



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



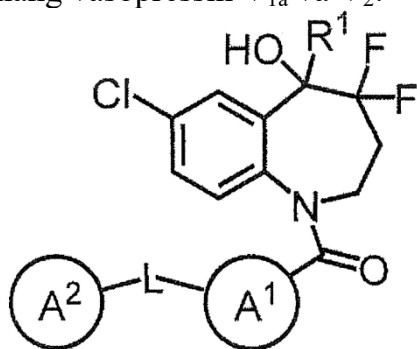
1-0040251

(51)^{2019.01} C07D 223/16; A61P 13/12; C07D 401/06; C07D 409/12; C07D 401/14; C07D 403/06; C07D 405/12; A61K 31/55; C07D 401/10 (13) B

- (21) 1-2020-00443 (22) 29/06/2018
(86) PCT/JP2018/024786 29/06/2018 (87) WO 2019/004421 A1 03/01/2019
(30) PCT/JP2017/024211 30/06/2017 JP
(45) 25/06/2024 435 (43) 25/05/2020 386
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan
(72) KAN, Keizo (JP); TAKUWA, Masatoshi (JP); TANAKA, Hirotaka (JP);
FUJIWARA, Hideto (JP); YAMABE, Hokuto (JP); MATSUDA, Satoshi (JP);
OHDACHI, Kazuhiro (JP); HANARI, Taiki (JP); MENJO, Yasuhiro (JP);
URUSHIMA, Tatsuya (JP); FUJITA, Shigekazu (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT BENZAZEPIN

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzazepin mới có công thức (1) hoặc muối của nó, có tính đối kháng vasopressin V_{1a} và V_2 :



(1)

trong công thức (1), R^1 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, v.v.; L là $-C(=O)-NH-$, v.v.; vòng A^1 là vòng hydrocacbon, v.v.; vòng A^2 là vòng hydrocacbon, v.v.; và mỗi trong số các vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phần tử thế.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001]

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất benzazepin và muối của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa dẫn xuất benzazepin và muối của nó làm thành phần hoạt tính, hữu ích trong việc chẩn đoán, phòng ngừa, và/hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến thụ thể vasopressin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002]

Vasopressin là một hoocmon kháng bài niệu và được biết là có chức năng làm tăng huyết áp. Thụ thể vasopressin V_{1a} và thụ thể vasopressin V_2 được biết đến là phân nhóm của thụ thể vasopressin, mỗi trong số chúng có liên quan đến chứng co mạch và sự tái hấp thụ nước trong ống góp.

[0003]

Tolvaptan có cấu trúc dị vòng benzo và được sử dụng để điều trị các loại bệnh, đặc biệt là làm chất đối kháng thụ thể vasopressin V_2 . Nó được biết là được chuyển hóa chủ yếu bởi enzyme chuyển hóa ở gan, CYP3A4 (tài liệu phi patent từ 1 đến 3). Các loại hợp chất được biết là có cấu trúc dị vòng benzo (tài liệu patent từ 1 đến 9), nhưng không có hợp chất nào có diflo và hydroxy ở các vị trí 4 và 5 tương ứng, của vòng benzazepin trong số các dị vòng benzo được biết là có tính đối kháng vasopressin như là các chất đối kháng cả vasopressin V_{1a} và V_2 .

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu Patent

[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

Tài liệu phi Patent

[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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết

[0006]

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất benzazepin mới, hoặc muối của chúng, có tính đối kháng vasopressin V_{1a} và V_2 và có tính ổn định chuyển hóa và đặc tính hấp thu có lợi.

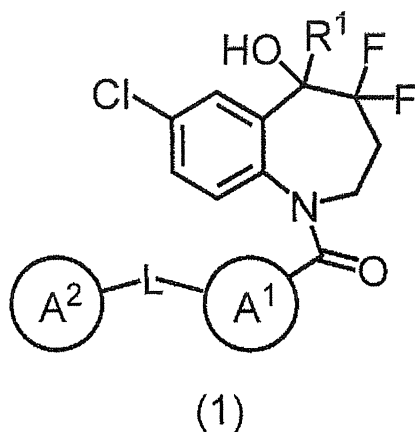
Cách thức giải quyết vấn đề

[0007]

Sau khi nghiên cứu chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã phát triển hợp chất benzazepin mới và muối của chúng có tính đối kháng vasopressin và có tính ổn định chuyển hóa và đặc tính hấp thu có lợi. Sáng chế đã được hoàn thành trên cơ sở những phát hiện này.

[0008]

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất benzazepin có công thức (1):



trong đó R^1 là đơteri, OH, COOH, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O-CO- tùy ý được thế, hoặc C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế;

L là liên kết trực tiếp hoặc $-C(=O)-NH-$;

Vòng A^1 là vòng hydrocarbon hoặc dị vòng;

Vòng A^2 là vòng hydrocarbon hoặc dị vòng; và

mỗi trong số các vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phần tử thế, hoặc muối của nó (dưới đây được gọi là “hợp chất theo sáng chế”).

Hiệu quả thực hiện sáng chế

[0009]

Hợp chất theo sáng chế có tính đối kháng vasopressin như là các chất đối kháng cả vasopressin V_{1a} và V_2 có thể hữu ích trong điều trị, phòng ngừa, và/hoặc chẩn đoán các bệnh khác nhau có liên quan đến thụ thể vasopressin. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có tính ổn định chuyển hóa có lợi để kéo dài hiệu quả dược lý và có đặc tính hấp thu có lợi.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0010]

Các ví dụ về “halo” hoặc “halogen” ở đây bao gồm flo, clo, brom, và iot. Ví dụ được ưu tiên là flo hoặc clo.

[0011]

Các ví dụ về “ C_{1-6} alkyl” ở đây bao gồm các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể là bao gồm metyl, etyl, propyl,

isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isoheptyl, và 3-methylpentyl.

[0012]

Các ví dụ về “C₂₋₆ alkenyl” ở đây bao gồm các nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 3 liên kết đôi và cụ thể là bao gồm vinyl (etenyl), 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, và 5-hexenyl.

[0013]

Thuật ngữ “halo-C₁₋₆ alkyl” ở đây là C₁₋₆ alkyl được thế bằng từ 1 đến 7, tốt hơn là 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, và bao gồm, ví dụ, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 2-cloetyl, 2-bromoetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2,2,2-triflo-1-metyletyl, pentaflloetyl, 2-triflometylpropyl, và 4-flobutyl.

[0014]

Các ví dụ về “C₃₋₆ xycloalkyl” ở đây bao gồm các nhóm alkyl vòng bão hòa có từ 3 đến 6 nguyên tử vòng cacbon và cụ thể là bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

[0015]

Các ví dụ về “vòng hydrocarbon” ở đây bao gồm vòng hydrocarbon đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 15 cạnh. Vòng “không bão hòa” đề cập đến vòng thơm hoặc vòng bão hòa chứa liên kết không bão hòa một phần. Các ví dụ về “vòng hydrocarbon” gồm:

(a) vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh; cụ thể là, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, và benzen; và

(b) vòng hydrocarbon hai vòng hoặc ba vòng có từ 7 đến 15 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa, tốt hơn là vòng hydrocarbon hai vòng có từ 7 đến 12 cạnh bão hòa

hoặc không bão hòa; cụ thể là, inden, dihydroinden, naphtalen, dihydronaphtalen, tetrahydronaphtalen, anthraxen, và phenanthren.

[0016]

Các ví dụ về “dị vòng” ở đây bao gồm dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất một, ví dụ, từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm chứa nitơ, oxy, và lưu huỳnh và gồm, ví dụ, dị vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng có từ 3 đến 15 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa. Vòng bất kỳ trong số các vòng trong dị vòng hai vòng hoặc ba vòng có thể chứa nguyên tử khác loại hoặc tất cả các vòng có thể chứa nguyên tử khác loại. Vòng “không bão hòa” đề cập đến vòng thơm hoặc vòng bão hòa chứa liên kết không bão hòa một phần. Dị vòng tốt hơn là dị vòng đơn vòng hoặc dị vòng hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất một nguyên tử nitơ vòng. Nguyên tử vòng trong dị vòng có thể được thế bằng oxo để tạo thành oxit. Thuật ngữ “dị vòng” bao gồm, ví dụ:

(a) dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là từ 3 đến 6 cạnh, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 4, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, tetrahydropyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, triazol, tetrazol, dihydrotriazin, azetidin, pyrrolidin, imidazolidin, piperidin, pyrazolidin, piperazin, azepan, và 1,4-diazepan;

(b) dị vòng hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 7 đến 15 cạnh chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 5 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là dị vòng hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 7 đến 12 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, indol, indolin (dihydroindol), isoindol, isoindolin (dihydroisoindol), benzimidazol, dihydrobenzimidazol, indazol, indazolin (dihydroindazol), quinolin, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, decahydroquinolin, isoquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, benzotriazol, tetrazolopyridin,

tetrazolopyridazin, dihydrotriazolopyridazin, imidazopyridin, naphtyridin, tetrahydronaphtyridin, hexahydronaphtyridin, xinolin, quinoxalin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, quinazolin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, pyrazolopyridin, tetrahydropyridoindol, benzazepin, tetrahydrobenzazepin, carbazol, phenanthridin, và dihydrophenanthridin;

(c) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, furan, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, và dioxan;

(d) dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 7 đến 12 cạnh chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, benzofuran, dihydrobenzofuran, croman, benzodioxol, và benzodioxan;

(e) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, thiophen, tetrahydrothiophen, thiopyran, và tetrahydrothiopyran;

(f) dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 12 cạnh chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử lưu huỳnh dưới dạng nguyên tử vòng; cụ thể là, benzothiophen;

(g) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, oxazol, isoxazol, oxadiazol, và morpholin;

(h) dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 12 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, benzoxazol, dihydrobenzoxazol, benzoxadiazol, benzoisoxazol, benzoxazin, dihydrobenzoxazin, furopyridin, furopyrol, benzoxazepin, và tetrahydrobenzoxazepin;

(i) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3,

nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, thiazol, thiazolin (dihydrothiazol), thiadiazol, isothiazol, và thiazolidin;

(j) dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 12 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, benzothiazol, dihydrobenzothiazol, benzothiadiazol, thienopyridin, imidazothiazol, dihydroimidazothiazol, thienopyrazin, benzothiazin, dihydrobenzothiazin, benzothiazepin, và tetrahydrobenzothiazepin; và

(k) dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 12 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng; cụ thể là, benzoxathiin.

[0017]

Mỗi nhóm được định nghĩa ở đây có thể tạo thành một phần của một nhóm khác và có thể tùy ý liên kết với một nhóm khác qua một liên kết như -O-, -CO-, -COO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-O-, -O-CO-, và -SO₂-NH-. Ví dụ, nhóm trong đó C₁₋₆ alkyl liên kết với một nhóm khác qua -O- được thể hiện dưới dạng C₁₋₆ alkyl-O-. Nhóm C₁₋₆ alkyl trong nhóm C₁₋₆ alkyl-O- có cùng định nghĩa như C₁₋₆ alkyl.

[0018]

Theo một số phương án, R¹ tốt hơn là đoteri; OH; COOH; C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-SO₂-O- tùy ý được thế, silyl-O- tùy ý được thế, OH tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-COO- tùy ý được thế, tetrahydropyranyl-O-, và dị vòng; C₁₋₆ alkyl-O-CO- tùy ý được thế; hoặc C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế, amino tùy ý được thế là, ví dụ, amino tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng OH, C₁₋₆ alkyl-SO₂- tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-O-CO- tùy ý được thế, và benzyl-O-CO-,

C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế trong C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-SO₂- tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-SO₂-O- tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-COO- tùy ý được thế, và C₁₋₆

alkyl-O-CO- tùy ý được thế là, ví dụ, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl-O-, phenyl tùy ý được thế, phenyl-SO₂-NH- tùy ý được thế, và naphtalenyl-SO₂-NH-, phenyl tùy ý được thế là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, và NO₂,

silyl-O- tùy ý được thế là, ví dụ, silyl-O- tùy ý được thế bằng 1 đến 3 C₁₋₆ alkyl giống nhau hoặc khác nhau,

dị vòng là, ví dụ, thiazol hoặc pyridin, và

C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế là, ví dụ, C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[0019]

Tốt hơn nữa là, R¹ là đoteri; OH; hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế, và OH.

Đặc biệt tốt hơn là, R¹ là C₁₋₆ alkyl được thế bằng OH.

[0020]

Trong công thức (1), vòng A¹ tốt hơn là vòng hydrocarbon đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa, hoặc dị vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng có từ 3 đến 15 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 5, nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh dưới dạng nguyên tử vòng.

Tốt hơn nữa là, vòng A¹ là:

(a) vòng hydrocarbon đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa, tốt hơn là, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, hoặc benzen, tốt hơn nữa là, benzen,

(b) dị vòng đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 4, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là,

pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, tetrahydropyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, triazol, tetrazol, dihydrotriazin, azetidin, pyrrolidin, imidazolidin, piperidin, pyrazolidin, piperazin, azepan, hoặc 1,4-diazepan, tốt hơn nữa là, pyridin hoặc pyrazin, đặc biệt tốt hơn là, pyridin,

(c) dị vòng hai vòng có từ 7 đến 15 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 5, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, indol, indolin (dihydroindol), isoindol, isoindolin (dihydroisoindol), benzimidazol, dihydrobenzimidazol, indazol, indazolin (dihydroindazol), quinolin, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, decahydroquinolin, isoquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, benzotriazol, tetrazolopyridin, tetrazolopyridazin, dihydrotriazolopyridazin, imidazopyridin, naphtyridin, tetrahydronaphtyridin, hexahydronaphtyridin, xinolin, quinoxalin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, quinazolin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, pyrazolopyridin, tetrahydropyridoindol, benzazepin, tetrahydrobenzazepin, carbazol, phenanthridin, hoặc dihydrophenanthridin, tốt hơn nữa là, tetrahydroisoquinolin,

(d) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, oxazol, hoặc

(e) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, thiazol.

Đặc biệt tốt hơn là, vòng A¹ là benzen hoặc pyridin.

[0021]

Vòng A¹ có thể có ít nhất một hoặc nhiều, tốt hơn là, 1 đến 4, tốt hơn nữa là 1 phần tử thế. Phần tử thế này tốt hơn là và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế, halogen, và oxo. Phần tử thế này tốt hơn nữa là bao gồm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau

hoặc khác nhau; C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl-O-, và halo-C₁₋₆ alkyl-O-; halogen; và oxo. Phần tử thế này tốt hơn nữa là bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, và C₁₋₆ alkyl-O-C₁₋₆ alkyl-O-. Phần tử thế này còn tốt hơn nữa là bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, và C₁₋₆ alkyl-O-. Phần tử thế này đặc biệt tốt hơn là halogen.

[0022]

Theo một số phương án, vòng A¹ là benzen, pyridin, pyrazin, hoặc tetrahydroisoquinolin, tốt hơn là, benzen hoặc pyridin, mà có thể có phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế nêu trên.

[0023]

Trong công thức (1), vòng A² tốt hơn là vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, hoặc dị vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 15 cạnh chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 5, nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh dưới dạng nguyên tử vòng.

Tốt hơn nữa, vòng A² là:

(a) vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, tốt hơn là, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, hoặc benzen, tốt hơn nữa là, benzen,

(b) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 4, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, tetrahydropyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, triazol, tetrazol, dihydrotriazin, azetidin, pyrolidin, imidazolidin, piperidin, pyrazolidin, piperazin, azepan, hoặc 1,4-diazepan, tốt hơn nữa là, pyridin,

(c) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, furan, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, hoặc dioxan, tốt hơn nữa là, furan,

(d) dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 12 cạnh chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, benzofuran,

(e) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, thiophen, tetrahydrothiophen, tetrahydrothiopyran, tốt hơn nữa là, thiophen,

(f) dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 15 cạnh chứa ít nhất một, ví dụ, 1 đến 5, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, indol, indolin (dihydroindol), isoindol, isoindolin (dihydroisoindol), benzimidazol, dihydrobenzimidazol, indazol, indazolin (dihydroindazol), quinolin, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, decahydroquinolin, isoquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, benzotriazol, tetrazolopyridin, tetrazolopyridazin, dihydrotriazolopyridazin, imidazopyridin, naphthyridin, tetrahydronaphthyridin, hexahydronaphthyridin, xinolin, quinoxalin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, quinazolin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, pyrazolopyridin, tetrahydropyridoindol, benzazepin, tetrahydrobenzazepin, carbazol, phenanthridin, hoặc dihydrophenanthridin, tốt hơn nữa là, tetrahydroisoquinolin,

(g) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, oxazol, hoặc

(h) dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh và có ít nhất một, ví dụ, 1 đến 3, nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, tốt hơn là, thiazol.

Đặc biệt tốt hơn là, vòng A² là benzen.

[0024]

Vòng A² có thể có ít nhất một hoặc nhiều, tốt hơn là, 1 đến 4, tốt hơn nữa là, 1 đến 3, đặc biệt tốt hơn là, 2 phần tử thế. Phần tử thế này tốt hơn là và độc lập được

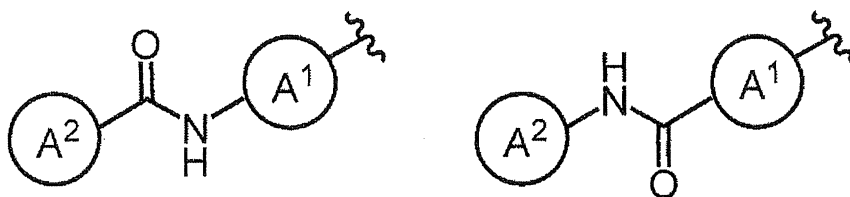
chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, halogen, oxo, phenyl tùy ý được thế, và pyridyl tùy ý được thế. Phần tử thế này tốt hơn nữa là bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau; C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau; C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau; halogen; oxo; phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} alkyl-O-; và pyridyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau. Phần tử thế này còn tốt hơn là và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen; C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halogen; C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế bằng halogen; C_{3-6} xycloalkyl, đặc biệt tốt hơn là xyclopropyl hoặc xyclobutyl; phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, hoặc halo- C_{1-6} alkyl-O-; và pyridyl. Phần tử thế này còn tốt hơn nữa và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, và phenyl tùy ý được thế bằng halogen. Phần tử thế này đặc biệt tốt hơn là và độc lập được chọn từ halogen hoặc phenyl. Khi vòng A^2 có nhiều phần tử thế trên nguyên tử cacbon vòng của nó, các phần tử thế có thể kết hợp cùng với nguyên tử cacbon để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl, tốt hơn là, xyclopropyl hoặc xyclobutyl, để vòng A^2 có thể tạo thành vòng spiro.

[0025]

Theo một số phương án, vòng A^2 là benzen, pyridin, furan, thiophen, hoặc tetrahydroisoquinolin, tốt hơn là, benzen, mà có thể có phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế nêu trên.

[0026]

Khi L là $-C(=O)-NH-$, công thức (1) bao gồm cả hai phương án dưới đây:

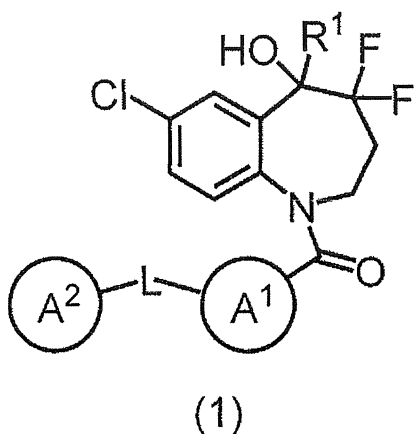


trong đó đường lượn sóng là điểm liên kết và A^1 và A^2 là giống như được định nghĩa ở trên.

[0027]

Sáng chế bao gồm các phương án được minh họa như dưới đây.

Mục 1. Hợp chất benzazepin có công thức (1):



trong đó R^1 là đơteri, OH, COOH, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O-CO- tùy ý được thế, hoặc C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế;

L là liên kết trực tiếp hoặc $-C(=O)-NH-$;

Vòng A^1 là vòng hydrocarbon hoặc dị vòng;

Vòng A^2 là vòng hydrocarbon hoặc dị vòng; và

mỗi trong số các vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phần tử thế, hoặc muối của nó.

[0028]

Mục 2. Hợp chất theo mục 1, trong đó vòng A^1 là vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, hoặc dị vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 15 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử

khác loại dưới dạng vòng thành phần độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

Vòng A^2 là vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, hoặc dị vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 15 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại dưới dạng vòng thành phần độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và mỗi trong số các vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phân tử thế, hoặc muối của nó.

[0029]

Mục 3. Hợp chất theo mục 1 hoặc 2, hoặc muối của nó, trong đó vòng A^1 là vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 15 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ, hoặc dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ,

Vòng A^2 là vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 3 đến 8 cạnh, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 12 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 15 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị

vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ, hoặc dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ, và

mỗi trong số các vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phần tử thế.

[0030]

Mục 4. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó vòng A^1 là benzen, pyridin, pyrazin, hoặc tetrahydroisoquinolin và vòng A^1 có thể có từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, halogen, và oxo;

Vòng A^2 là benzen, pyridin, furan, thiophen, hoặc tetrahydroisoquinolin và vòng A^2 có thể có 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, halogen, oxo, phenyl tùy ý được thế, và pyridyl tùy ý được thế,

với điều kiện là nếu vòng A^2 có nhiều phần tử thế trên nguyên tử cacbon vòng của nó, thì các phần tử thế này có thể kết hợp với nguyên tử cacbon để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl; hoặc muối của nó.

[0031]

Mục 5. Hợp chất theo mục 4, trong đó, ở vòng A^1 , phần tử thế của mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế hoặc C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế độc lập là từ 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C_{1-6} alkyl-O-,

ở vòng A^2 , phần tử thế của mỗi C_{1-6} alkyl tùy ý được thế hoặc C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế độc lập là từ 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, phần tử thế của C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế là từ 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, phần tử thế của phenyl tùy ý được thế là 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} alkyl-O-, và phần tử thế của pyridyl tùy ý được thế là 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc muối của nó.

[0032]

Mục 6. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó R^1 là đoteri; OH; COOH; C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-SO₂-O- tùy ý được thế, silyl-O- tùy ý được thế, OH, C_{1-6} alkyl-COO- tùy ý được thế, tetrahydropyranyl-O-, thiazolyl, và pyridyl; C_{1-6} alkyl-O-CO- tùy ý được thế; hoặc C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế,

amino tùy ý được thế là amino tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH, C_{1-6} alkyl-SO₂- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O-CO- tùy ý được thế, và benzyl-O-CO-,

C_{1-6} alkyl tùy ý được thế trong C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-SO₂- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-SO₂-O- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-COO- tùy ý được thế, và C_{1-6} alkyl-O-CO- tùy ý được thế là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, phenyl-SO₂-NH- tùy ý được thế, và naphtalenyl-SO₂-NH-, phenyl tùy ý được thế là phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, và NO₂, silyl-O- tùy ý được thế là silyl-O- tùy ý được thế bằng 1 đến 3 C_{1-6} alkyl giống nhau hoặc khác nhau, và

C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế là C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc muối của nó.

[0033]

Mục 7. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó R^1 là đoteri; OH; hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng amino tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, hoặc OH,

amino tùy ý được thế là amino tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH, và

C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế là C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc muối của nó.

[0034]

Mục 8. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl được thế bằng OH, hoặc muối của nó.

[0035]

Mục 9. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó vòng A^1 là benzen tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, halo- C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-, halo- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-O-halo- C_{1-6} alkyl-O-, hoặc halo- C_{1-6} alkyl-O-halo- C_{1-6} alkyl-O-; pyridin tùy ý được thế bằng halogen; pyrazin; hoặc tetrahydroisoquinolin tùy ý được thế bằng oxo; và

Vòng A^2 là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, halo- C_{1-6} alkyl-O-, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl, và pyridyl, tùy ý được thế phenyl being phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, hoặc halo- C_{1-6} alkyl-O-; pyridin tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, hoặc phenyl; furan tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl; thiophen tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl; hoặc tetrahydroisoquinolin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, và oxo, với điều kiện là nếu tetrahydroisoquinolin có nhiều nhóm C_{1-6} alkyl trên nguyên tử cacbon vòng của nó, thì các nhóm C_{1-6} alkyl này có thể kết hợp với nguyên tử cacbon để tạo thành C_{3-6} xycloalkyl, hoặc muối của nó.

[0036]

Mục 10. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl được thế bằng OH,

Vòng A^1 là benzen tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, hoặc C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-; hoặc pyridin tùy ý được thế bằng halogen, và

Vòng A^2 là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, halo- C_{1-6} alkyl-O-, C_{3-6}

xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl, và pyridyl, tùy ý được thế phenyl being phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc halo-C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc muối của nó.

[0037]

Mục 11. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl được thế bằng OH,

Vòng A¹ là benzen tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkyl-O-, và

Vòng A² là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, và phenyl tùy ý được thế bằng halogen, hoặc muối của nó.

[0038]

Mục 12. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl được thế bằng OH,

Vòng A¹ là benzen, hoặc benzen được thế bằng halogen, và

Vòng A² là benzen được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và phenyl, hoặc muối của nó.

[0039]

Mục 13. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl được thế bằng OH,

Vòng A¹ là pyridin,

Vòng A² là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, và phenyl tùy ý được thế bằng halogen, hoặc muối của nó.

[0040]

Mục 14. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl được thế bằng OH,

Vòng A¹ là benzen tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc halo-C₁₋₆ alkyl-O-; hoặc pyridin, và

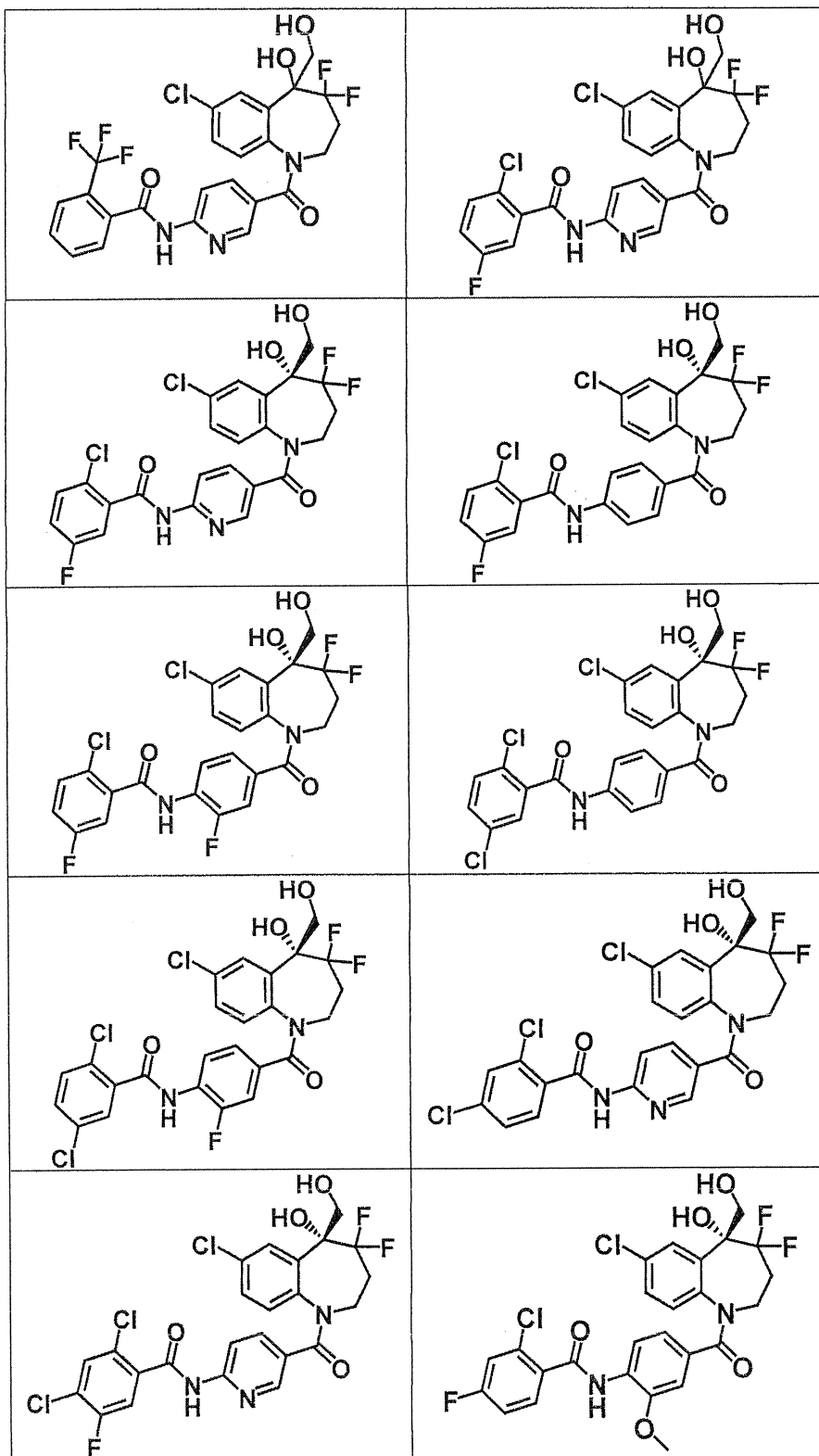
Vòng A² là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, và phenyl tùy ý được thế bằng halogen; pyridin tùy ý được thế bằng phenyl hoặc halo-C₁₋₆ alkyl; hoặc tetrahydroisoquinolin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và oxo, hoặc muối của nó.

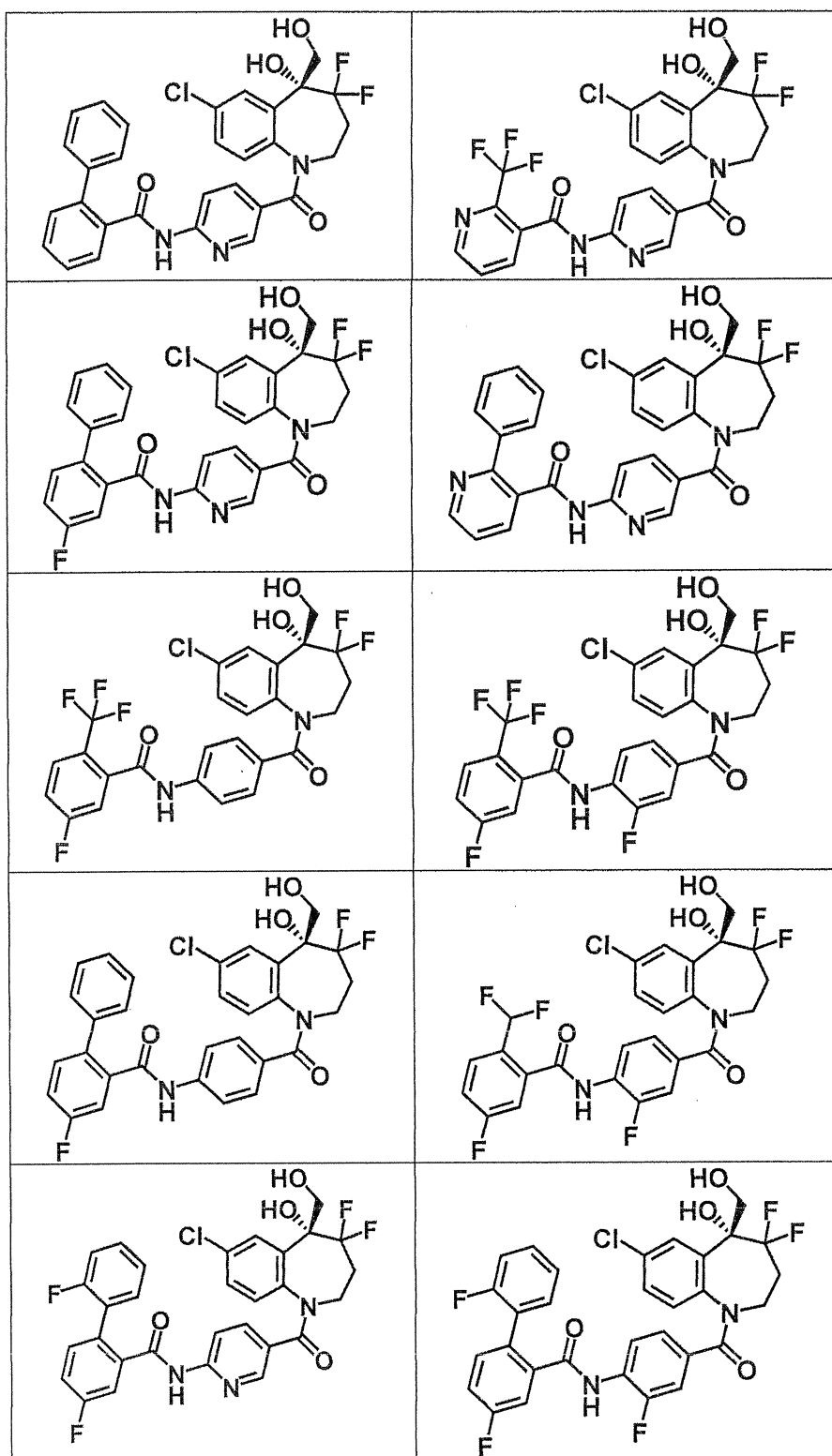
[0041]

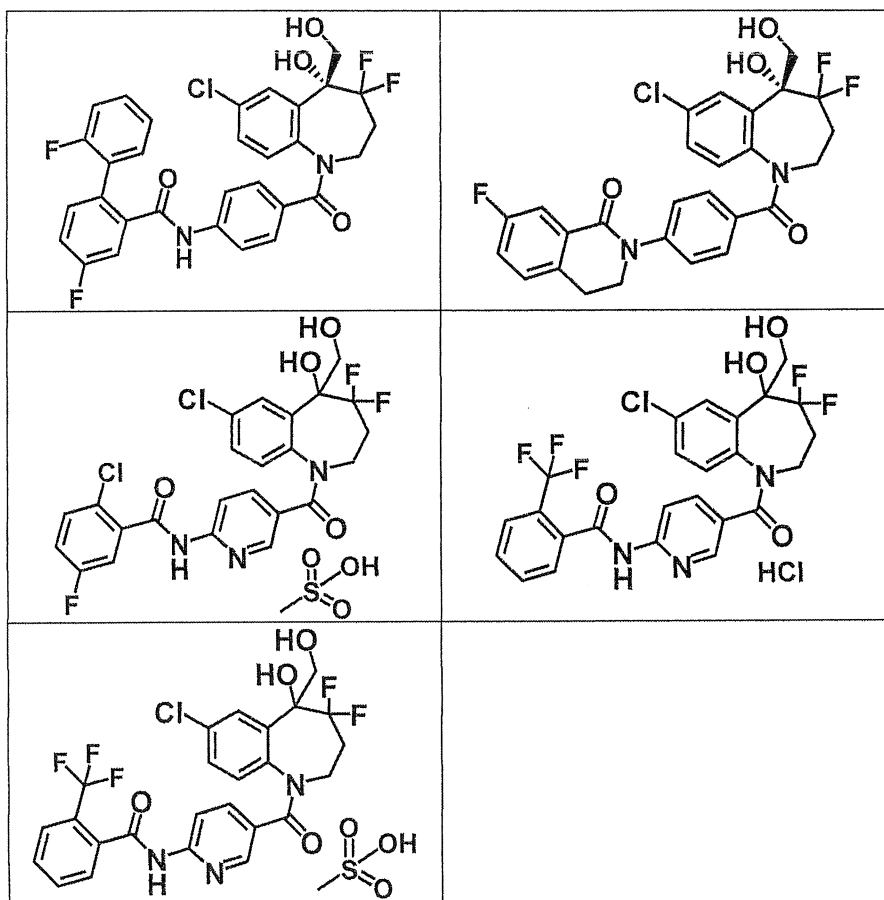
Mục 15. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 14, trong đó L là -C(=O)-NH-, hoặc muối của nó.

[0042]

Mục 16. Hợp chất, hoặc muối của nó, được chọn từ nhóm hợp chất dưới đây:







[0043]

Mục 17. Chất đối kháng thụ thể vasopressin chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 hoặc muối của nó.

[0044]

Mục 18. Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, để điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Meniere, cao huyết áp, phù, xung cổ chướng, suy tim, rối loạn chức năng thận, suy thận, bệnh thận đa nang, hội chứng bài tiết vasopressin không thích hợp, bệnh xơ gan, hạ natri huyết, hạ kali huyết, bệnh tiểu đường, kém lưu thông máu, say tàu xe, rối loạn chuyển hóa nước, và rối loạn thiếu máu cục bộ.

[0046]

Mục 19. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16 hoặc muối của nó

để sử dụng trong việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Meniere, cao huyết áp, phù, xung cổ chướng, suy tim, rối loạn chức năng thận, suy thận, bệnh thận đa nang, hội chứng bài tiết vasopressin không thích hợp, bệnh xơ gan, hạ natri huyết, hạ kali huyết, bệnh tiểu đường, kém lưu thông máu, say tàu xe, rối loạn chuyển hóa nước, và rối loạn thiếu máu cục bộ.

[0048]

Sáng chế cũng bao hàm các tổ hợp bất kỳ của các phương án được ưu tiên hoặc những lựa chọn cho các yếu tố hoặc các dấu hiệu khác nhau ở đây cũng như các phương án được minh họa trên đây miễn là các tổ hợp này là không kỵ nhau.

[0049]

[Phương pháp điều chế chung]

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp điều chế thông thường như được thể hiện dưới đây nhưng phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Chất ban đầu được sử dụng ở đây là có thể có bán sẵn hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết hoặc phương pháp bất kỳ phù hợp với các phương pháp đó.

Loại dung môi, axit, bazơ, nhóm bảo vệ và nhóm rời chuyển không bị giới hạn bất kỳ, mà thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa tổng hợp hữu cơ đều có thể được sử dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế.

Các sản phẩm trong quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo nếu chúng được hòa tan trong dung dịch phản ứng hoặc ở dạng sản phẩm thô. Sản phẩm cũng có thể được tách từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp thông thường và được tinh chế một cách dễ dàng theo các quy trình tinh chế thông thường. Các quy trình tinh chế này bao gồm, ví dụ, lọc, chiết, cô, làm bay hơi, kết tủa, kết tinh lại, chưng cất, sắc ký và phân giải quang.

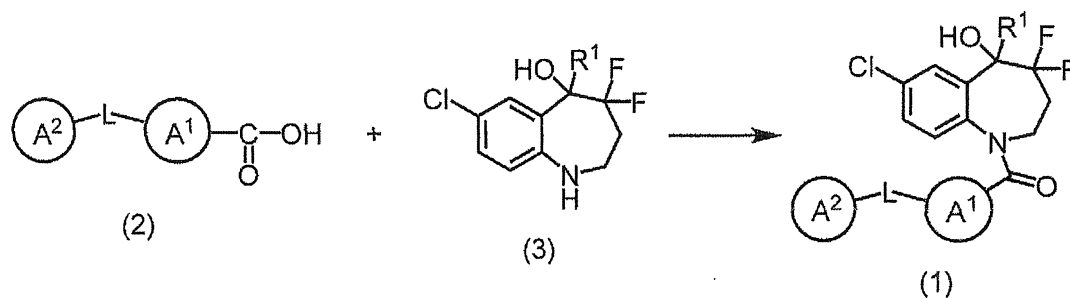
Quá trình alkyl hóa, thủy phân, amin hóa, este hóa, amit hóa, ête hóa, oxy hóa và khử trong khi điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được tiến hành theo các

phương pháp đã biết.

Các chất phản ứng và phương pháp thường được sử dụng ở đây được mô tả trong, ví dụ, ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS tái bản lần 2, ACADEMIC PRESS, INC. 1989; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989, P. G. M. Wuts; T. W. Greene "Greene's Protective Group in Organic Synthesis" tái bản lần thứ 4, 2006; và John Wiley & Sons, New York, 1991, P.309.

[0050]

Sơ đồ phản ứng-1



Trong sơ đồ này, R^1 , A^1 , A^2 , và L là giống như được định nghĩa ở trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách amit hóa sử dụng hợp chất (2) và hợp chất (3). Cụ thể là, hợp chất (1) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất (2) hoặc dẫn xuất phản ứng trong nhóm carboxy của nó và hợp chất (3) hoặc dẫn xuất phản ứng trong nhóm imino của nó.

[0051]

Dẫn xuất phản ứng được ưu tiên của hợp chất (2) trong nhóm carboxy bao gồm, ví dụ, các halogenua axit, azit axit, axit anhydrit, amit hoạt hóa, và este hoạt hóa. Dẫn xuất phản ứng được ưu tiên gồm axit clohydric; azit axit; hỗn hợp axit anhydrit với axit như phosphat được thế (ví dụ, dialkyl phosphat, phenyl phosphat, diphenyl phosphat, dibenzyl phosphat, và phosphat halogen hóa), dialkyl phosphit, axit sunfuro, axit thiosulfuric, axit sulfuric, axit sulfonic (ví dụ, axit metansulfonic), axit carboxylic béo (ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit butyric, axit isobutyric,

axit pivalic, axit pentanoic, axit isopentanoic, axit 2-ethylbutyric, và axit tricloaxetic), và axit carboxylic thơm (ví dụ, axit benzoic); axit anhydrit đối xứng; các amit hoạt hóa với imidazol, imidazol được thế 4, dimethylpyrazol, triazol, hoặc tetrazol; các este hoạt hóa (ví dụ, xyanometyl este, metoxymetyl este, dimethyliminometyl este, vinyl este, propargyl este, p-nitrophenyl este, 2,4-dinitrophenyl este, triclophenyl este, pentaclophenyl este, và mesylphenyl este); và các este có các hợp chất N-hydroxy (ví dụ, N,N-dimethylhydroxylamin, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-hydroxysuccinimit, N-hydroxyphthalimit, và HOBt). Các dẫn xuất phản ứng như vậy có thể được chọn từ các dẫn xuất này dựa vào loại hợp chất (2) được sử dụng.

[0052]

Trong trường hợp nếu hợp chất (2) được sử dụng dưới dạng axit tự do hoặc muối của nó ở sơ đồ phản ứng-1, phản ứng này có thể được tiến hành dưới sự có mặt của chất làm ngưng tụ. Chất làm ngưng tụ này có thể là chất bất kỳ đã biết thường được sử dụng trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, DCC; N-xyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimit; N-xyclohexyl-N'-(4-diethylaminoxyclohexyl)carbodiimit; N,N'-diethylcarbodiimit; N,N'-diisopropylcarbodiimit; WSC hoặc muối HCl của nó; N,N'-carbonylbis(2-metylimidazol); pentametylenketen-N-xyclohexylimin; diphenylketen-N-xyclohexylimin; etoxyaxetylen, 1-alkoxy-1-cloetylen; trialkyl phosphit; etyl polyphosphat; isopropyl polyphosphat; photpho oxyclorea (phosphoryl clorea); photpho triclorea; diphenylphosphoryl azit; thionyl clorea; oxalyl clorea; alkyl haloformat như etyl cloformat và isopropyl cloformat; triphenylphosphin; muối 2-etyl-7-hydroxybenzisoxazoli; muối nội phân tử 2-etyl-5-(m-sulfophenyl)isoxazoli hydroxit; benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat; 1-(p-clobenzensulfonyloxy)-6-clo-1H-benzotriazol; và chất mà được gọi là thuốc thử Vilsmeier được điều chế trong phản ứng giữa DMF với chất như thionyl clorea, phosgen, triclometyl cloformat, và photpho oxyclorea. Phản ứng cũng có thể được

thực hiện dưới sự có mặt của chất làm ngưng tụ nêu trên và chất este hóa hoạt tính như N-hydroxysuccinimit, N-hydroxyphthalimit, và HOBt.

[0053]

Dẫn xuất phản ứng được ưu tiên của hợp chất (3) trong nhóm imino bao gồm, ví dụ, imino loại bazơ Schiff hoặc chất hỗn biến dạng enamin của nó được sinh ra trong phản ứng giữa hợp chất (3) với hợp chất cacbonyl như andehyt và keton; dẫn xuất silyl được sinh ra trong phản ứng giữa hợp chất (3) với hợp chất silyl như bis(trimetylsilyl)axetamit, mono(trimetylsilyl)axetamit, và bis(trimetylsilyl)urê; và dẫn xuất được sinh ra trong phản ứng giữa hợp chất (3) với phospho triclorea hoặc phosgen.

[0054]

Sơ đồ phản ứng-1 thường được tiến hành trong dung môi thông thường mà không làm ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi này bao gồm, ví dụ, nước; dung môi rượu như MeOH, EtOH, isopropanol, n-butanol, trifloetanol, và etylen glycol; dung môi keton như axeton và metyl etyl keton; dung môi ête như THF, dioxan, Et₂O, diisopropyl ête, và diglym; dung môi este như AcOMe và AcOEt; dung môi cực aprotic như MeCN, DMF, và DMSO; dung môi hydrocarbon như n-pentan, n-hexan, n-heptan, và xyclohexan; dung môi hydrocarbon halogen hóa như DCM, và etylen clorua; và các dung môi hữu cơ khác; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

[0055]

Sơ đồ phản ứng-1 có thể được tiến hành dưới sự có mặt của bazơ. Bazơ này có thể là bazơ hữu cơ và vô cơ bất kỳ đã biết thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Bazơ vô cơ như vậy bao gồm, ví dụ, kim loại kiềm (ví dụ, natri và kali), hydro cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, và kali hydro cacbonat), hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, LiOH, NaOH, và KOH), cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, và Cs₂CO₃), alkoxit kim loại kiềm thấp (ví dụ, natri metoxit và natri etoxit), và kim loại kiềm hydrua (ví dụ, NaH và KH). Bazơ hữu cơ như vậy bao gồm, ví dụ, trialkylamin (ví dụ, trimetylamin,

hoặc dưới sự có mặt của dung môi trơ có thể thu được hợp chất (1a).

Nhóm bảo vệ không giới hạn bất kỳ cho hydroxy mà thường được sử dụng trong lĩnh vực hoá tổng hợp hữu cơ có thể được sử dụng cho nhóm bảo vệ OH-. Nhóm bảo vệ OH- như vậy bao gồm, ví dụ, nhóm alkyl (ví dụ, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, triflometyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, và axetylmetyl); nhóm alkyl(alkenyl)carbonyl (ví dụ, axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, acryloyl, propioloyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl, và (E)-2-metyl-2-butenoyl); nhóm arylcarbonyl (ví dụ, benzoyl, α -naphthoyl, β -naphthoyl, 2-bromobenzoyl, 4-bromobenzoyl, 4-clobenzoyl, 2,4,6-trimetylbenzoyl, 4-toluoyl, 4-anisoyl, 4-nitrobenzoyl, 2-nitrobenzoyl, 2-(metoxycarbonyl)benzoyl, và 4-phenylbenzoyl); nhóm tetrahydro(thio)pyranyl(furanyl) (ví dụ, tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl); nhóm silyl (ví dụ, trimetylsilyl, trietylsilyl, isopropyldimetylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, metyldiisopropylsilyl, metyl di-tert-butylsilyl, triisopropylsilyl, diphenylmetylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl, và phenyldiisopropylsilyl); nhóm alkoxymetyl (ví dụ, metoxymetyl, 1,1-dimetyl-1-metoxymetyl, etoxymetyl, propoxymetyl, isopropoxymetyl, butoxymetyl, tert-butoxymetyl, 2-metoxyetoxymetyl, 2,2,2-tricloetoxymetyl, và bis(2-cloetoxy)metyl); và nhóm aralkyl (ví dụ, benzyl, α -naphtylmetyl, β -naphtylmetyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, α -naphtyldiphenylmetyl, 9-anthrylmetyl, 4-metylbenzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, 3,4,5-trimetylbenzyl, 4-metoxybenzyl, 4-metoxyphenyldiphenylmetyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 4-bromobenzyl, và 4-xyanobenzyl). Quá trình loại bỏ nhóm bảo vệ bất kỳ mà thường được sử dụng trong lĩnh vực này có thể được áp dụng.

Dung môi trơ được sử dụng ở đây bao gồm, ví dụ, nước; dung môi ête như dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ête, 1,2-dimetoxyetan, dietylen glycol dimetyl ête, và etylen glycol dimetyl ête; dung môi hydrocarbon halogen hóa như metylen clorua,

cloform, 1,2-dicloetan, và cacbon tetraclorea; dung môi hydrocarbon thơm như benzen, toluen, và xylen; dung môi rượu bậc thấp như metanol, etanol, và isopropanol; và dung môi cực như DMF, DMSO, triamit hexametylphosphoric, và axetonitril. Dung môi trơ được sử dụng riêng rẽ hoặc hỗn hợp hai hoặc nhiều loại.

[0058]

Sơ đồ phản ứng-2 được tiến hành theo phương pháp thông thường như thủy phân và khử.

Quá trình thủy phân tốt hơn là được tiến hành dưới sự có mặt của bazơ hoặc axit gồm các axit Lewis. Bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, bazơ vô cơ như hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, natri hydroxit và kali hydroxit), hydroxit kim loại kiềm thổ (ví dụ, magiê hydroxit và canxi hydroxit), cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, natri cacbonat và kali cacbonat), cacbonat kim loại kiềm thổ (ví dụ, magiê cacbonat và canxi cacbonat), và hydro cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, natri hydro cacbonat và kali hydro cacbonat); và bazơ hữu cơ như các trialkylamin (ví dụ, trimetylamin và trietylamin), picolin, DBN, DABCO, và DBU. Axit như vậy bao gồm các axit hữu cơ (ví dụ, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit tricloaxetic, và axit trifloaxetic) và các axit vô cơ (ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, và axit sunfuric). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ sử dụng axit trihaloaxetic (ví dụ, axit tricloaxetic và axit trifloaxetic) có thể được tiến hành dưới sự có mặt của chất khử cation (ví dụ, anisol và phenol). Các bazơ hoặc axit ở dạng lỏng có thể gấp hai lần dưới dạng dung môi.

Nhiệt độ phản ứng trong quá trình thủy phân là không bị giới hạn và phản ứng thường được tiến hành dưới các điều kiện bất kỳ như làm lạnh, nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt.

[0059]

Quá trình khử bao gồm, ví dụ, khử hóa học và khử xúc tác.

Chất khử được sử dụng trong khử hóa học bao gồm, ví dụ, kim loại (ví dụ, thiếc, kẽm, và sắt) và hỗn hợp các hợp chất kim loại (ví dụ, crom clorua và crom axetat)

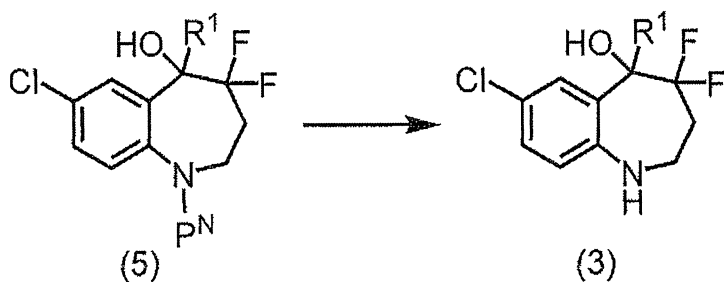
và axit hữu cơ hoặc vô cơ (ví dụ, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, axit p-toluensulfonic, axit clohydric, và axit bromhydric).

Chất xúc tác được sử dụng trong khử xúc tác bao gồm, ví dụ, chất xúc tác thông thường như chất xúc tác platin (ví dụ, đĩa platin, bột platin, platin đen, platin keo, platin oxit, và dây platin), chất xúc tác paladi (ví dụ, bột paladi, paladi đen, paladi oxit, paladi-cacbon, paladi keo, paladi-bari sulfat, và paladi-bari cacbonat), chất xúc tác nickel (ví dụ, nickel đã khử, nickel đã oxy hóa, và nickel Raney), chất xúc tác coban (ví dụ, coban khử và coban Raney), chất xúc tác sắt (ví dụ, sắt khử và sắt Raney), và chất xúc tác đồng (ví dụ, đồng khử, đồng Raney, và đồng Ullmann).

Phản ứng khử được tiến hành trong dung môi thông thường mà không làm ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng, như nước; rượu như metanol, etanol, trifloetanol, và etylen glycol; ête như axeton, dietyl ête, dioxan, và tetrahydrofuran; hydrocarbon halogen hóa như cloform, metylen clorua, và etylen clorua; các este như metyl axetat và etyl axetat; dung môi cực aprotic như axetonitril và N,N-dimetylformamit; dung môi bazơ như pyridin; và các dung môi hữu cơ khác; và các dung môi hỗn hợp của chúng. Phản ứng khử thông thường được tiến hành ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 200°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C, trong khoảng 1 đến 30 giờ.

[0060]

Sơ đồ phản ứng-3



Trong sơ đồ này, R¹ là giống như được định nghĩa ở trên và P^N là nhóm bảo vệ cho amino.

Hợp chất (3) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ cho amino ở hợp

chất (5). Quá trình loại bỏ nhóm bảo vệ cho amino có thể được tiến hành theo phương pháp thông thường như thủy phân trong sơ đồ phản ứng-2 và hydro phân.

Nhóm bảo vệ cho amino bao gồm, ví dụ, alkoxycarbonyl, alkanoyl, và alkyl được thế aryl.

Nhóm alkoxycarbonyl bao gồm, ví dụ, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, và hexyloxycarbonyl.

Nhóm alkanoyl bao gồm, ví dụ, formyl, axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, tert-butylcarbonyl, và hexanoyl.

Nhóm alkyl được thế aryl bao gồm, ví dụ, benzyl, 2-phenyletyl, 1-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenylpentyl, 6-phenylhexyl, diphenylmetyl, trityl, và C₁₋₆ alkyl được thế bằng phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau. Phần tử thế trên nhóm phenyl bao gồm, ví dụ, halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, halo-C₁₋₆ alkyl-O-, hydroxy-C₁₋₆ alkyl, hydroxy-halo-C₁₋₆ alkyl, hydroxy-C₁₋₆ alkyl-O-, hydroxy-halo-C₁₋₆ alkyl-O-, và C₃₋₆ xycloalkyl. Khi nhóm phenyl được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm, thì các nhóm này có thể là độc lập và giống nhau hoặc khác nhau.

[0061]

Hợp chất theo sáng chế, chất ban đầu và hợp chất trung gian ở đây bao gồm các chất đồng phân hình học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân quang và chất hỗn biến hóa dụng. Mỗi chất đồng phân có thể được tách bằng cách phân giải quang thông thường hoặc điều chế từ các chất ban đầu có hoạt tính quang tương ứng.

[0062]

Hợp chất theo sáng chế, chất ban đầu, và hợp chất trung gian trong bản mô tả này có thể ở dạng muối và mỗi hợp chất đích thu được ở mỗi bước phản ứng cũng có thể tạo thành muối. Trong trường hợp mà hợp chất thu được ở bước phản ứng ở dạng tự do, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành muối mong muốn bằng các

phương pháp đã biết. Trong trường hợp mà hợp chất ở dạng muối của nó, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành dạng tự do của nó hoặc một dạng muối mong muốn khác. Các muối này bao gồm các muối được minh họa như dưới đây.

[0063]

Muối ở đây bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ được dụng. Các axit trong muối cộng axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit nitric, axit sunfuric, và axit phosphoric; Các axit hữu cơ như axit formic, axit propionic, axit oxalic, axit cacbonic, axit picric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit xitric, axit tartaric, axit malonic, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit malic, và axit lactic; và các amino axit như lysin, arginin, aspartic axit, và axit glutamic. Các bazơ trong muối cộng bazơ bao gồm, ví dụ, kim loại như kim loại kiềm (ví dụ, natri và kali) và kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi và magiê); bazơ vô cơ như cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, và xesi cacbonat), hydro cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, và kali hydro cacbonat), và hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, và xesi hydroxit); bazơ hữu cơ như metylamin, dietylamín, trimetylamin, trietylamin, N-etyldiisopropylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylendiamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dicyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, guanidin, pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, dimetylaminopyridin, dimetylanilin, picolin, cholin, N-metylmorpholin, DBN, DBU, và DABCO; và muối amoni.

[0064]

Hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các loại hydrat, solvat, và chất đa hình kết tinh của hợp chất có công thức (1) và muối của chúng.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (1) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử bất kỳ được thay thế bằng một hoặc nhiều chất đồng vị cũng như hợp chất có công thức (1) trong đó R^1 là đơteri. Các chất đồng vị này bao gồm

đơteri (^2H), triti (^3H), ^{13}C , ^{14}N , và ^{18}O .

[0065]

Hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể được dụng. Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể này là chất kết tinh được tạo thành từ hai hoặc nhiều phân tử ở nhiệt độ trong phòng, mỗi phân tử có các đặc tính vật lý khác nhau (ví dụ, cấu trúc, điểm nóng chảy, và nhiệt nóng chảy). Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể này có thể được điều chế theo phương pháp đồng kết tinh đã biết.

[0066]

Hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm tiền dược chất được dụng. Tiền dược chất này bao gồm hợp chất có công thức (1) trong đó bất kỳ phân tử thế nào đều được điều chỉnh bằng nhóm chức phản ứng như OH, COOH, và amino.

[0067]

Về cơ bản, thụ thể vasopressin V_{1a} được cho là tồn tại trong mạch máu và cơ tim và có thể gây ra sự co mạch, trong khi đó thụ thể vasopressin V_2 được cho là tồn tại trong tiểu quản thận và màng trong và có thể gây ra sự giữ nước trong cơ thể. Do các hoạt động này của thụ thể vasopressin, hợp chất theo sáng chế có tính đối kháng vasopressin của cả chất đối kháng vasopressin V_{1a} lẫn chất đối kháng vasopressin V_2 có thể tạo ra, ví dụ, tác dụng giãn mạch máu, chống tăng huyết áp, ức chế giải phóng glucoza gan, ức chế sự tăng trưởng tế bào màng nâng cuộn mao mạch, lợi tiểu, ức chế ngưng tụ tiểu cầu, chống buồn nôn, kích thích bài tiết urê, ngăn chặn yếu tố VIII, tăng chức năng tim, ức chế sự co tế bào màng nâng cuộn mao mạch, ức chế sự tạo thành glucoza gan, ức chế bài tiết aldosteron, ức chế sản sinh endothelin, điều hòa bài tiết renin, điều hòa trí nhớ, điều hòa nhiệt, hoặc điều hòa việc sản sinh prostaglandin.

[0068]

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích làm thành phần hoạt tính của các thuốc như các chất gây giãn mạch máu, chất chống tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu, chất ức

chế ngưng tụ tiểu cầu, chất kích thích bài tiết urê, thuốc chống suy tim, hoặc thuốc chống suy thận, và có thể hữu ích trong việc chẩn đoán, ngăn ngừa và/hoặc điều trị các loại bệnh có liên quan đến thụ thể vasopressin như bệnh Meniere, cao huyết áp, phù, xung cổ chướng, suy tim, rối loạn chức năng thận, suy thận, bệnh thận đa nang (PKD), hội chứng bài tiết vasopressin không thích hợp (SIADH), bệnh xơ gan, hạ natri huyết, hạ kali huyết, bệnh tiểu đường, kém lưu thông máu, say tàu xe, rối loạn chuyển hóa nước, và các loại bệnh rối loạn thiếu máu cục bộ, tốt hơn là cho bệnh suy tim, suy thận, và PKD, tốt hơn nữa là PKD.

[0069]

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có tính ổn định chuyển hóa tốt hơn các thuốc như tolvaptan mà được biết đến là được chuyển hóa chủ yếu bằng enzym chuyển hóa gan, CYP3A4, và có thể có hiệu quả dược lý với thời gian kéo dài. Hợp chất theo sáng chế có thể ít tác dụng phụ hơn, khả năng dung nạp cao và an toàn.

[0070]

Các chế phẩm y tế (dưới đây còn được gọi là “dược phẩm”) chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính được mô tả.

[0071]

Các chế phẩm y tế này được tạo ra bằng cách bào chế hợp chất theo sáng chế với chất mang được dụng thành các dạng chế phẩm y tế thông thường. Các chất mang này gồm chất pha loãng và tá dược lỏng thông thường như chất độn, chất tạo khối, chất kết dính, chất làm ẩm, chất gây ră, chất hoạt động bề mặt, và chất làm trơn.

[0072]

Các chế phẩm y tế như vậy có thể ở dạng bất kỳ được chọn từ các dạng khác nhau tùy thuộc vào mục đích điều trị như dạng viên nén, viên tròn, bột, chế phẩm lỏng, hỗn dịch, nhũ tương, hạt, viên nang, thuốc đạn, và chế phẩm tiêm truyền (như dung dịch và hỗn dịch).

[0073]

Chất mang được sử dụng để bào chế viên nén có thể là các chất mang đã biết mà

thường được sử dụng trong lĩnh vực này bao gồm, ví dụ, tá dược như lactoza; các chất kết dính như polyvinylpyrrolidon; chất gây rã như tinh bột; chất thúc đẩy hấp phụ như natri lauryl sulfat; chất giữ ẩm như glyxerin và tinh bột; chất hấp phụ như axit colloidal silicic; và chất làm trơn như polyetylen glycol.

[0074]

Viên nén bất kỳ có lớp bao thông thường có thể được bào chế, khi cần thiết, như viên bao đường, viên nén phủ gelatin, viên nén được phủ tan trong ruột, viên nén bao phim, viên nén hai lớp và viên nén đa lớp.

[0075]

Chất mang được sử dụng để bào chế dạng viên tròn có thể là chất mang bất kỳ đã biết thường được sử dụng trong lĩnh vực này bao gồm, ví dụ, tá dược như glucoza; các chất kết dính như bột cây keo; và chất gây rã như laminaran.

[0076]

Chất mang được sử dụng để bào chế dạng viên đạn có thể là chất mang bất kỳ đã biết thường được sử dụng trong lĩnh vực này bao gồm, ví dụ, bơ cacao.

[0077]

Chế phẩm lỏng, nhũ tương, và hỗn dịch để bào chế dung dịch tiêm truyền tốt hơn là được vô trùng và đẳng trương với máu. Chất pha loãng được sử dụng để bào chế dạng chế phẩm lỏng, nhũ tương, và hỗn dịch có thể là chất pha loãng đã biết thường được sử dụng trong lĩnh vực này bao gồm, ví dụ, nước. Để điều chế dung dịch đẳng trương, thuốc có thể chứa một lượng muối đủ để điều chế. Thuốc cũng có thể chứa chất hòa tan, chất đệm, chất làm dịu thông thường, và nếu cần, chất tạo màu, chất bảo quản, chất tạo mùi thơm, chất tạo hương vị, chất tạo ngọt, và các thuốc khác.

[0078]

Lượng hợp chất theo sáng chế chứa trong thuốc là không bị giới hạn và có thể tùy ý được chọn từ khoảng khối lượng rộng. Hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được chứa trong thuốc với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 70% theo trọng lượng.

[0079]

Đường sử dụng thuốc không giới hạn bất kỳ có thể được sử dụng và các đường sử dụng như vậy có thể được xác định phụ thuộc vào các dạng bào chế khác nhau, độ tuổi, giới tính, tình trạng bệnh của bệnh nhân và các điều kiện khác. Ví dụ, viên nén, viên tròn, chế phẩm lỏng, hỗn dịch, nhũ tương, hạt, và viên nang có thể được sử dụng bằng đường miệng. Chế phẩm tiêm truyền có thể được sử dụng trong tĩnh mạch riêng rẽ hoặc kết hợp với dịch thay thế thông thường như glucoza và amino axit nếu cần, cũng có thể được sử dụng riêng rẽ trong cơ, trong da, dưới da, hoặc trong màng bụng. Viên đạn có thể được sử dụng trong trực tràng.

[0080]

Lượng định liều của thuốc có thể được chọn tùy ý phụ thuộc vào chế độ định liều, độ tuổi, giới tính, tình trạng bệnh của bệnh nhân, và các điều kiện khác, và hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg, tốt hơn là từ 0,1 đến 50mg, một ngày trên 1 kg trọng lượng cơ thể một lần hoặc chia nhiều lần. Lượng định liều khác nhau phụ thuộc vào các điều kiện khác nhau, và lượng định liều thấp hơn các khoảng trên có thể là đủ hoặc lượng định liều cao hơn các khoảng trên có thể là cần thiết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0081]

Sáng chế được mô tả chi tiết trong phần ví dụ tham khảo, ví dụ và ví dụ thử nghiệm dưới đây nhưng không bị giới hạn ở đó. Các ví dụ này có thể được cải biến mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Những chữ viết tắt sau có thể được sử dụng ở đây.

REX: số ví dụ tham chiếu

EX: số ví dụ

STR: công thức cấu tạo (trong công thức, các cấu trúc “bất đối” đề cập đến cấu hình tuyệt đối)

RProp: Phương pháp điều chế (Sản phẩm được điều chế bằng cách sử dụng chất

ban đầu tương ứng theo phương pháp được mô tả trong phần ví dụ tham khảo.)

Prop: Phương pháp điều chế (Sản phẩm được điều chế sử dụng chất ban đầu tương ứng theo phương pháp được mô tả trong phần ví dụ.)

Dữ liệu: Dữ liệu vật lý (NMR1: δ (ppm) trong $^1\text{H-NMR}$ (dimethyl sulfoxit- d_6); NMR2: δ (ppm) trong $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); NMR3: δ (ppm) trong $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); NMR4: δ (ppm) trong $^1\text{H-NMR}$ (trong dung môi hỗn hợp gồm CDCl_3 và dimethyl sulfoxit- d_6))

AcOEt: etyl axetat

AcOH: axit axetic

AcOMe: metyl axetat

AcONa: natri axetat

9-BBN: 9-borabixyclo[3,3,1]nonan

BBr_3 : boron tribromua

Boc_2O : di-t-butyl dicarbonat

n-BuLi: n-butyllithi

CDI: 1,1'-carbonyldiimidazol

Cs_2CO_3 : xesi cacbonat

DCE: 1,2-dicloetan

DCM: diclometan

DEAD: dietyl azodicarboxylat

DHP: 3,4-dihydro-2H-pyran

DIBAL: diisobutylalumi hydrua

DIPEA: diisopropyletylamin

DMA: N,N-dimetylxetamit

DMAP: 4-(dimetylamino)pyridin

DME: dimetoxyetan

DMEDA: N,N'-dimetyl-1,2-etylendiamin

DMF: N,N-dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

DPPA: diphenylphosphoryl azit

DPPP: 1,3-diphenylphosphinopropan

Et₂O: dietyl ête

EtOH: etanol

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat

HCl: axit clohydric

HCO₂Na: natri format

Hexan: n-hexan

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

IBX: axit 2-Iodoxybenzoic

Im: imidazol

IPA: 2-propanol

IPE: diisopropyl ête

K₂CO₃: kali cacbonat

KHCO₃: kali hydro cacbonat

KOtBu: kali t-butoxit

KOH: kali hydroxit

K₃PO₄: trikali phosphat

LAH: lithi nhôm hydrua

LDA: lithi diisopropylamit

LHMDS: lithi hexametyldisilazit

LiOH: lithi hydroxit

MCPBA: axit m-cloperbenzoic

MeCN: axetonitril

MEK: 2-butanon

MeOH: metanol

NaBH₄: natri borohydrua

NaH: natri hydrua

NaHCO₃: natri hydro cacbonat

NaOH: natri hydroxit

NaOtBu: natri t-butoxit

Na₂SO₄: natri sulfat

NCS: N-closucinimit

NH₄Cl: amoni clorua

NMO: N-metylmorpholin

NMP: N-Metylpyrolidon

Pd/C: Paladi được hỗ trợ trên cacbon

Pd₂(dba)₃: Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0)

Ph: Phenyl

PPTS: Pyridini p-toluensulfonat

Pyr: Pyridin

TBAF: tetra-n-butylamoni florua

TBDMSCl: t-butyldimetylsilyl clorua

TEA: trietylamin

TFA: axit trifloaxetic

THF: tetrahydrofuran

TMPDA: N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propanediamin

TMSCl: clotrimetylsilan

TsCl: p-toluentulfonyl clorua

WSC: 3-etyl-1-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit

xantphos: 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten

ZCl: benzyl cloformat

“Nhiệt độ trong phòng” ở đây dùng để chỉ nhiệt độ thông thường từ khoảng 10°C đến khoảng 35°C. Các tỉ lệ trong dung môi hỗn hợp là tỉ lệ thể tích (v/v) trừ khi có quy định khác. % là % theo trọng lượng (%(w/w)) trừ khi có quy định khác.

¹Phổ H-NMR (cộng hưởng từ hạt nhân proton) được đo bằng thiết bị Fourier transform NMR (bất kỳ trong số Bruker AVANCE 300 (300MHz), Bruker AVANCE 500 (500MHz), Bruker AVANCE III 400 (400MHz), và Bruker AVANCE III 500 (500MHz)) ở nhiệt độ trong phòng.

Đối với sắc ký cột silica gel bazơ, silica gel được liên kết với aminopropylsilan được sử dụng.

Cấu hình tuyệt đối của các hợp chất được xác định bằng phương pháp tinh thể đồ tia X đã biết (ví dụ, Shigeru Ooba và Shigenobu Yano, “Kagakusha no tame no Kisokoza 12 X-ray crystallography” (1 ed., 1999)) hoặc được ước lượng từ các quy tắc kiểm chứng epoxit hóa không đối xứng Shi (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller và Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401. Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

[0082]

Ví dụ tham khảo

Ví dụ tham khảo 1

Huyền phù chứa Pd/C (loại NX; 500mg) trong THF (80ml) được bổ sung methyl 6-(benzylamino)-2-clo-5-flopyridin-3-carboxylat (5g) và 10% HCl-MeOH (80ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và rửa bằng MeOH. Chất lọc được cô để thu được methyl 6-amino-2-clo-5-flopyridin-3-carboxylat (3,83g).

[0083]

Ví dụ tham khảo 2

Huyền phù chứa TEA (3,87ml) và Pd(OH)₂ (280mg) trong THF (50ml) được bổ sung methyl 6-amino-2-clo-5-flopyridin-3-carboxylat (2,837g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro ở 1 atm trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và rửa bằng MeOH. Chất lọc được cô, và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và AcOEt được bổ sung vào chất cặn thu được.

Lớp AcOEt được tách và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Hỗn hợp được lọc và sau đó chất lọc được cô để thu được methyl 6-amino-5-flopyridin-3-carboxylat (2,03g).

[0084]

Ví dụ tham khảo 3

Dung dịch chứa axit 2-clo-5-flobenzoic (1,026g) trong DCM được bổ sung $(\text{COCl})_2$ (1,543ml) và DMF (14 μ l) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và được cô. Chất cặn thu được được hòa tan trong DCM (2,0ml) và chất cặn hòa tan được bổ sung dung dịch chứa methyl 6-amino-5-flopyridin-3-carboxylat (1g) và Pyr (15ml) trong DCM (10ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Tinh thể kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được methyl 6-(2-clo-5-flobenzamido)-5-flopyridin-3-carboxylat (1,25g).

[0085]

Ví dụ tham khảo 4

Dung dịch chứa methyl 6-(2-clo-5-flobenzamido)-5-flopyridin-3-carboxylat (1,25g) trong MeOH (10ml) được bổ sung dung dịch nước NaOH 5N (1,148ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được axit hóa bằng HCl, và chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước và Et_2O để thu được axit 6-(2-clo-5-flobenzamido)-5-flopyridin-3-carboxylic (678,3mg).

[0086]

Ví dụ tham khảo 5

Huyền phù chứa 5-brom-1-indane oxim (108g) trong DCM (600ml) được làm lạnh bằng nước đá, và TEA (80ml) và p-TsCl (109g) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khoảng một nửa dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng Hexan/AcOEt = 1/1 để thu được chất rắn màu trắng. Lớp nước được chiết một lần nữa bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng Na_2SO_4

khan. Hỗn hợp được lọc và sau đó chất lọc được cô, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng Hexan:AcOEt = 1:1. Chất rắn thu được được kết hợp lại để thu được [(1E)-5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden]amino 4-metylbenzen-1-sulfonat (166,37g).

[0087]

Ví dụ tham khảo 6

Huyền phù chứa [(1E)-5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden]amino 4-metylbenzen-1-sulfonat (4,77g) trong TFA (24ml) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. TFA được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó chất thu được được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Lớp DCM được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và làm khô bằng MgSO₄ khan. Hỗn hợp được lọc và sau đó chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất dầu màu đen thu được được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt). Các phân đoạn được cô và chất rắn được lọc và rửa bằng dung môi hỗn hợp bao gồm Hexan/AcOEt = 1:1 để thu được 6-brom-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (1,14g).

[0088]

Ví dụ tham khảo 7

Axit 2-(diflometyl)benzoic (2,238g) được bổ sung toluen (20ml), (COCl)₂ (2,268ml), và một giọt DMF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được axit clorua. Metyl 6-aminonicotinat (2,374g) được tạo huyền phù trong Pyr (20ml), và dung dịch chứa axit clorua trong MeCN (10ml) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó nước được bổ sung vào đó và tinh thể kết tủa được lọc. Tinh thể được rửa bằng nước và làm khô trong không khí để thu được metyl 6-[2-(diflometyl)benzamido]pyridin-3-carboxylat (3,60g).

[0089]

Ví dụ tham khảo 8

Metyl 6-[2-(diflometyl)benzamido]pyridin-3-carboxylat (3,60g) được bổ sung

THF (18ml) và dung dịch nước LiOH 5N (17,63ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó THF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước (30ml) và HCl đậm đặc (5ml) được bổ sung vào đó. Tinh thể kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Tinh thể được làm khô trong không khí ẩm để thu được axit 6-[2-(diflometyl)benzamido]pyridin-3-carboxylic (3,19g).

[0090]

Ví dụ tham khảo 9

Huyền phù chứa methyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (0,703g), 2-clobenzamit (0,962g), Cs_2CO_3 (1,67g), xantphos (0,225g), và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,12g) trong dioxan (20ml) được khuấy trong môi trường argon ở 80°C trong 9 giờ. Huyền phù được làm lạnh, và sau đó AcOEt và nước được bổ sung vào huyền phù này và hỗn hợp được khuấy. Chất không hòa tan được loại bỏ qua Celite. Chất lọc được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng MgSO_4 khan và được lọc. Dung môi được loại bỏ và chất cần thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được methyl 5-(2-clobenzamido)pyrazin-2-carboxylat (1,05g).

[0091]

Ví dụ tham khảo 10

Methyl 5-(2-clobenzamido)pyrazin-2-carboxylat (469mg) được bổ sung MeOH (4,7ml), và sau đó dung dịch nước NaOH 5N (1,3ml) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó được điều chỉnh đến độ pH=7 bằng cách bổ sung HCl 1N (6,5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Chất kết tủa được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 5-(2-clobenzamido)pyrazin-2-carboxylic (89mg). Chất lọc được cô thêm và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng cách bổ sung HCl 1N. Tinh thể kết tủa được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 5-(2-clobenzamido)pyrazin-2-carboxylic (330mg).

[0092]

Ví dụ tham khảo 11

Dung dịch chứa axit 2-clo-6-metylbenzoic (1,08g) trong DCM (25ml) được bổ sung DMF (50 μ l) và (COCl)₂ (1,7ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và sau đó dung môi được loại bỏ và chất thu được được hòa tan trong DCM (10ml). Chất hoà tan thu được được bổ sung dung dịch chứa methyl 6-aminonicotinat (0,965g) và DIPEA (5,5ml) trong DCM (10ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 37 giờ. Dung môi được loại bỏ, và sau đó AcOEt và nước được bổ sung vào chất thu được. Hỗn hợp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng MgSO₄ khan và được lọc. Dung môi được loại bỏ, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được ethyl este. Este được bổ sung EtOH (12ml), và sau đó dung dịch nước NaOH 5N (3,8ml) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 7 giờ, và sau đó HCl 5N được bổ sung vào đó (3,8ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Chất kết tủa thu được được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 6-(2-clo-6-methylbenzamido)pyridin-3-carboxylic (0,686g).

[0093]

Ví dụ tham khảo 12

Methyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (879mg), 2-triflometylbenzamidit (1,05g), Cs₂CO₃ (2,31g), xantphos (0,268g), và Pd₂(dba)₃ (0,141g) được khuấy trong dioxan (25,5ml) trong môi trường argon ở 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh, và sau đó AcOEt và nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy. Sau đó, chất không hòa tan được lọc qua Celite. Chất lọc được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và được lọc. Dung môi được loại bỏ, và sau đó chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt). Chất thu được được xác nhận là methyl 5-[(2-(triflometyl)benzamido)pyrazin-2-carboxylat (1,69g) by ¹H-NMR (CDCl₃). MeOH (16,5ml) được bổ sung vào đó, và sau đó dung dịch nước NaOH 5N (4,1ml) được

bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng cách bổ sung HCl 5N (4,1ml) và chất kết tủa thu được được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 5-[2-(triflometyl)benzamido]pyrazin-2-carboxylic (1,56g).

[0094]

Ví dụ tham khảo 13

Axit 2-metylfuran-3-carboxylic (2,87g) được hòa tan trong DMA (30ml) và hỗn hợp được làm lạnh trong nước đá, và sau đó SOCl₂ (1,963ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và methyl 4-amino-3-metoxibenzoat (3,75g) được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó nước được bổ sung vào đó. Tinh thể kết tủa được lọc. Chất rắn thu được được hòa tan trong THF (30ml), và sau đó dung dịch nước LiOH 5N (31,0ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. HCl 1N (90ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô trong không khí ẩm để thu được axit 3-metoxi-4-(2-metylfuran-3-amido)benzoic (4,81g).

[0095]

Ví dụ tham khảo 14

Dung dịch chứa methyl 4-amino-3-metoxibenzoat (2,0g) trong Pyr (27ml) được bổ sung 2-(triflometyl)benzoyl clorua (1,7ml) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được bổ sung MeOH (30ml) và dung dịch nước NaOH 5N (4,4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 5N và nước. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit 3-metoxi-4-(2-(triflometyl)benzamido)benzoic (3,2g).

[0096]

Ví dụ tham khảo 15

Dung dịch chứa methyl 3-flu-4-[2-(triflometyl)benzamido]benzoat (5,03g) trong MeOH (50ml) được bổ sung dung dịch nước NaOH 1N (22,11ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. HCl 1N được bổ sung đến khi hỗn hợp được axit hóa, và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong không khí ở 60°C để thu được axit 3-flu-4-[2-(triflometyl)benzamido]benzoic (4,70g).

[0097]

Ví dụ tham khảo 16

Dung dịch chứa methyl 4-amino-3-(metoxymetoxi)benzoat (10,6g) trong Pyr (100ml) được bổ sung 2-clobenzoyl clorua (6,99ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi chất ban đầu được xác nhận biến mất, hỗn hợp được rót vào nước và chất bột thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được methyl 4-(2-clobenzamido)-3-(metoxymetoxi)benzoat (định lượng).

[0098]

Ví dụ tham khảo 17

Huyền phù chứa methyl 4-(2-clobenzamido)-3-(metoxymetoxi)benzoat (17,5g) trong MeOH (200ml) được bổ sung nước NaOH 5N (20ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 4,5 giờ. Sau khi cô hỗn hợp, HCl 5N (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Bột thu được được lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô để thu được axit 4-(2-clobenzamido)-3-(metoxymetoxi)benzoic (15,2g).

[0099]

Ví dụ tham khảo 18

Dung dịch chứa methyl 4-amino-3-(metoxymetoxi)benzoat (10g) trong Pyr (50ml) được bổ sung 2-(triflometyl)benzoyl clorua (7,67ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi xác nhận việc tạo ra este bằng LCMS, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt.

Lớp hữu cơ được cô. MeOH được bổ sung vào chất cặn, thu được dung dịch chứa chất cặn. Dung dịch nước NaOH 5N (20ml) được bổ sung vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy ở 60°C. Sau khi khuấy trong 8 giờ, hỗn hợp được làm lạnh, và sau đó được cô. HCl 5N (20ml) được bổ sung vào chất cô để thu được chất bột, và chất bột này được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit 3-(metoxymethoxy)-4-[2-(triflometyl)benzamido]benzoic (16,5g).

[0100]

Ví dụ tham khảo 19

Dung dịch chứa 2-clo-4-flobenzoyl clorua (1,0ml) trong DMA (10ml) được bổ sung axit 4-amino-3-metoxybenzoic (1,253g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy. Chất bột kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô để thu được axit 4-(2-clo-4-flobenzamido)-3-metoxybenzoic (2,4g).

[0101]

Ví dụ tham khảo 21

Axit 2-clo-5-flobenzoic (5,63g) được hòa tan trong DMA (50ml), và SOCl₂ (2,82ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và sau đó axit 4-amino-3-flobenzoic (5g) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô ở 60°C để thu được axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-flobenzoic (9,59g).

[0102]

Ví dụ tham khảo 22

Dung dịch chứa axit 4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (2,5g) trong DCM khan (40ml) được bổ sung SOCl₂ (0,844ml) và DMF (45μl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và dung dịch chứa clorua axit thu được trong DCM khan (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa methyl 6-aminonicotinat (1,759g) và Pyr (1,870ml) trong

DCM khan (50ml) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, và sau đó HCl 1N được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng AcOEt/Hexan (10/1). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃, làm khô bằng MgSO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt), và sau đó kết tinh bằng axeton-Et₂O. Chất lọc được cô thêm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt). Chất thu được được kết tinh bằng Et₂O-n-hexan và được lọc. Sản phẩm được kết hợp lại để thu được methyl 6-{4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylat (3,36g).

[0103]

Ví dụ tham khảo 23

Dung dịch chứa methyl 6-{4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylat (3,85g) trong MeOH-THF (50ml-40ml) được bổ sung dung dịch nước NaOH 1N (16,48ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng AcOEt. Lớp nước được chiết thêm bằng AcOEt, và sau đó lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan, và sau đó được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Bột màu trắng thu được được lọc, rửa bằng hexan, và làm khô trong không khí để thu được axit 6-{4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (3,26g).

[0104]

Ví dụ tham khảo 25

2-brom-1-(diflometyl)-4-flobenzen (4,95g) được bổ sung DMF (50ml), MeOH (10ml), và TEA (10ml). Pd(OAc)₂ (0,494g) và DPPP (0,907g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường cacbon monoxit ở 1 atm ở 70°C trong 24 giờ. Sau đó, nước và AcOEt được bổ sung vào đó, và chất không hòa tan được lọc. Nước được bổ sung vào chất lọc và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và sau đó được

lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 2-(diflometyl)-5-flobenzoat (2,08g).

[0105]

Ví dụ tham khảo 26

Metyl 2-(diflometyl)-5-flobenzoat (2,07g) được bổ sung MeOH (15ml) và dung dịch nước NaOH 5N (4,06ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước và HCl 1N được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(diflometyl)-5-flobenzoic (1,83g).

[0106]

Ví dụ tham khảo 27

Dung dịch chứa axit 4-amino-3-metoxibenzoic (1,0g) trong DMA (8,0ml) được bổ sung nhỏ giọt o-toluoyl clorua (0,74ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Nước được bổ sung vào đó, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 3-metoxi-4-(2-metylbenzamido)benzoic (1,6g).

[0107]

Ví dụ tham khảo 30

Dung dịch chứa axit 2-clo-5-metylbenzoic (0,83g) trong DMA (6,0ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl₂ (0,36ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung axit 4-amino-3-metoxibenzoic (1,0g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Nước được bổ sung vào đó, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 3-metoxi-4-(2-clo-5-metylbenzamido)benzoic (1,4g).

[0108]

Ví dụ tham khảo 31

Dung dịch chứa axit 2-clo-5-metylbenzoic (0,83g) trong DCM (3ml) được bổ sung

(COCl)₂ (0,51ml) và DMF (19μl) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô và chất cặn thu được được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa metyl 6-aminonicotinat (0,74g) trong Pyr (4,0ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được bổ sung MeOH (12ml) và dung dịch nước NaOH 5N (4,9ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung HCl 5N (4,9ml) và nước trong khi làm lạnh bằng nước đá, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 6-(2-clo-5-metylbenzamido)pyridin-3-carboxylic (1,03g).

[0109]

Ví dụ tham khảo 32

Metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (4,44g), 2-clo-5-flobenzamit (6,70g), Cs₂CO₃ (10,9g), Pd₂dba₃ (0,754g), và xantphos (1,4g) được tạo huyền phù trong dioxan (150ml), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường argon ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Chất không hòa tan được lọc. Chất lọc được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan). Chất thu được được cô, và sau đó làm khô trong chân không để thu được metyl 5-(2-clo-5-flobenzamido)pyrazin-2-carboxylat (9,6g).

[0110]

Ví dụ tham khảo 33

Metyl 5-(2-clo-5-flobenzamido)pyrazin-2-carboxylat (9,6g) được hòa tan trong MeOH (100ml). Dung dịch nước NaOH 5N (18,60ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH<4 bằng cách bổ sung HCl 5N và pha loãng bằng nước. Sau đó,

chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước và AcOEt, và làm khô ở 60°C để thu được axit 5-(2-clo-5-flobenzamido)pyrazin-2-carboxylic (6,2g).

[0111]

Ví dụ tham khảo 35

Hỗn hợp bao gồm 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (1,0g), 1,4-dioxan (10,0ml), methyl 6-clonicotinat (1,39g), Pd₂(dba)₃ (0,124g), xantphos (0,197g), và Cs₂CO₃ (2,88g) được khuấy trong 1 ngày trong khi gia nhiệt đến hồi lưu trong môi trường nitơ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được methyl 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)pyridin-3-carboxylat (1,76g).

[0112]

Ví dụ tham khảo 37

Methyl 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)pyridin-3-carboxylat (1,76g) được bổ sung MeOH (10,0ml) và dung dịch nước NaOH 5N (6,23ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 5N trong khi làm lạnh bằng nước đá, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)pyridin-3-carboxylic (1,63g).

[0113]

Ví dụ tham khảo 39

Hỗn hợp bao gồm 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (0,509g), methyl 4-iodo-3-metoxybenzoat (1,01g), CuI (66,0mg), DMEDA (74,0μl), K₃PO₄ (1,47g), và toluen (5,0ml) được khuấy ở 90°C trong 1 ngày trong môi trường nitơ. Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexane/AcOEt) để thu được methyl 3-metoxy-4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)benzoat (1,08g).

[0114]

Ví dụ tham khảo 41

Dung dịch chứa axit 4-flo-2-metylbenzoic (2,77g) trong DMA (50ml) được bổ sung SOCl_2 (1,379ml) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, axit 4-amino-3-metoxibenzoic (3g) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Tinh thể kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 4-(4-flo-2-metylbenzamido)-3-metoxibenzoic (5,20g).

[0115]

Ví dụ tham khảo 44

Dung dịch chứa axit 2-(diflometyl)pyridin-3-carboxylic (1,0g) trong DCM (3ml) được bổ sung $(\text{COCl})_2$ (0,556ml) và DMF (1 giọt) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó ở 50°C trong 30 phút. Chất cặn được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa metyl 6-aminonicotinat (1,06g) trong Pyr (8,0ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) và kết tinh lại (Hexan/AcOEt) để thu được metyl 6-[2-(diflometyl)pyridin-3-amido]pyridin-3-carboxylat (732mg).

[0116]

Ví dụ tham khảo 45

Hỗn hợp bao gồm metyl 6-[2-(diflometyl)pyridin-3-amido]pyridin-3-carboxylat (732mg), THF (4,0ml), và dung dịch nước LiOH 5N (3,57ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung HCl 5N trong khi làm lạnh bằng nước đá, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 6-[2-(diflometyl)pyridin-3-amido]pyridin-3-carboxylic

(603mg).

[0117]

Ví dụ tham khảo 48

Metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (1,0g), [1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (1,257g), Cs_2CO_3 (2,454g), Pd_2dba_3 (0,170g), và xantphos (0,315g) được tạo huyền phù trong dioxan (30ml), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường argon ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Chất không hòa tan được lọc. Chất lọc được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Chất lọc được lọc và được cô dưới áp suất giảm, và sau đó chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt). Chất thu được được cô và sau đó làm khô trong chân không để thu được metyl 5-{[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyrazin-2-carboxylat (1,49g).

[0118]

Ví dụ tham khảo 49

Metyl 5-{[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyrazin-2-carboxylat (1,49g) được hòa tan trong MeOH (30ml), và được bổ sung thêm dung dịch nước NaOH 5N (1,788ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=5-6 bằng cách bổ sung HCl 5N, và nước được bổ sung vào đó. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa bằng nước và AcOEt, và làm khô ở 60°C để thu được axit 5-{[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyrazin-2-carboxylic (1,3g).

[0119]

Ví dụ tham khảo 53

Metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (692mg), 4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (948,7mg), Cs_2CO_3 (1697mg), Pd_2dba_3 (183mg), và xantphos (348mg) được tạo huyền phù trong dioxan (25ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được

tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt). Chất thu được được cô, và sau đó chất rắn thu được được phân tán và rửa bằng AcOEt/Hexan, lọc, và làm khô ở 60°C để thu được methyl 5-{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyrazin-2-carboxylat (1,1g).

[0120]

Ví dụ tham khảo 54

Methyl 5-{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyrazin-2-carboxylat (1,1g) được tạo huyền phù trong MeOH (18ml), và dung dịch nước NaOH 5N (1,879ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=5-6 bằng cách bổ sung HCl 5N. Nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá. Tinh thể kết tủa được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 5-{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyrazin-2-carboxylic (620,8mg).

[0121]

Ví dụ tham khảo 55

Axit 4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (1,0g) được tạo huyền phù trong toluen (10ml), và sau đó được bổ sung vào đó (COCl)₂ (0,442ml) và DMF (16μl) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 2 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, và dung dịch chứa axit clorua thu được trong MeCN (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa methyl 6-aminonicotinat (0,640g) trong Pyr (20ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp, và chất rắn kết tủa được lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong MeOH (20ml), và NaOH 5N (2,102ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=5 bằng cách bổ sung HCl 5N. Nước được bổ sung vào hỗn hợp, và chất rắn kết tủa được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 6-{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (1,00g).

[0122]

Ví dụ tham khảo 58

Axit 2-phenyl-3-pyridincarboxylic (1,00g) được tạo huyền phù trong toluen (10ml), và được bổ sung thêm $(\text{COCl})_2$ (0,479ml) và DMF (35 μ l) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 2 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, và axit clorua thu được được tạo huyền phù trong MeCN (5ml). Sau đó, được bổ sung vào đó metyl 6-aminonicotinat (0,694g) và Pyr (20ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp và chất rắn thu được được lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong MeOH (20ml), và dung dịch nước NaOH 5N (1,825ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=5 bằng cách bổ sung HCl 5N. Nước được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 6-(2-phenylpyridin-3-amido)pyridin-3-carboxylic (849,3mg).

[0123]

Ví dụ tham khảo 59

Metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (459mg), 2-phenylpyridin-3-carboxamit (580,3mg), Cs_2CO_3 (1127mg), Pd_2dba_3 (122mg), và xantphos (231mg) được tạo huyền phù trong dioxan (15ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 60 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và sau đó nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt). Chất thu được được cô và làm khô trong chân không để thu được metyl 5-(2-phenylpyridin-3-amido)pyrazin-2-carboxylat (417,2mg).

[0124]

Ví dụ tham khảo 61

Huyền phù chứa axit 5-flo-2-metylbenzoic (3,99g) trong DCM (50ml) được bổ sung $(\text{COCl})_2$ (5,14ml) và DMF (91 μ l) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và sau đó được tạo hỗn hợp đồng sôi hai lần bằng DCM. Dung dịch chứa chất cặn trong DCM được bổ sung dung dịch chứa methyl 6-amino-5-flopyridin-3-carboxylat (2g) trong DCM (30ml)-Pyr (9,51ml), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lốp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được lọc. Chất lọc được cô, và MeOH (50ml) và dung dịch nước NaOH 5N (5,17ml) được bổ sung vào chất cặn thu được. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung HCl, và chất rắn kết tủa được lọc và làm khô để thu được axit 5-flo-6-(5-flo-2-methylbenzamido)pyridin-3-carboxylic (2,54g).

[0125]

Ví dụ tham khảo 62

Huyền phù chứa 6-brom-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (1,0g), 1-clo-4-flo-2-iodobenzen (1,134g), DMEDA (0,094ml), và K_3PO_4 (1,878g) trong toluen (10ml) được bổ sung CuI (0,084g) dưới dòng nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong môi trường nitơ qua đêm. Sau đó, 1-clo-4-flo-2-iodobenzen (0,3g) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh, và sau đó được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt) để thu được 6-brom-2-(2-clo-5-flophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (0,75g).

[0126]

Ví dụ tham khảo 69

Dung dịch chứa 6-brom-2-(2-clo-5-flophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (0,75g) trong DMA (7,5mL) được bổ sung tert-butyl acrylat (0,929ml), LiCl (0,090g), và TEA (1,474ml), và sau đó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,074g) được bổ sung vào hỗn hợp dưới dòng nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 150°C trong môi trường nitơ trong 5 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này

được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được cô, và sau đó sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl (2E)-3-[2-(2-clo-5-flophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]prop-2-enoat (0,85g).

[0127]

Ví dụ tham khảo 70

Dung dịch chứa tert-butyl (2E)-3-[2-(2-clo-5-flophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]prop-2-enoat (0,85g) trong THF:H₂O (3:2, 10ml) được bổ sung NaIO₄ (2,262g) và OsO₄ (chất xúc tác cố định; 0,230g), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh, và sau đó được lọc qua Celite. Nước được bổ sung vào chất lọc, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan, lọc, và được cô để thu được 2-(2-clo-5-flophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbandehyt (0,7g thô). Dung dịch chứa 2-(2-clo-5-flophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbandehyt (0,7g) trong DCM/t-BuOH/H₂O (1/1/1; 6ml) được bổ sung 2-metyl-2-buten (1,221ml), NaClO₂ (1,042g), và NaH₂PO₄ (1,383g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt và rửa bằng nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan, lọc, và được cô để thu được axit 2-(2-clo-5-flophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carboxylic (0,67g).

[0128]

Ví dụ tham khảo 79

Dung dịch chứa axit 5-flo-2-(triflometyl)benzoic (2,54g) trong DMA (20ml) được bổ sung SOCl₂ (0,933ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. LC-MS biểu thị chất ban đầu vẫn còn, và SOCl₂ (0,170ml) được bổ sung thêm vào hỗn hợp. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Axit 4-amino-m-toluic (1,757g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được đồng tính hóa bằng cách bổ sung dung dịch

nước NaOH 5N (20ml) và nước, và sau đó lớp nước được rửa bằng AcOEt. Lớp nước được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 5N, và sau đó $i\text{Pr}_2\text{O}$ được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy một lúc, và chất rắn kết tủa, được lọc và làm khô ở 60°C để thu được axit 4-[5-flo-2-(triflometyl)benzamido]-3-metylbenzoic (2,874g).

[0129]

Ví dụ tham khảo 81

Axit 4,4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (1,75g) được hòa tan trong DMA (10ml), và SOCl_2 (0,709ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Axit 4-aminobenzoic (1,025g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. LCMS biểu thị chất ban đầu biến mất. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước, làm khô trong không khí ở 60°C , và sau đó làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được axit 4-{4,4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}benzoic (2,58g).

[0130]

Ví dụ tham khảo 95

Dung dịch chứa axit 4,2'-diflo-1,1'-biphenyl-2-carboxylic (2,00g) trong DCM (50ml) được bổ sung $(\text{COCl})_2$ (1,495ml) và DMF (50 μl) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô, và sau đó chất cặn được hòa tan trong DCM (50ml). Sau đó methyl 6-aminonicotinat (1,364g) và Pyr (2,072ml) được bổ sung vào đó nhỏ giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và sau đó chất cô được hòa tan trong THF (15ml) và MeOH (15ml). Dung dịch nước NaOH 5N (5,12ml) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 5N và nước trong khi làm lạnh bằng nước đá, và chất kết tủa thu được được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 6-{2',4'-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (2,60g).

[0131]

Ví dụ tham khảo 97

Axit 4-flo-2'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (2,5g) được hòa tan trong DMA (100ml), và được bổ sung thêm DMF (10 μ l) và SOCl₂ (0,963ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Axit 4-aminobenzoic (1,420g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất rắn kết tủa được lọc và làm khô trong không khí ở 60°C để thu được axit 4-{4-flo-2'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-amido}benzoic (3,8g).

[0132]

Ví dụ tham khảo 98

Axit 4-flo-2'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (2,5g) được hòa tan trong DMA (20ml), và SOCl₂ (0,963ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Axit 4-amino-3-flobenzoic (1,606g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và được cô. Chất cặn thu được được kết tinh từ DCM. Chất rắn thu được được phân tán và rửa bằng AcOEt/Hexan = 1/3, lọc, và làm khô trong không khí để thu được axit 3-flo-4-{4-flo-2'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-amido}benzoic (3,32g).

[0133]

Ví dụ tham khảo 99

Axit 4-flo-2'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic (2,5g) được hòa tan trong DCM/DMA = 2/1 (120ml), và (COCl)₂ (10,15ml) và Pyr (1,642ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và được bổ sung thêm DCM (50ml) và DMA (30ml). Sau đó, metyl 6-aminonicotinat (1,576g) và Pyr (1,642ml) được bổ sung lần lượt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. LC-MS biểu

thị chất ban đầu biến mất nhưng diaxyl được tạo ra trong khoảng 10%. Dung dịch phản ứng được cô. Chất cặn được hòa tan trong MeOH/THF = 1/1 (60ml), và NaOH 1N (30ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và rửa bằng một lượng nhỏ AcOEt, và lớp nước được tách. HCl 5N (7ml) được bổ sung vào lớp nước thu được, và hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 3-4 bằng cách bổ sung thêm HCl 1N. Chất rắn kết tủa được lọc và làm khô trong không khí ở 60°C để thu được axit 6-{4-flu-2'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (2,26g).

[0134]

Ví dụ tham khảo 109

Dung dịch chứa axit 4,3'-diflu-1,1'-biphenyl-2-carboxylic (2,0g) trong DCM (30ml) được bổ sung (COCl)₂ (1,495ml) và DMF (51μl) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Chất cặn được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa methyl 6-aminonicotinat (1,364g) trong Pyr (15ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước. MeOH (20ml), THF (20ml), và dung dịch nước NaOH 5N (5,12ml) được bổ sung vào chất rắn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung 5N axit clohydric và nước trong khi làm lạnh bằng nước đá, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng IPE để thu được axit 6-{3',4-diflu-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (2,38g).

[0135]

Ví dụ tham khảo 116

7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (3g), methyl 4-iodobenzoat (4,88g), CuI (0,354g), DMEDA (0,396ml), và K₃PO₄ (7,90g) được trộn trong 1,4-dioxan (50ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua Celite, và sau đó chất lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô

bằng Na_2SO_4 khan và dung môi được loại bỏ. Tinh thể thô thu được được rửa bằng Et_2O và làm khô trong không khí ở 60°C để thu được methyl 4-(7-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)benzoat (4,42g).

[0136]

Ví dụ tham khảo 121

Dung dịch chứa methyl 4-(7-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)benzoat (4,42g) trong EtOH (90ml) được làm lạnh trong nước đá, và sau đó dung dịch nước NaOH 5N (14,97ml) và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ, và sau đó chất cặn được điều chỉnh đến độ pH=1 bằng cách bổ sung HCl 5N. Tinh thể thu được được lọc và làm khô trong không khí ở 60°C để thu được axit 4-(7-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)benzoic (2,45g).

[0137]

Ví dụ tham khảo 137

Dung dịch chứa 2-clobenzoyl clorua (0,227ml) trong DMA (8ml) được bổ sung axit 4-amino-3-metoxybenzoic (300mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau đó, chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và Et_2O , và làm khô trong không khí ở 60°C để thu được axit 4-(2-clobenzamido)-3-metoxybenzoic (470mg).

[0138]

Ví dụ tham khảo 138

Huyền phù chứa axit 2-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (9,76g) trong DCM (200ml) được bổ sung $(\text{COCl})_2$ (13,41ml) và DMF (0,119ml) ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó khuấy ở $30-40^\circ\text{C}$ trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và sau đó chất cô được pha loãng bằng DCM. Dung dịch thu được được bổ sung vào huyền phù chứa methyl 6-aminonicotinat (7,77g) trong Pyr (20,65ml) và DCM (200ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2

giờ, và sau đó DCM được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào chất cặn, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và sau đó được lọc và được cô. Chất cặn thu được được hòa tan trong MeOH-THF (4:1; 200ml), và sau đó được bổ sung vào đó dung dịch nước NaOH 5N (20,43ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và MeOH được loại bỏ. Sau đó, chất cặn được pha loãng bằng nước và được điều chỉnh đến độ pH (4-5) bằng cách bổ sung dung dịch HCl. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được axit 6-[2-(triflometyl)pyridin-3-amido]pyridin-3-carboxylic (11,21g).

[0139]

Ví dụ tham khảo 139

Dung dịch chứa 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]oxetan bis(tetrafloroborat) (Selectfluor; 379g) trong MeCN (950ml) được bổ sung N-[(5Z)-7-clo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yliden]butan-1-amin (197g) 5 lần cách nhau 40 phút, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. HCl đậm đặc (203ml) và nước đá được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước để thu được 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (187g).

[0140]

Ví dụ tham khảo 140

7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (240g) được bổ sung vào axit sulfuric đậm đặc (265ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch chứa 50% dung dịch nước NaOH (796g) và nước đá (3l), và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước ấm để thu được 7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (138g).

[0141]

Ví dụ tham khảo 141

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (286mg) trong MeOH (10ml) được bổ sung mg (250mg) và I₂ (34,7mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được hồi lưu trong 4 giờ, và sau đó được bổ sung vào đó dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp được lọc qua Celite và rửa bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được lọc. Chất lọc được cô, và sau đó chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (90mg).

[0142]

Ví dụ tham khảo 142

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (250mg) trong THF (2ml) được bổ sung Im (122mg) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó TBDMSCl (135mg) được bổ sung vào đó ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 5-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (278mg).

[0143]

Ví dụ tham khảo 143

5-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (278mg), MeOH (5ml), và vàng (63,5mg) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được hồi lưu trong 5 giờ, và sau đó dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được lọc qua Celite và rửa bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và được lọc, và được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc

ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 5-[[*(tert-butyl*dimethylsilyl)oxy]metyl]-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (102mg).

[0144]

Ví dụ tham khảo 144

Hỗn hợp bao gồm 7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (113g), THF (400ml), Boc₂O (114ml), và DMAP (1,79g) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được kết tinh lại từ dung môi hỗn hợp bao gồm IPA/Hexan. Chất lọc được cô thêm dưới áp suất giảm, kết tinh lại từ dung môi hỗn hợp bao gồm IPA/Hexan, và rửa bằng Hexan để thu được *tert-butyl* 7-clo-4,4-diflo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (117g).

[0145]

Ví dụ tham khảo 145

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-5-metyl-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (0,769g) trong MeOH (20ml) được bổ sung Mg (0,465g) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 5 giờ. Sau đó, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được lọc qua Celite và rửa bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. Sau đó, chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 7-clo-4,4-diflo-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (0,414g).

[0146]

Ví dụ tham khảo 146

Dung dịch chứa trimethylsulfoxoni iodia (0,982g) trong DMSO (12ml) được bổ sung KOtBu (0,375g), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, *tert-butyl* 7-clo-4,4-diflo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (0,74g) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó

nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và được cô. Sau đó, chất cặn thu được được bổ sung DMF/ H_2O = 4:1 (12ml) và AcONa (1,464g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và được cô. Sau đó, chất cặn thu được được kết tinh lại từ DCM-Hexan để thu được tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (0,491g).

[0147]

Ví dụ tham khảo 147

Hỗn hợp bao gồm 7-clo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (20,0g), n-butylamin (8,48ml), xyclohexan (150ml), và TFA (0,661ml) được khuấy trong khi gia nhiệt đến hồi lưu trong 12 giờ, loại bỏ nước bằng bẫy Dean-Stark. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được rửa bằng dung môi hỗn hợp bao gồm AcOEt/Hexan để thu được N-[(5Z)-7-clo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yliden]butan-1-amin (21,4g).

[0148]

Ví dụ tham khảo 150

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2R)-2-(4-metylbenzensulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (0,20g), EtOH (1,0ml), và dung dịch nước NaOH 5N (0,18ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , và sau đó được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (99mg).

[0149]

Ví dụ tham khảo 151

Hỗn hợp bao gồm [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl (2S)-2-(naphtalen-1-sulfonamido)-3-phenylpropanoat (1,10g), kali trimetylsilanolat (1,05g), và THF (9,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt), và phân tán và rửa bằng dung môi hỗn hợp bao gồm DCM/Hexan để thu được (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (350mg).

[0150]

Ví dụ tham khảo 152

tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (500mg) được hòa tan trong EtOH (10ml), và được bổ sung thêm HCl 12N (0,115ml), và hỗn hợp này được hồi lưu. Sau 1 giờ, phản ứng không hoàn thành, và HCl 12N (0,5 đương lượng) được bổ sung thêm vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô, hòa tan trong AcOEt, và cô một lần nữa để thu được tinh thể. Tinh thể được làm khô trong chân không để thu được (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol hydroclorua (412,51mg).

[0151]

Ví dụ tham khảo 153

tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (200mg), TEA (0,230ml), THF (2ml), 4-bromobenzoyl clorua (145mg), và DMAP (6,72mg) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl 5-[(4-bromobenzoyloxy)metyl]-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (317mg).

[0152]

Ví dụ tham khảo 154

tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (21,86g) được hòa tan trong THF (200ml), và sau đó được bổ sung vào đó TEA (25,1ml) và 4-bromobenzoyl clorua (13,19g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được pha loãng bằng AcOEt. Hỗn hợp được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được bổ sung AcOEt (20ml) và DCM (30ml), mà thu được tinh thể. Tinh thể được phân tán và rửa bằng dung môi hỗn hợp bao gồm AcOEt:DCM:Hexan = 2:3:2, và sau đó được lọc và làm khô ở 60°C để thu được tert-butyl (5R)-5-[(4-bromobenzoyloxy)metyl]-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (24,7g; lô 1). Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan), và được cô. Sau đó, chất cô được kết tinh từ DCM/AcOEt/Hexan, lọc, và làm khô ở 60°C để thu được tert-butyl (5R)-5-[(4-bromobenzoyloxy)metyl]-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (6,1g; lô 2). Chất lọc được cô thêm, và sau đó được kết tinh từ DCM/Hexan. Chất thu được được lọc và làm khô ở 60°C để thu được tert-butyl (5R)-5-[(4-bromobenzoyloxy)metyl]-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (2,2g; lô 3). Các cấu trúc của lô 1, lô 2, và lô 3 được xác định bằng ¹H-NMR. Độ tinh khiết quang của mỗi lô lần lượt là 100% tinh khiết quang, 99,9% tinh khiết quang, và 100% tinh khiết quang. Các lô này được kết hợp lại để thu được tert-butyl (5R)-5-[(4-bromobenzoyloxy)metyl]-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (33,0g) (được xem là tồn tại ở dạng đồng tinh thể theo tỷ lệ 1:1 với DCM hoặc solvat với DCM).

[0153]

Ví dụ tham khảo 155

tert-butyl (5R)-5-[(4-bromobenzoyloxy)methyl]-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (33,0g) được hòa tan trong DCM (100ml), và sau đó được bổ sung vào đó TFA (46,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ và trung hòa bằng nước natri bicarbonat bão hòa trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được lọc và làm khô ở 60°C để thu được [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (23,35g).

[0154]

Ví dụ tham khảo 156

tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (50mg) được hòa tan trong THF (2ml), và sau đó TEA (0,057ml) và 4-bromobenzoyl clorua (30,2mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm dừng bằng nước, và hỗn hợp này được pha loãng bằng AcOEt. Hỗn hợp được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan) và làm khô trong chân không. Tert-butyl 5-[(4-bromobenzoyloxy)methyl]-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat thu được được hòa tan trong DCM (2ml), và TFA (0,318ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh trong nước đá, trung hòa bằng nước natri bicarbonat bão hòa, và chiết bằng AcOEt. Chất chiết được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt), được cô, và sau đó làm khô trong chân không để thu được (7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl)metyl 4-bromobenzoat (38,3mg).

[0155]

Ví dụ tham khảo 157 và 158

tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (1g), TEA (1,149ml), THF (10ml), (S)-2-(4-methylphenylsulfonamido)-3-phenylpropanoyl clorua (0,929g), và DMAP (0,034g) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt), và sau đó được kết tinh một lần nữa từ DCM/n-Hexan để thu được tert-butyl (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2S)-2-(4-methylbenzensulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (430mg; Ví dụ tham khảo 157) và tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2S)-2-(4-methylbenzensulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (740mg; Ví dụ tham khảo 158).

[0156]

Ví dụ tham khảo 159

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-1-(4-methylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (1,50g) trong THF khan (20ml) được bổ sung lithi nhôm đoterua (0,163g) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước (0,16ml), dung dịch nước NaOH 15% (0,16ml), và nước (0,48ml), và hỗn hợp này được khuấy, và sau đó được lọc qua Celite và rửa bằng AcOEt. Nước được bổ sung vào chất lọc, và chất lọc được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được 7-clo-4,4-diflo-1-(4-methylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro(5-²H)-1H-1-benzazepin-5-ol (1,04g).

[0157]

Ví dụ tham khảo 160

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-1-(4-methylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro(5-

²H)-1H-1-benzazepin-5-ol (1,04g) trong MeOH khan (20ml) được bổ sung magiê (0,390g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt (20ml), và sau đó HCl 5N (10,16ml) được bổ sung vào đó ở 0°C. Sau đó, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được 7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro(5-²H)-1H-1-benzazepin-5-ol (473mg).

[0158]

Ví dụ tham khảo 161

tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (133g), THF (1200ml), TEA (153ml), DMAP (4,47g), và (R)-2-(4-metylphenylsulfonamido)-3-phenylpropanoyl clorua (148g) được trộn trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất kết tủa được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh lại (Ether/Hexan). Chất lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) và kết tinh lại (Ether/Hexan), a combination of which gave tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2R)-2-(4-metylbenzensulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (92,4g).

[0159]

Ví dụ tham khảo 162

Dưới dạng chất lọc tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2R)-2-(4-metylbenzensulfonamit)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat, tert-butyl (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2R)-2-(4-metylbenzensulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (128g) thu được.

[0160]

Ví dụ tham khảo 163

Axit 5-flo-2-(pyridin-2-yl)benzoic (688mg) được hòa tan trong DMA (20ml), và SOCl_2 (0,301ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metyl 4-amino-3-flobenzoat hydroclorua (651mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch nước NaHCO_3 được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô. Chất rắn kết tủa được phân tán và rửa bằng AcOEt/Hexan = 1/2, và chất rắn thu được được lọc và làm khô trong không khí để thu được metyl 3-flo-4-[5-flo-2-(pyridin-2-yl)benzamido]benzoat (970mg).

[0161]

Ví dụ tham khảo 164

Metyl 3-flo-4-[5-flo-2-(pyridin-2-yl)benzamido]benzoat (970mg) được hòa tan trong MeOH/THF = 3/1, và được bổ sung thêm dung dịch nước NaOH 5N (2,63ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, axit hóa bằng cách bổ sung HCl 5N (3,68ml), được cô, và làm khô dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong etanol và chất vô cơ được lọc. Chất lọc được cô. THF được bổ sung vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô một lần nữa và làm khô ở 50°C dưới áp suất giảm để thu được hydroclorua của axit 3-flo-4-[5-flo-2-(pyridin-2-yl)benzamido]benzoic (1,02g).

[0162]

Ví dụ tham khảo 165

Dung dịch chứa tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2R)-2-(4-methylbenzensulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (2g) trong DCM (4ml) được bổ sung TFA (2,317ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và sau đó pha loãng bằng AcOEt.

Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước và AcOEt để thu được [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl (2R)-2-(4-metylbenzensulfonamido)-3-phenylpropanoat (1,35g).

[0163]

Ví dụ tham khảo 166

Trimetylsulfoxoni iodua (228mg), DMSO (4ml), và KOtBu (87mg) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (200mg) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được lọc. Chất lọc được cô và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxiran] (200mg; bao gồm 0,2 đương lượng AcOEt theo lý thuyết).

[0164]

Ví dụ tham khảo 167

Dung dịch chứa metyltriphenylphosphoni bromua (956mg) và 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (860mg) trong THF (10ml) khan được bổ sung KOtBu (300mg) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc và cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-5-metyliden-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin (270mg).

[0165]

Ví dụ tham khảo 168

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-5-metyliden-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-1-benzazepin (270mg) trong THF/H₂O/axeton (1/1/2; 8ml) được bổ sung NMO (165mg) và dung dịch OsO₄ 4% (447mg) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một tuần, và sau đó dung dịch nước Na₂SO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (210mg).

[0166]

Ví dụ tham khảo 169

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (1g) trong THF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt 1,0M metylmagiê bromua (3,37ml) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. Chất cặn thu được được kết tinh lại từ DCM/AcOEt/Hexan để thu được 7-clo-4,4-diflo-5-metyl-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (769mg).

[0167]

Ví dụ tham khảo 170

Dung dịch chứa trimetylsulfoxoni iodua (80g) trong DMSO (500ml) được bổ sung KOtBu (30,4g) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (60g) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ, và sau đó nước đá (2l) được rót vào hỗn hợp. Hỗn hợp được lọc và rửa bằng nước. AcOEt và nước được bổ sung vào chất cặn thu được, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. DMF/H₂O = 2:1

(600ml) và AcONa (119g) được bổ sung vào chất cặn thu được ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào nước đá (2l), và hỗn hợp này được lọc và rửa bằng nước. AcOEt và nước được bổ sung vào chất cặn thu được, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. Chất cặn thu được tán thành bột bằng cách bổ sung DCM (2ml/g) và Hexan (2ml/g). Chất không hòa tan được lọc để thu được tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (29,4g). Chất lọc được cô, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (4,82g) và t-butyl 7-clo-4,4-diflo-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxetane]-1-carboxylat (18,38g).

[0168]

Ví dụ tham khảo 171 và 172

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (2,0g), THF (20ml), TEA (2,3ml), DMAP (0,067g), và N-(1-naphtalensulfonyl)-L-phenylalanyl clorua (2,47g) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2S)-2-(naphtalen-1-sulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (1,56g; Ví dụ tham khảo 171) cho sản phẩm có độ tinh khiết cao và tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2S)-2-(naphtalen-1-sulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (1,51g; Ví dụ tham khảo 172) cho sản phẩm có độ tinh khiết thấp.

[0169]

Ví dụ tham khảo 174

Dung dịch chứa tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-({[(2S)-2-(naphtalen-1-sulfonamido)-3-phenylpropanoyl]oxy}metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (1,3g) trong DCM (8,0ml) được bổ sung TFA (2,143ml) trong môi trường nitơ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl (2S)-2-(naphtalen-1-sulfonamido)-3-phenylpropanoat (1,18g, chứa AcOEt ca. 0,9 eq.).

[0170]

Ví dụ tham khảo 175

Hỗn hợp bao gồm [(5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl (2S)-2-(naphtalen-1-sulfonamido)-3-phenylpropanoat (827mg), kali trimetylsilanolat (784mg), và THF (7,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt), và sau đó phân tán và rửa bằng dung môi hỗn hợp bao gồm DCM/Hexan để thu được (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (257mg).

[0171]

Ví dụ tham khảo 176

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (0,97g), EtOH (10ml), và HCl đậm đặc (0,667ml) được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. AcOEt được bổ sung vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô thêm dưới áp suất giảm để thu được (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol hydroclorua (820mg).

[0172]

Ví dụ tham khảo 177

tert-butyl 7-clo-4,4-diflo-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxetane]-1-carboxylat (200mg) và tetrabutylamoni sulfat (377mg) được bổ sung vào toluen/H₂O = 1:1 (1ml) ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1,5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được 7-clo-4,4-diflo-5-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (122mg).

[0173]

Ví dụ tham khảo 178

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-5-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (1,728g) và Im (1,271g) trong DCM (30ml) được bổ sung TBDMSCl (1,125g) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 5-{2-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]etyl}-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (2,016g).

[0174]

Ví dụ tham khảo 179

Dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxiran] (8g) trong DMF:H₂O = 4:1 (50ml) được bổ sung NaN₃ (6,50g) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Tinh thể kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất thu được được rửa bằng IPA để thu được 5-(azidometyl)-7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (sản lượng định lượng).

[0175]

Ví dụ tham khảo 180

Dung dịch chứa 5-(azidometyl)-7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (9,8g) trong EtOH (80ml) được bổ sung bột Zn (5,79g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô. Sản phẩm thô thu được được làm khô trong chân không. Boc₂O (6,10ml) được bổ sung dung dịch chứa chất thu được trong THF (80ml), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl N-{[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl}carbammat (6,92g).

[0176]

Ví dụ tham khảo 181

Dung dịch chứa tert-butyl N-{[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl}carbammat (6,92g) trong MeOH (80ml) được bổ sung iot (3,40mg) và magiê (3,7g) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 giờ. HCl 1N (294ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl N-[(7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl)metyl]carbammat (4,05g).

[0177]

Ví dụ tham khảo 182

Dung dịch chứa axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-metoxibenzoic (1,338g) trong DMA (15ml) được bổ sung SOCl₂ (0,316ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Tert-butyl N-[(7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl)metyl]carbammat (1g) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn kết tủa

được lọc và rửa bằng nước. Tinh thể thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl N-({7-clo-1-[4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-metoxycarbonyl]-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl}metyl)carbamate (1,73g; gồm 0,7 đương lượng AcOEt theo lý thuyết).

[0178]

Ví dụ tham khảo 183

Dung dịch chứa tert-butyl (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (515mg) trong THF khan (5,0ml) được bổ sung 55% NaH (154mg) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá. TsCl (283mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl (5S)-7-clo-4,4-diflo-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxiran]-1-carboxylat (371mg).

[0179]

Ví dụ tham khảo 185

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl (5S)-7-clo-4,4-diflo-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxiran]-1-carboxylat (371mg), EtOH (5,5ml), và NaBH₄ (81mg) được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (334mg).

[0180]

Ví dụ tham khảo 187

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carboxylat (334mg), DCM (4,0ml), và TFA (0,740ml) được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (183mg).

[0181]

Ví dụ tham khảo 189

Dung dịch chứa 2-clo-N-{5-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamid (820mg) trong DCM (5ml) được bổ sung TMPDA (0,736ml) và TsCl (337mg) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 6 giờ, và sau đó natri bicarbonat nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô để thu được N-[5-({7-clo-4,4-diflo-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxiran]-1-yl}carbonyl)pyridin-2-yl]-2-(triflometyl)benzamid (882mg).

[0182]

Ví dụ tham khảo 190

Huyền phù chứa pentametylcyclopentadienyliridi (III) clorua dime (0,829g) và N-((1R,2R)-2-amino-1,2-diphenyletyl)-2,3,4,5,6-pentaflobenzensulfonamid (1,48g) trong nước (800ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 50°C trong 4 giờ. Huyền phù được làm lạnh, và sau đó HCO₂Na (198g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, và DCM (500ml) và 7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-on (225g) được bổ sung lần lượt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C qua đêm. Lớp DCM được tách và được cô để thu được (5R)-7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (228g).

[0183]

Ví dụ tham khảo 191

Dung dịch chứa (5R)-7-clo-4,4-diflo-1-(4-metylbenzensulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (284g) trong MeOH (1l) được bổ sung magiê (17,80g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong khi gia nhiệt ở 70°C. AcOEt (1l) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy. Dung dịch phản ứng được rót từ từ vào dung dịch hỗn hợp chứa HCl 5N (1,465l), nước (500ml), và AcOEt (1l), và hỗn hợp này được khuấy. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt sau khi chất rắn được hòa tan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa, làm khô bằng MgSO₄ khan và được lọc. Chất lọc được cô. Hexan (1l) và Et₂O (300ml) được bổ sung vào chất cô, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu và phân tán và rửa. Chất thu được lọc trực tiếp bằng quy trình lọc nóng để thu được chất bột, và chất bột này được làm khô để thu được (5R)-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (119g).

[0184]

Ví dụ tham khảo 192

Dung dịch chứa axit 6-[2-(triflometyl)benzamido]pyridin-3-carboxylic (2,280g) trong DMA (40ml) được bổ sung SOCl₂ (1,0ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung dịch chứa (5R)-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (1,145g) trong DMA (20mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. AcOEt và nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, lọc, và được cô. Sau đó, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt). Tinh thể thô thu được được kết tinh lại từ AcOEt/Hexan để thu được (5R)-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-2-(triflometyl)benzamid (1,2g).

[0185]

Ví dụ tham khảo 195

Dung dịch chứa axit 6-{[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (440mg) trong DMA (20ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl₂ (0,104ml) trong bồn nước. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút, và sau đó dung dịch chứa (5R)-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (323mg) trong DMA (3ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, và sau đó dung dịch nước NaHCO₃ được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt/Hexan (10/1). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và làm khô bằng MgSO₄ khan, lọc, và được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt), được kết tinh từ axeton-hexan, và tinh thể được lọc và rửa bằng Et₂O/hexan (1/20) để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (390mg).

[0186]

Ví dụ tham khảo 196

Dung dịch chứa axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)benzoic (264mg) trong DMA (3,0ml) được bổ sung SOCl₂ (75μl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, được bổ sung vào đó (5R)-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (200mg) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Sau đó, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) và được kết tinh từ AcOEt/Hexan để thu được 2-clo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-5-flobenzamit (374,4mg).

[0187]

Ví dụ tham khảo 199

Dung dịch chứa axit 6-{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (360mg) trong DMA (4,0ml) được bổ sung SOCl₂ (86,0μl) trong môi trường nito

trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (250mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1N và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 . Na_2SO_4 được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (429mg).

[0188]

Ví dụ tham khảo 201

Axit 4-{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}benzoic (746mg) được hòa tan trong DMA (10ml), và SOCl_2 (0,187ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. (5R)-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (400mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1N và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (940mg).

[0189]

Các ví dụ

Ví dụ 1

Dung dịch chứa axit 6-(2-clobenzamido)pyridin-3-carboxylic (113mg) trong DMA (1,0ml) được bổ sung SOCl_2 (30,0 μl) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. 7-clo-4,4-

diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (90,0mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt) để thu được 2-clo-N-{5-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}benzamid (50,0mg).

[0190]

Ví dụ 2

Dung dịch chứa axit 6-[2-(triflometyl)benzamido]pyridin-3-carboxylic (164mg) trong DMA (2ml) được bổ sung SOCl₂ (38μl), và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ, và sau đó 5-{[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]metyl}-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, và sau đó dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Các chất rắn được hòa tan trong THF (2ml), và dung dịch TBAF 1M trong THF (0,529ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) và được kết tinh lại từ EtOH để thu được N-{5-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-2-(triflometyl)benzamid (86mg).

[0191]

Ví dụ 3

Dung dịch chứa axit 6-(2-clo-5-flobenzamido)pyridin-3-carboxylic (654mg) trong DMA (7ml) được bổ sung SOCl₂ (0,161ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. 7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (450mg) được bổ sung vào đó ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn kết tủa được rửa bằng nước và được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) để thu được 2-clo-N-{5-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamit (740mg).

[0192]

Ví dụ 8

Dung dịch chứa axit 6-[2-(triflometyl)benzamido]pyridin-3-carboxylic (651mg) trong DMA (7,0ml) được bổ sung SOCl₂ (152μl) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. 7-clo-4,4-diflo-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (400mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt) và kết tinh lại (Hexan/AcOEt) để thu được N-[5-(7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl)pyridin-2-yl]-2-(triflometyl)benzamidit (836mg).

[0193]

Ví dụ 13

Dung dịch chứa axit 6-(2-triflobenzamido)nicotinic (549mg) trong DMA (6ml) được bổ sung SOCl₂ (0,128ml) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (500mg) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc. Chất rắn thu được được trộn bằng etanol (10ml) và dung dịch nước NaOH 5N (0,885ml), và hỗn hợp này được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nước đá và HCl 5N, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt) để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-2-(triflometyl)benzamid (400mg).

[0194]

Ví dụ 14

Dung dịch chứa axit 6-(2-clo-5-flobenzamido)pyridin-3-carboxylic (160mg) trong DMA (2,0ml) được bổ sung SOCl₂ (39μl) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-ol (110mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) để thu được 2-clo-N-{5-[(5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamid (156mg).

[0195]

Ví dụ 15

Dung dịch chứa axit 6-(2-clo-5-flobenzamido)pyridin-3-carboxylic (203mg) trong DMA (2,5ml) được bổ sung SOCl₂ (50μl) trong môi trường nitơ ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (140mg) được bổ sung vào đó ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) và kết tinh lại (Hexan/AcOEt) để thu được 2-clo-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-

flobenzamit (202mg).

[0196]

Ví dụ 16

Dung dịch chứa axit 6-[2-(triflometyl)benzamido]pyridin-3-carboxylic (581mg) trong DMA (5,0ml) được bổ sung SOCl_2 (136 μl) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, 7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (400mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt) để thu được N-{5-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-2-(triflometyl)benzamid (53mg).

[0197]

Ví dụ 17

Dung dịch chứa axit 6-(2-clobenzamido)pyridin-3-carboxylic (248mg) trong DMA (1,5ml) được bổ sung SOCl_2 (65,0 μl) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (400mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc. Etanol (2,0ml) và dung dịch nước NaOH 5N (0,448ml) được bổ sung vào chất rắn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nước đá và HCl 5N, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) và kết tinh lại (Hexan/AcOEt) để thu được 2-clo-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-

benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}benzamid (200mg).

[0198]

Ví dụ 19

Axit 6-(2,3-diclobenzamido)pyridin-3-carboxylic (153mg) được hòa tan trong DMA (1ml), và sau đó, SOCl₂ (42μl) được bổ sung vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và sau đó được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt), được kết tinh từ Hexan/AcOEt, và được lọc để thu được 2,3-diclo-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}benzamid (135mg).

[0199]

Ví dụ 21

Axit 4-[2-(triflometyl)benzamido]benzoic (152mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó, SOCl₂ (42μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Na₂SO₄ được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH) và được cô để thu được tinh thể. Tinh thể được phân tán và rửa bằng AcOEt/Hexan và được lọc. Chất thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-2-(triflometyl)benzamid
(135,8mg).

[0200]

Ví dụ 23

Axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)benzoic (145mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl₂ (42μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH) và được cô để thu được tinh thể. Tinh thể được phân tán và rửa bằng AcOEt/Hexan và được lọc. Chất thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được 2-clo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-5-flobenzamid (124,7mg).

[0201]

Ví dụ 24

Axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-flobenzoic (154mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl₂ (42μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan và rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là

AcOEt/MeOH) và được cô để thu được tinh thể. Tinh thể được phân tán và rửa bằng AcOEt/Hexan và được lọc. Chất thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được 2-clo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-flophenyl}-5-flobenzamit (114,9mg).

[0202]

Ví dụ 25

Axit 4-(2,5-diclobenzamido)benzoic (153mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl₂ (42μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan. Lóp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH). Sau khi cô, chất cô được làm khô trong chân không, và chất vô định hình thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được 2,5-diclo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}benzamit (95,8mg).

[0203]

Ví dụ 26

Axit 4-(2,5-diclobenzamido)-3-flobenzoic (162mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và SOCl₂ (42μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan.

Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH). Sau khi cô, chất cô được làm khô trong chân không, và chất vô định hình thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được 2,5-diclo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-flophenyl}benzamid (154mg).

[0204]

Ví dụ 33

Axit 6-(2,3-diclobenzamido)pyridin-3-carboxylic (124mg) được hòa tan trong DMA (1ml), và dung dịch được làm lạnh trong nước đá. Sau đó, SOCl₂ (34μl) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau đó, (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol hydroclorua (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và sau đó được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt), được kết tinh từ Hexan/AcOEt, và được lọc để thu được 2,3-diclo-N-{5-[(5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}benzamid (120mg).

[0205]

Ví dụ 34

Dung dịch chứa axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-metoxibenzoic (459mg) trong DMA (6,0ml) được bổ sung SOCl₂ (120μl) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, 5-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-ol (500mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Ở một bình phản ứng khác,

SOCl₂ (120μl) được bổ sung dung dịch chứa axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-metoxibenzoic (459mg) trong DMA (6,0ml) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc. Dung dịch TBAF/THF 1M (2,55ml) được bổ sung dung dịch chứa chất rắn thu được trong THF (4,0ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt/MeOH) và kết tinh lại (Hexan/AcOEt) để thu được 2-clo-N-{4-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metoxyphenyl}-5-flobenzamit (205mg).

[0206]

Ví dụ 37

Dung dịch chứa axit 4-(5-flo-2-metylbenzamido)benzoic (162mg) trong DMA (2,5ml) được bổ sung SOCl₂ (43,0μl) trong môi trường nitơ trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (120mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-5-flo-2-metylbenzamidit (159mg).

[0207]

Ví dụ 51

Axit 6-(2,4-diclobenzamido)pyridin-3-carboxylic (165mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl_2 (44 μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan, rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH). Sau khi cô, chất cô được làm khô trong chân không, và chất vô định hình thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được 2,4-diclo-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}benzamid (80,5mg).

[0208]

Ví dụ 52

Axit 6-(2,4-diclo-5-flobenzamido)pyridin-3-carboxylic (175mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl_2 (44 μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và sau đó nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH). Sau khi cô, chất cô được làm khô trong chân không, và chất vô định hình thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được 2,4-diclo-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamid (61,8mg).

[0209]

Ví dụ 57

Axit 3-metoxi-4-(2-metylfuran-3-amido)benzoic (161mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl_2 (48 μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (110mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan. Lóp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH), được cô, và sau đó làm khô trong chân không. Chất rắn thu được được lọc và làm khô trong chân không ở 60°C để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metoxiphenyl}-2-metylfuran-3-carboxamit (132,7mg).

[0210]

Ví dụ 58

Axit 4-(2-clo-4-flobenzamido)-3-metoxibenzoic (189mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl_2 (48 μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (110mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan. Lóp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH). Sau khi cô, chất cô được làm khô trong chân không, và chất vô định hình thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được 2-clo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-

(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metoxyphe-nyl}-4-flobenzamit (141,3mg).

[0211]

Ví dụ 63

Dung dịch chứa axit 6-{[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (126mg) và DMA (1,5ml) được bổ sung SOCl₂ (30,0μl) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (80mg) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 7 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (104mg).

[0212]

Ví dụ 65

tert-butyl N-({7-clo-1-[4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-metoxybenzoyl]-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl}metyl)carbamit (1,2g), EtOH (10ml), và HCl đậm đặc (0,449ml) được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) và sắc ký cột silica gel có tính axit (Hexan/AcOEt/MeOH) để thu được N-{4-[5-(aminometyl)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metoxyphe-nyl}-2-clo-5-flobenzamit (715mg).

[0213]

Ví dụ 66

Dung dịch chứa trong môi trường nitơ, axit 6-[2-(triflometyl)pyridin-3-amido]pyridin-3-carboxylic (123mg) và DMA (1,5ml) được bổ sung SOCl₂ (30μl)

ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (80mg) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-2-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit (83mg).

[0214]

Ví dụ 71

Dung dịch chứa axit 4-(2-clo-4-flobenzamido)-3-metylbenzoic (194mg) trong DMA (2,5ml) được bổ sung SOCl₂ (43,0μl) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol hydroclorua (120mg) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) để thu được 2-clo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metylphenyl}-4-flobenzamit (174mg).

[0215]

Ví dụ 91

Dung dịch chứa axit 6-{4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (753mg) trong DMA (6,0ml) được bổ sung SOCl₂ (162μl) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (500mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dung dịch nước

NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc. Chất rắn thu được được trộn bằng EtOH (10ml) và dung dịch nước NaOH 5N (1,11ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nước đá và HCl 5N, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (Hexan/AcOEt/MeOH) để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (620mg).

[0216]

Ví dụ 96

Axit -{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (542mg) được hòa tan trong DMA (5ml) và sau đó SOCl₂ (0,133ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (480mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Nước được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong EtOH (20ml), và dung dịch nước NaOH 5N (1,075ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và sau đó được điều chỉnh đến độ pH=8 bằng cách bổ sung HCl 1N. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (cột silica gel bazơ (NH-Si) được Biotage sản xuất: AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH) và (cột silica gel có tính axit (Kp-Si) do Biotage sản xuất: AcOEt/Hexan). Sau khi cô, chất cô được làm khô trong chân không, và chất vô định hình thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (511,5mg).

[0217]

Ví dụ 97

Axit 6-(2-phenylpyridin-3-amido)pyridin-3-carboxylic (160mg) được hòa tan trong DMA (2ml), và sau đó SOCl_2 (45 μl) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (110mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, và nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt/Hexan. Lóp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (AcOEt/Hexan, tiếp theo là AcOEt/MeOH). Sau khi cô, chất cô được làm khô trong chân không, và chất vô định hình thu được được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-2-phenylpyridin-3-carboxamit (115,9mg).

[0218]

Ví dụ 99

Dung dịch chứa axit 4-(2-clobenzamido)-3-metoxybenzoic (684mg) trong DMA (6,0ml) được bổ sung SOCl_2 (162 μl) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (500mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc. EtOH (10ml) và dung dịch nước NaOH 5N (1,11ml) được bổ sung vào chất rắn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nước đá và HCl 5N, và chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được hòa tan trong AcOEt và rửa bằng

dung dịch nước NaOH 1N và nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được 2-clo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metoxyphenyl}benzamid (620mg).

[0219]

Ví dụ 100

Dung dịch chứa axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-metoxybenzoic (189mg) trong DMA (4ml) được bổ sung SOCl_2 (43 μl) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro(5-²H)-1H-1-benzazepin-5-ol (114mg) trong DMA (2ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt) và được kết tinh lại từ Hexan để thu được 2-clo-N-{4-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro(5-²H)-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metoxyphenyl}-5-flobenzamid (155mg).

[0220]

Ví dụ 101

Dung dịch chứa axit 4-(2-clo-5-flobenzamido)-3-metoxybenzoic (224mg) trong DMA (4ml) được bổ sung SOCl_2 (48 μl) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch chứa 7-clo-4,4-diflo-2,3,4,5-tetrahydro(5-²H)-1H-1-benzazepin-5-ol (129mg) trong DMA (2ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất cô được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt) và được kết tinh lại từ

MeCN để thu được N-{4-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro(5-²H)-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-metoxypheyl}-2-(triflometyl)benzamid (183mg).

[0221]

Ví dụ 102

Dung dịch chứa axit 4-(5-flo-2-metylbenzamid)-3-flobenzoic (92mg) trong DMA (1,0ml) được bổ sung SOCl₂ (23μl) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, (5R)-7-clo-4,4-diflo-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (60mg) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa được lọc. Chất rắn thu được được hòa tan trong AcOEt và rửa bằng dung dịch nước NaOH 1N và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-flophenyl}-5-flo-2-metylbenzamid (100mg).

[0222]

Ví dụ 125

Dung dịch chứa N-[5-({7-clo-4,4-diflo-1,2,3,4-tetrahydrospiro[1-benzazepin-5,2'-oxiran]-1-yl}carbonyl)pyridin-2-yl]-2-(triflometyl)benzamid (100mg) trong MeOH (1ml) được bổ sung etanolamin (0,112ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Na₂SO₄ được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không để thu được N-[5-(7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-{[(2-hydroxyetyl)amino]metyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl)pyridin-2-yl]-2-(triflometyl)benzamid (107,2mg).

[0223]

Ví dụ 127

Dung dịch chứa axit 4-[5-flo-2-(triflometyl)benzamido]benzoic (769mg) trong DMA (7ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl₂ (0,172ml). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và sau đó [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (700mg) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 5 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (15ml), và dung dịch nước NaOH 5N (1,567ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, HCl 5N được bổ sung vào đó. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong THF. Dung dịch được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và được cô, và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt/MeOH) và làm khô ở 60°C dưới áp suất giảm để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-5-flo-2-(triflometyl)benzamid (772mg).

[0224]

Ví dụ 132

Dung dịch chứa axit 3-flo-4-[5-flo-2-(triflometyl)benzamido]benzoic (812mg, 2,351 mmol) trong DMA (7ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl₂ (0,172ml). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và sau đó [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (700mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (15ml), và dung dịch nước NaOH 5N (1,567ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. HCl 5N được bổ sung vào hỗn hợp, và chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong THF. Dung dịch được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, cô, và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt/MeOH) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-

(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-flophenyl}-5-flo-2-(triflometyl)benzamid (840mg).

[0225]

Ví dụ 153

Dung dịch chứa axit 4-{4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}benzoic (901mg) trong DMA (7ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl₂ (0,196ml). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và sau đó [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (600mg) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 2 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (15ml), và dung dịch nước NaOH 5N (1,343ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. HCl 5N được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong THF. Dung dịch được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, cô, và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt/MeOH) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-4-flo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid (722mg).

[0226]

Ví dụ 157

Dung dịch chứa axit 4-[2-(diflometyl)-5-flobenzamido]-3-flobenzoic (659mg) trong DMA (7ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl₂ (0,147ml). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và sau đó [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (600mg) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 2 ngày. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (15ml), và NaOH 5N (1,343ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. HCl 5N được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc,

rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong THF. Dung dịch được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, cô, và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt/MeOH) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-flophenyl}-2-(diflometyl)-5-flobenzamit (603mg).

[0227]

Ví dụ 160

Dung dịch chứa axit 4-{[1,1'-biphenyl]-2-amido}benzoic (167mg) trong DMA (2ml) được bổ sung SOCl_2 (0,049ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, (5S)-7-clo-4,4-diflo-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ol (100mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (4ml) và nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt (4ml) ba lần. Lốp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1N và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và sau đó dung môi được loại bỏ. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexan/AcOEt) để thu được N-{4-[(5S)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (163mg).

[0228]

Ví dụ 165

Dung dịch chứa axit 6-{2',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}pyridin-3-carboxylic (952mg) trong DMA (7ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl_2 (0,196ml). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (600mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (15ml), và NaOH 5N (1,343ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. HCl 5N được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc

và rửa bằng nước. Sau đó, chất rắn được hòa tan trong AcOEt. NaOH 1N được bổ sung vào đó, và lớp AcOEt được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-2',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (642mg).

[0229]

Ví dụ 168

Dung dịch chứa axit 4-{2',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}-3-flobenzoic (748mg) trong DMA (7ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl_2 (0,147ml). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (600mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (15ml). NaOH 5N (1,343ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. HCl 5N được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong THF. Dung dịch THF được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, cô, và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt/MeOH) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-flophenyl}-2',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (706mg).

[0230]

Ví dụ 169

Dung dịch chứa axit 4-{2',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-amido}benzoic (712mg) trong DMA (7ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl_2 (0,147ml). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-

5-yl]metyl 4-bromobenzoat (600mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (15ml), và NaOH 5N (1,343ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. HCl 5N được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong THF. Dung dịch THF được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô, và sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt/MeOH) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-2',4-diflo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamit (664mg).

[0231]

Ví dụ 187

Dung dịch chứa axit 4-(7-flo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)benzoic (192mg) trong DMA (3ml) được bổ sung nhỏ giọt SOCl_2 (49 μl). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, [(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-yl]metyl 4-bromobenzoat (150mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 ngày. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc. Chất thu được được tạo huyền phù trong EtOH (10ml), và dung dịch nước NaOH 5N (0,336ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. HCl 5N được bổ sung vào đó, và chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong AcOEt. NaOH 1N được bổ sung vào đó, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Chất thu được được lọc và được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/AcOEt) và làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được 2-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]phenyl}-7-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (126mg).

[0232]

Ví dụ 219

Dung dịch chứa 2-clo-N-{4-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]-2-flophenyl}-4,5-diflobenzamit (0,60g) trong DMSO (5ml) được bổ sung IBX (0,616g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối bão hòa, lọc, và được cô. Chất cô được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (Hexan/AcOEt), và sản phẩm thô được kết tinh lại từ Et₂O để thu được 2-clo-N-[4-(7-clo-4,4-diflo-5,5-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl)-2-flophenyl]-4,5-diflobenzamit (460mg).

[0233]

Ví dụ 220

Dung dịch chứa 2-clo-N-{5-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamit (100mg) trong AcOEt (1ml) được bổ sung dung dịch chứa MsOH trong AcOEt (0,046ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. IPE (1,0ml) được bổ sung vào đó, và chất rắn kết tủa được lọc và làm khô dưới áp suất giảm ở 80°C trong 2 ngày để thu được 2-clo-N-{5-[7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamit metansulfonat (112,1mg).

[0234]

Ví dụ 223

Dung dịch chứa 2,4-diclo-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamit (100mg) trong AcOEt (1ml) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong AcOEt (0,043ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. IPE (1,0ml) được bổ sung vào đó, và chất rắn kết tủa được lọc và làm khô dưới áp suất giảm ở 80°C trong 2 ngày để thu được 2,4-diclo-N-{5-[(5R)-7-clo-4,4-diflo-5-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-

carbonyl]pyridin-2-yl}-5-flobenzamit hydroclorua (48,3mg).

[0235]

Các bảng dưới đây thể hiện cấu trúc, phương pháp điều chế và dữ liệu vật lý của các hợp chất ở phần ví dụ tham khảo và các hợp chất ở phần ví dụ.

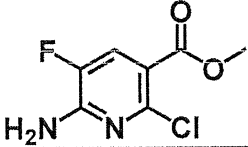
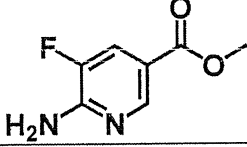
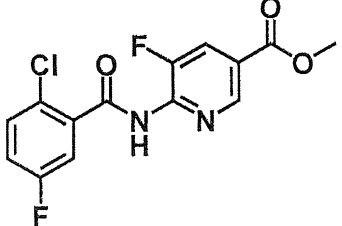
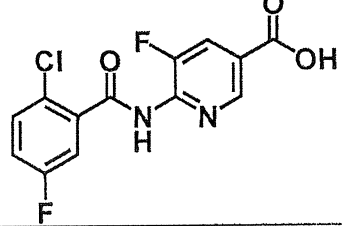
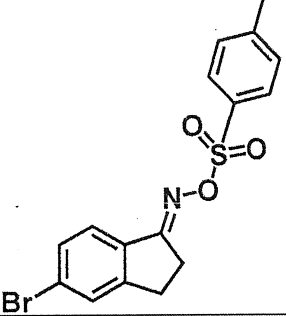
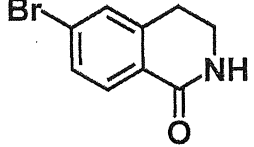
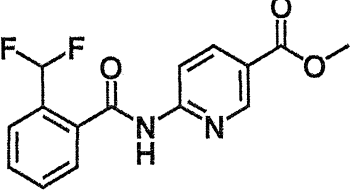
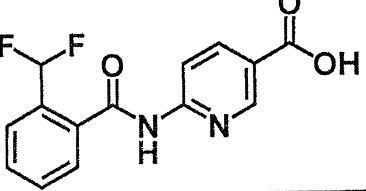
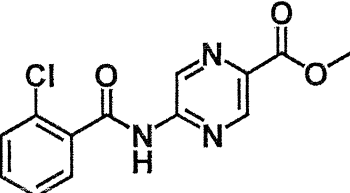
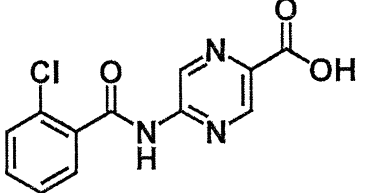
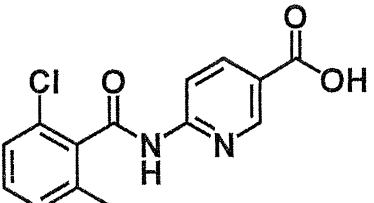
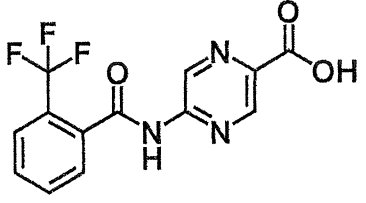
[0236]

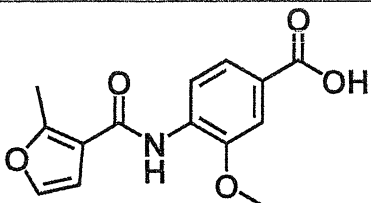
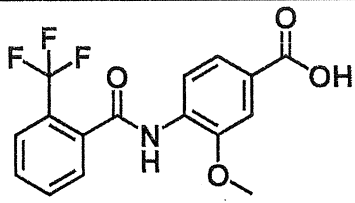
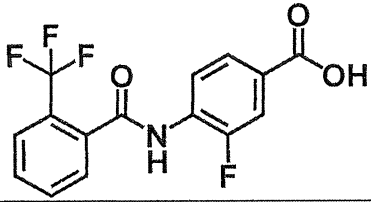
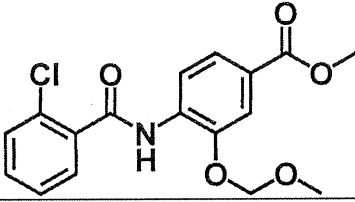
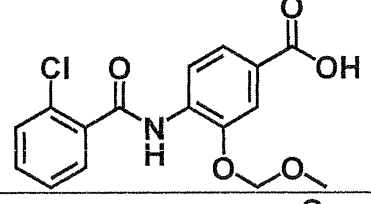
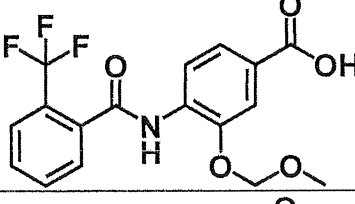
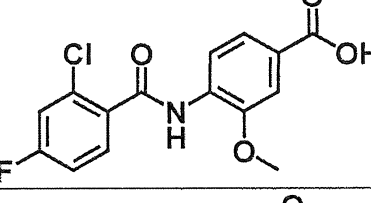
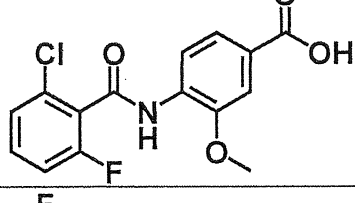
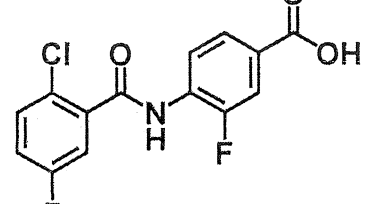
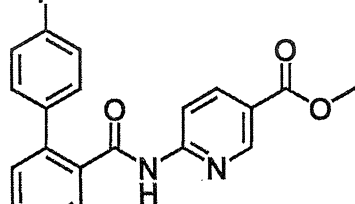
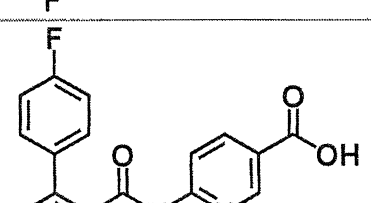
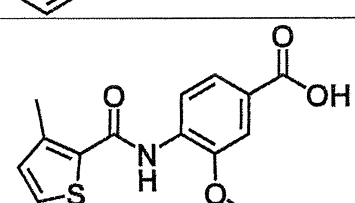
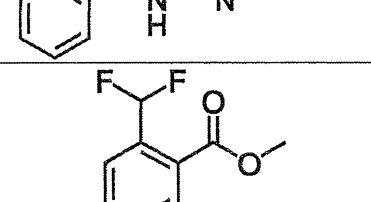
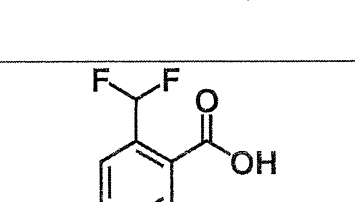
Bảng 1

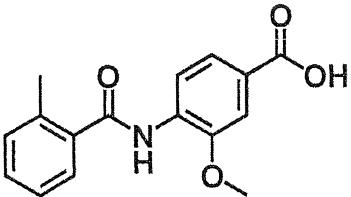
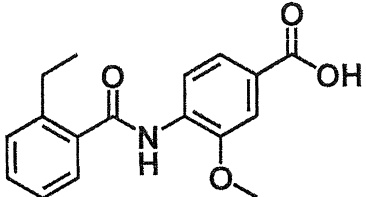
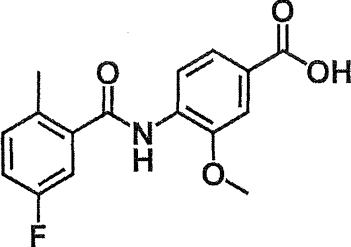
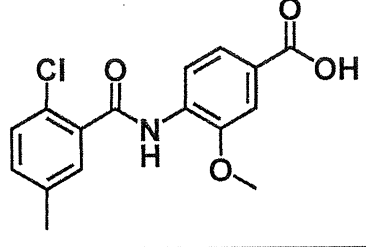
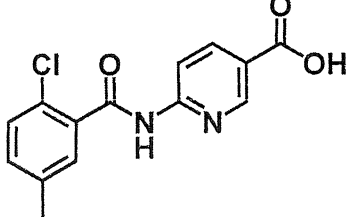
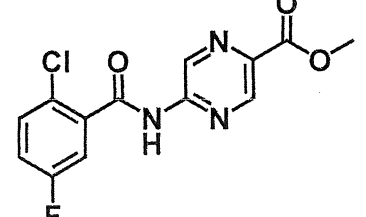
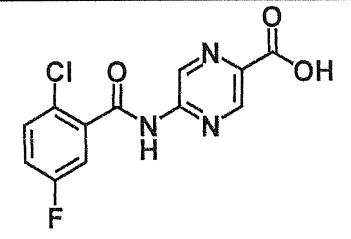
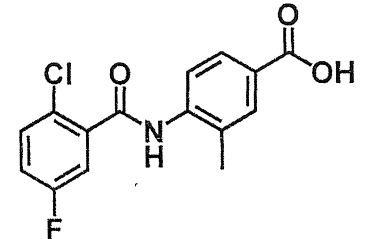
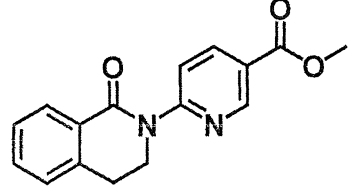
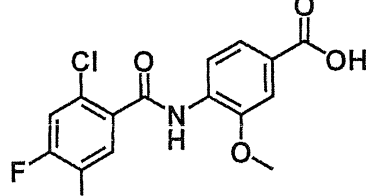
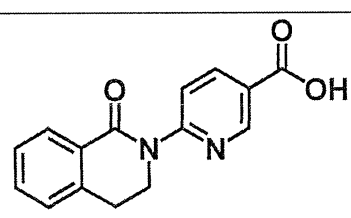
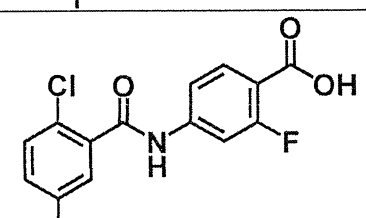
Giải thích các chữ viết tắt trong bảng:

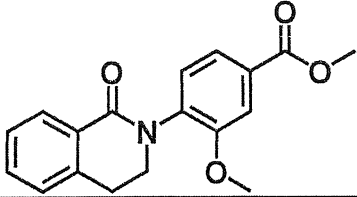
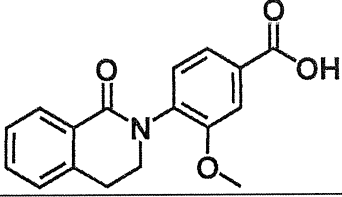
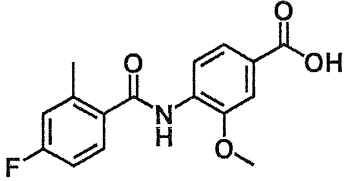
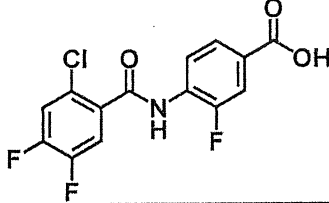
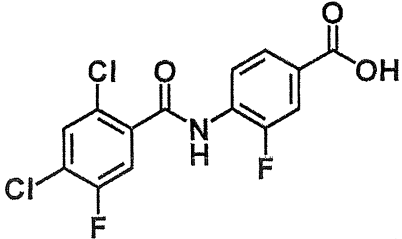
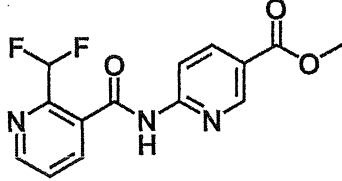
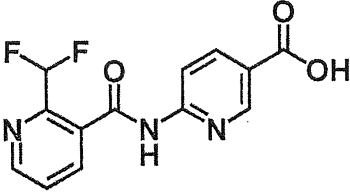
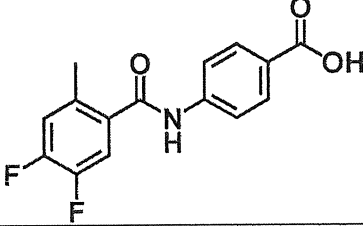
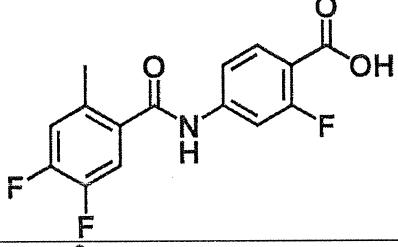
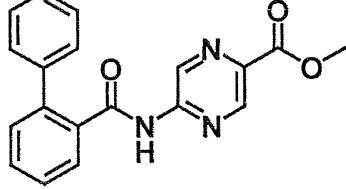
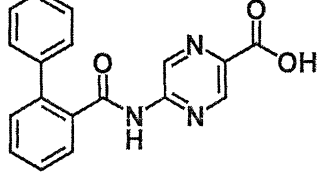
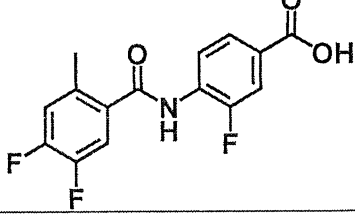
REX: Hợp chất của ví dụ tham khảo số

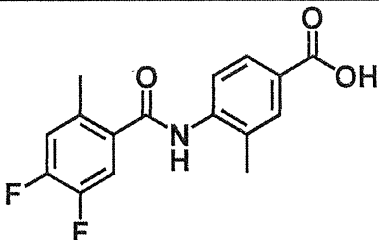
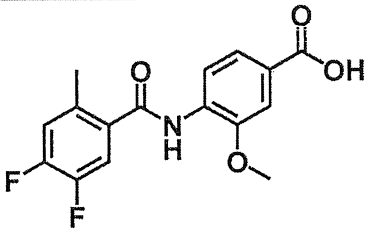
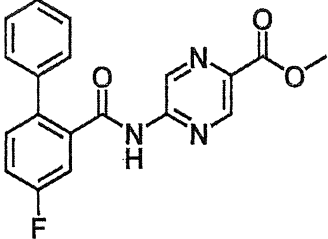
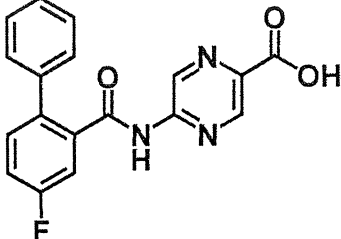
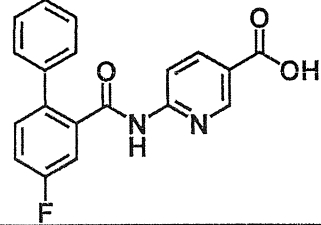
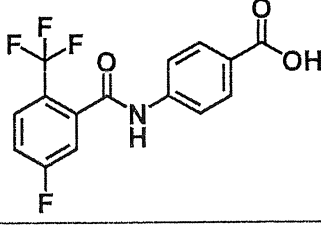
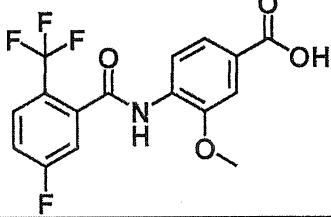
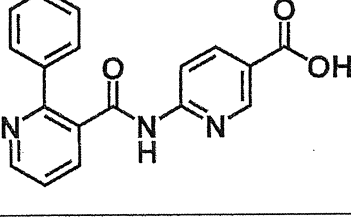
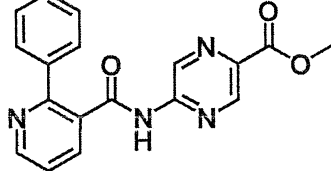
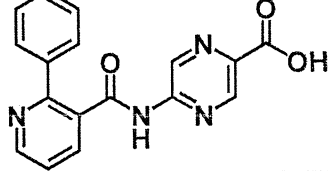
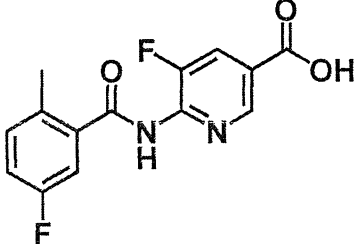
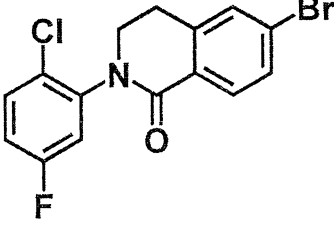
STR: Cấu trúc

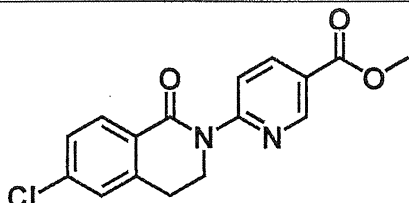
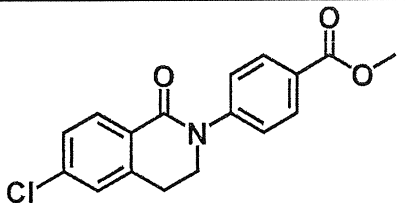
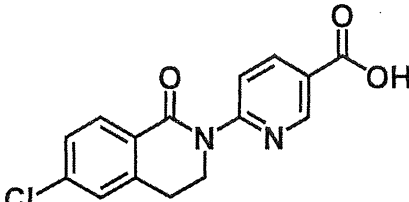
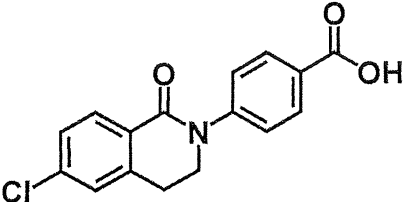
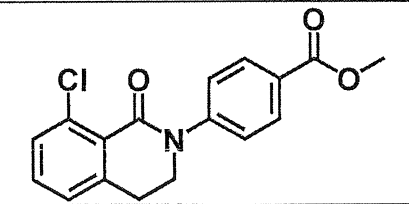
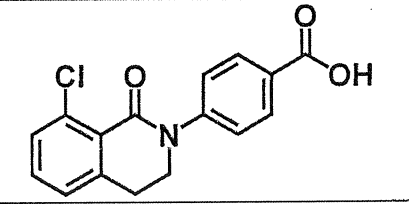
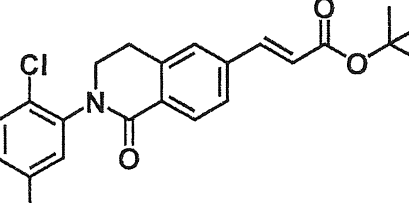
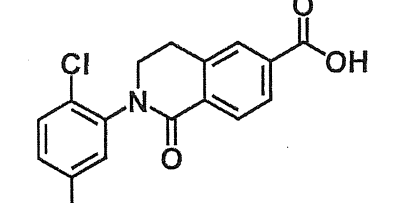
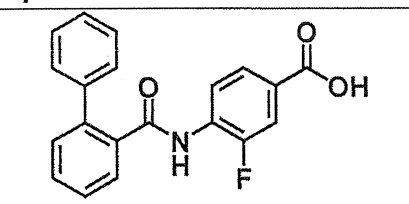
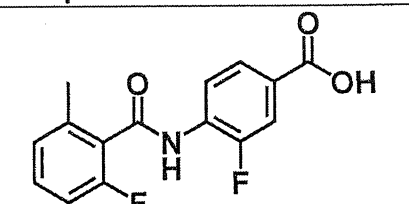
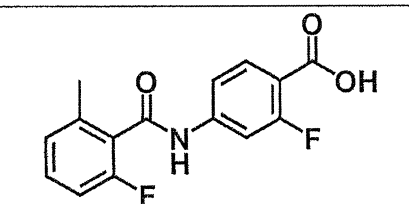
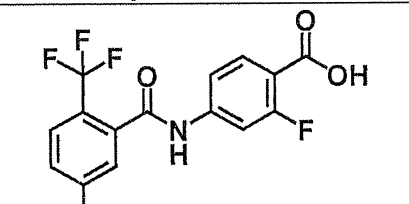
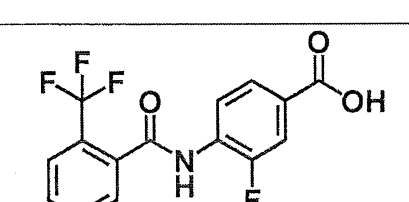
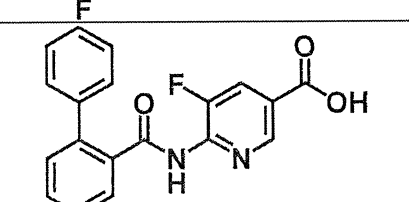
REX	STR	REX	STR
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

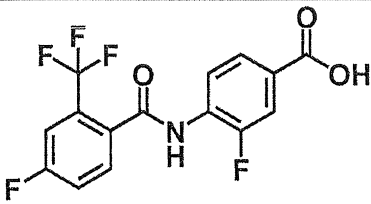
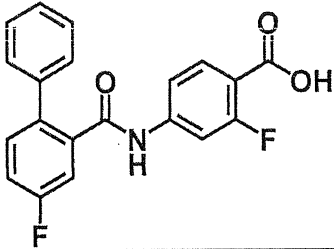
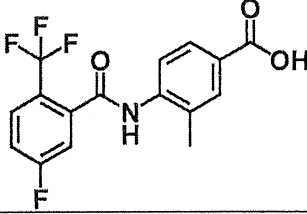
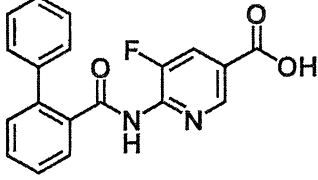
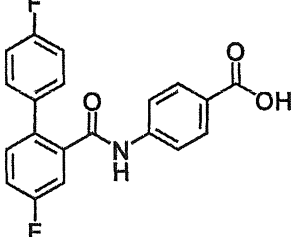
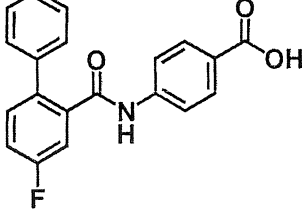
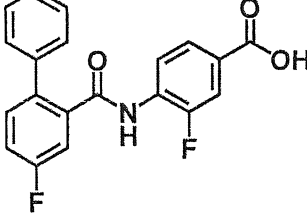
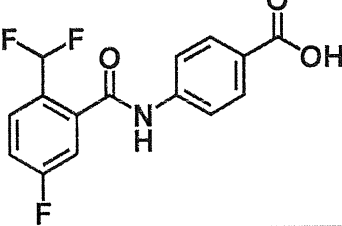
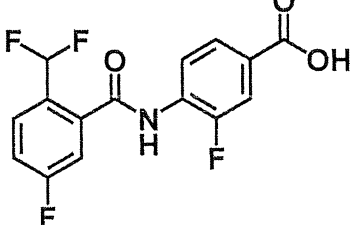
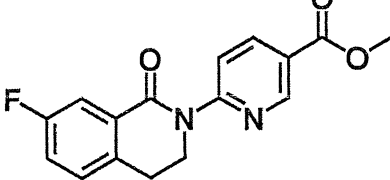
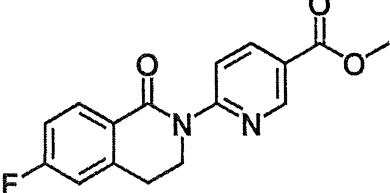
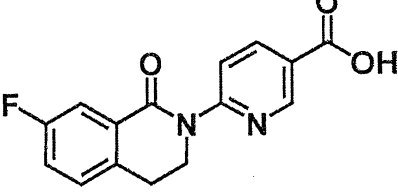
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

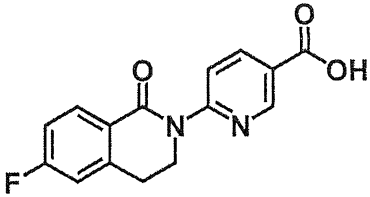
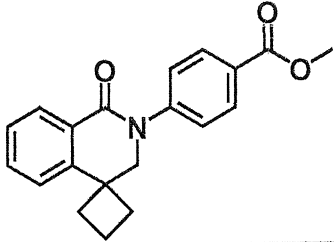
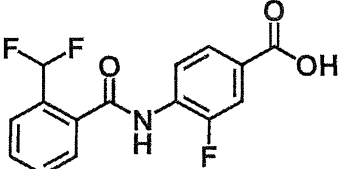
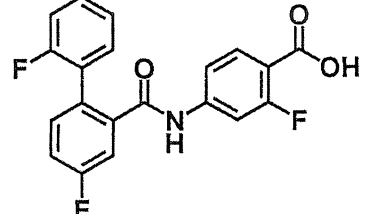
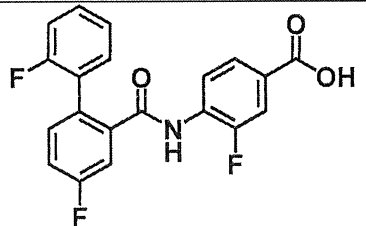
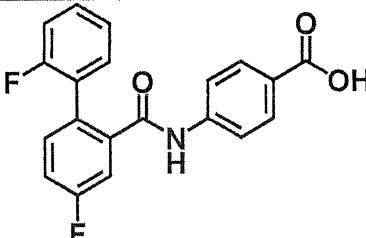
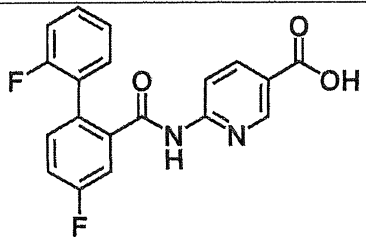
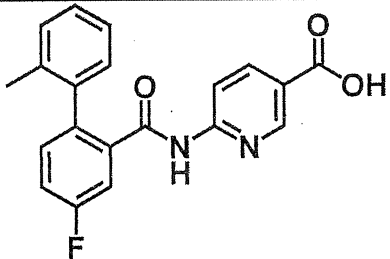
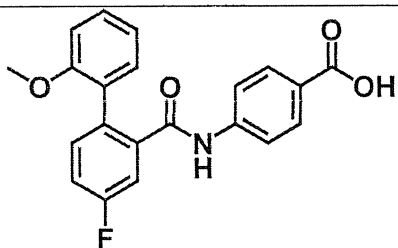
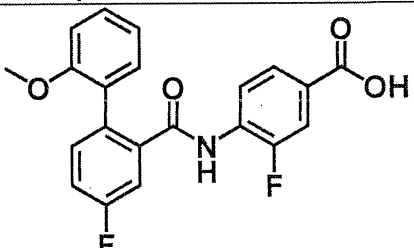
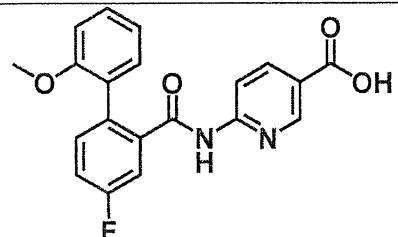
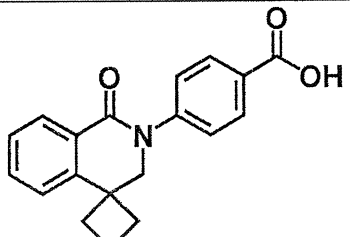
27	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>	28	 <chem>CCc1ccccc1C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>
29	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>	30	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>
31	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>	32	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>
33	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>	34	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>
35	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>	36	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>
37	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>	38	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ccc(OC)cc2C(=O)O</chem>

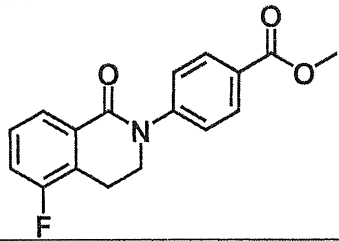
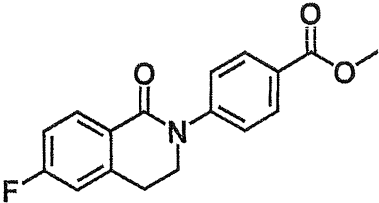
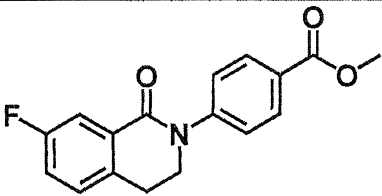
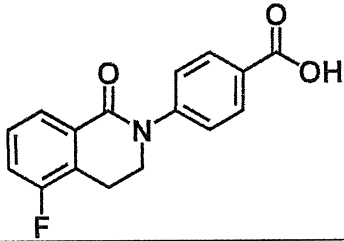
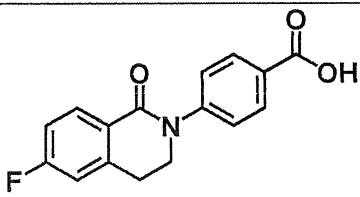
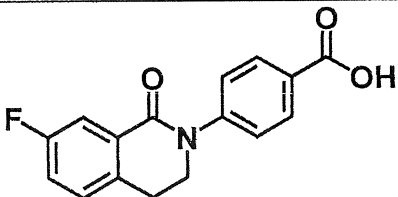
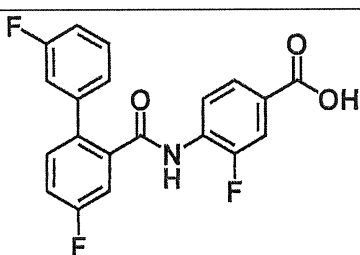
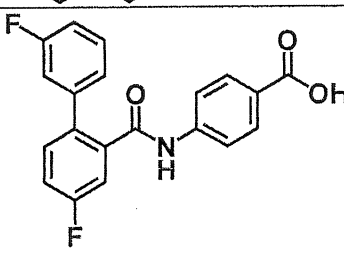
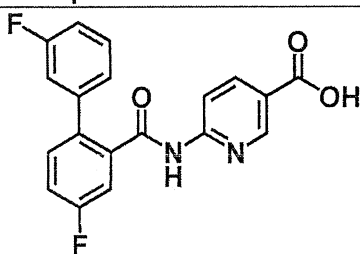
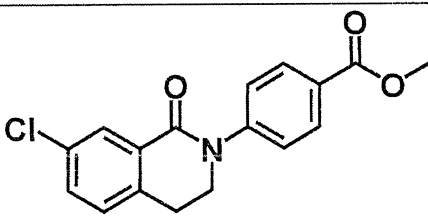
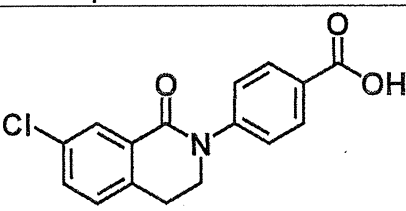
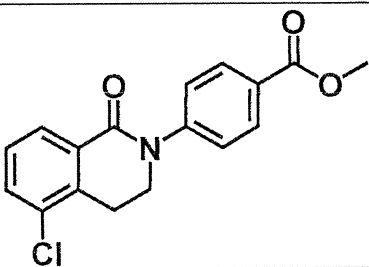
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

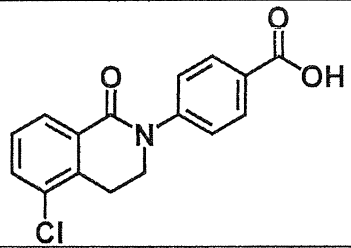
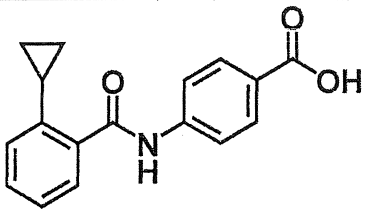
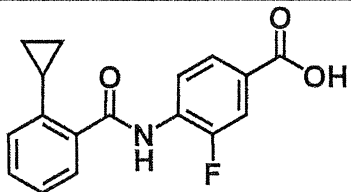
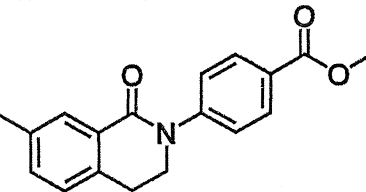
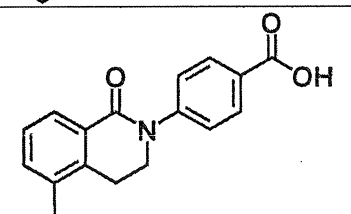
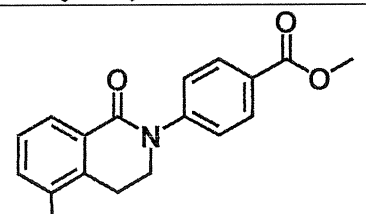
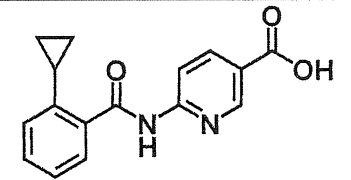
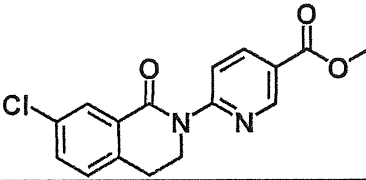
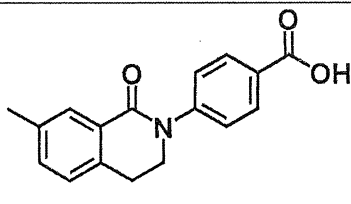
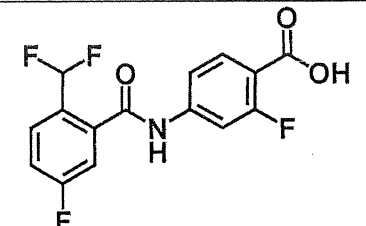
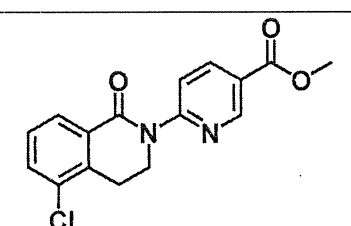
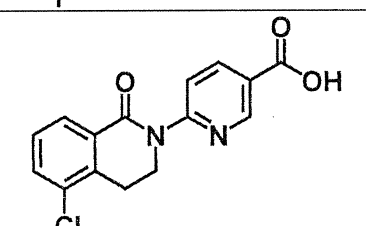
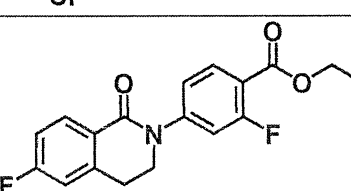
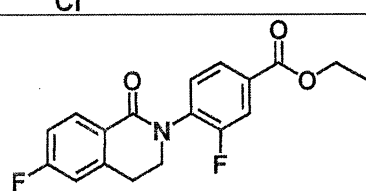
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

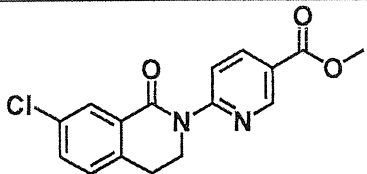
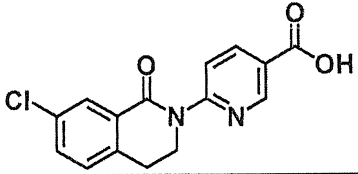
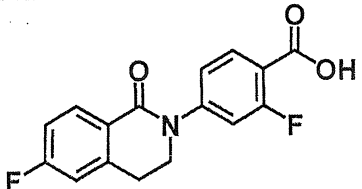
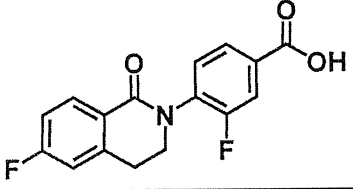
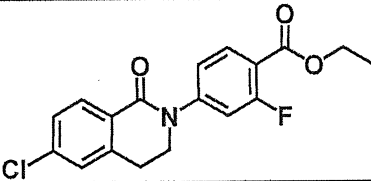
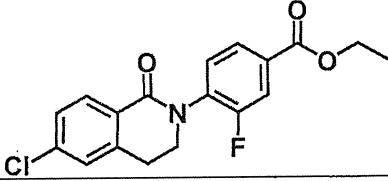
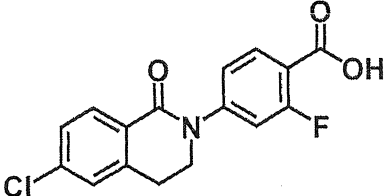
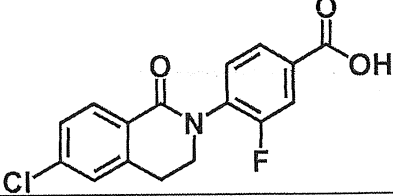
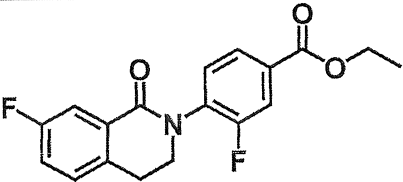
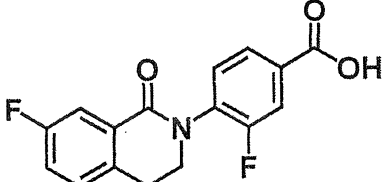
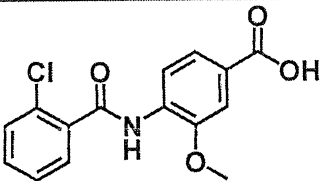
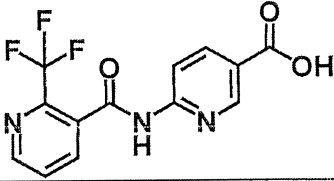
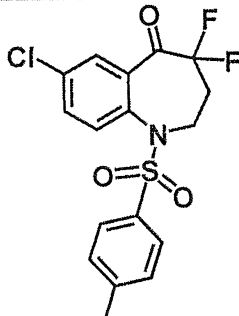
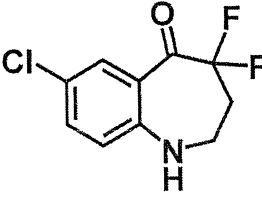
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

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

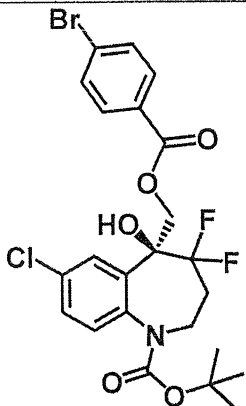
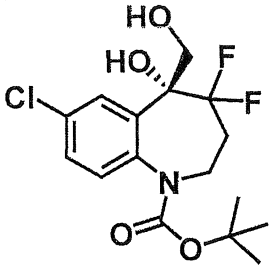
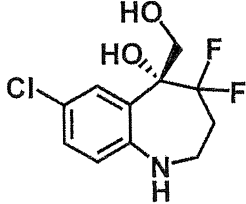
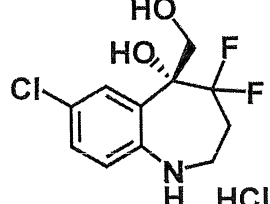
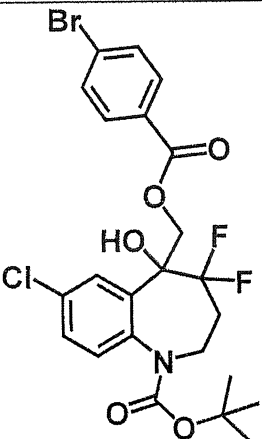
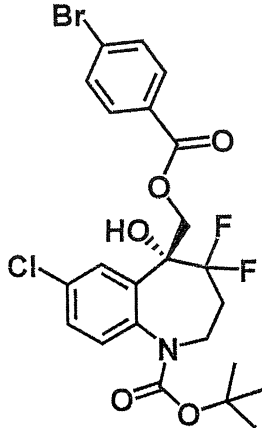
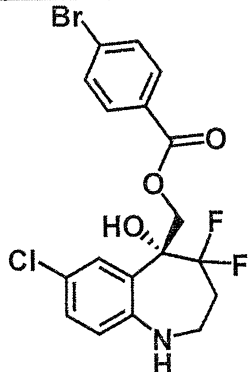
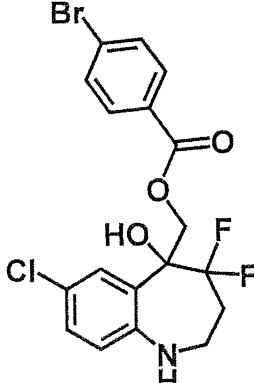
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

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

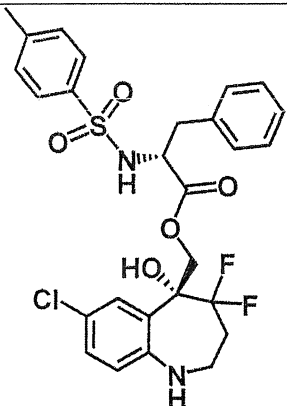
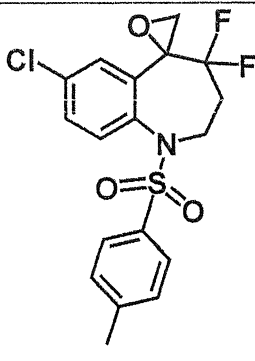
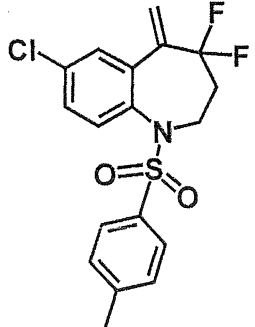
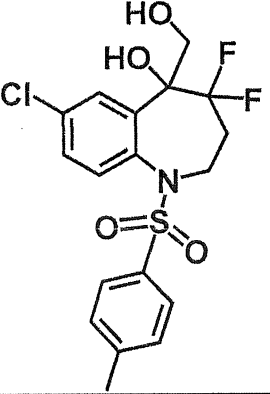
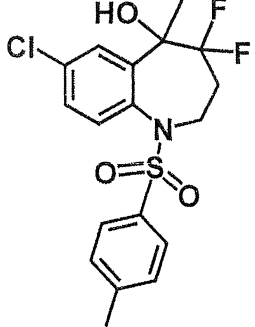
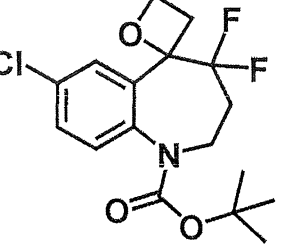
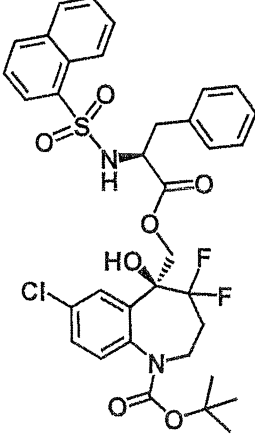
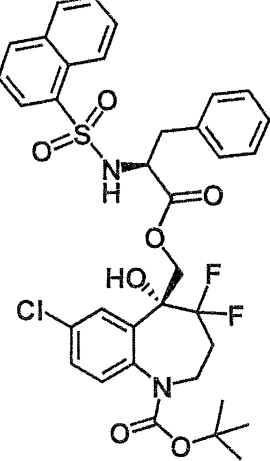
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

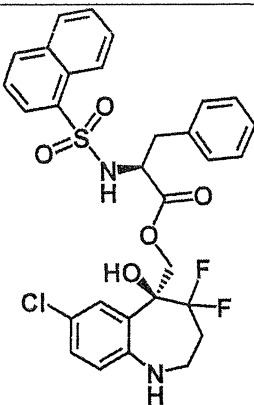
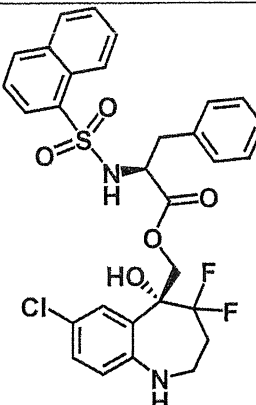
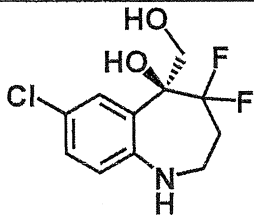
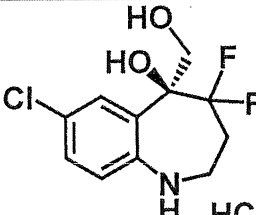
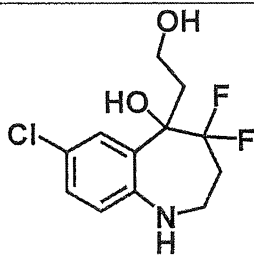
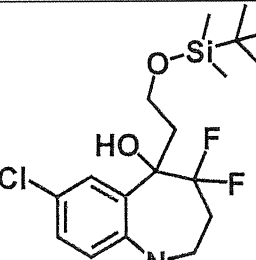
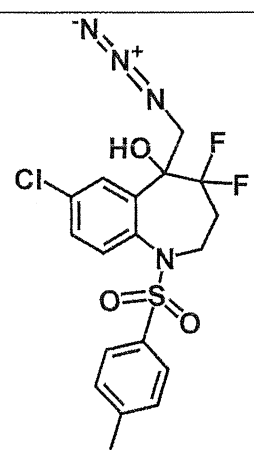
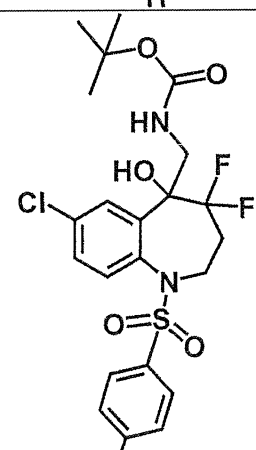
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

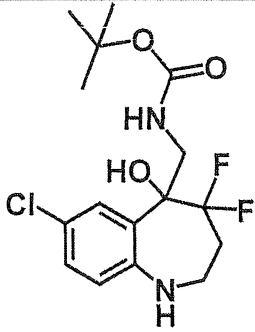
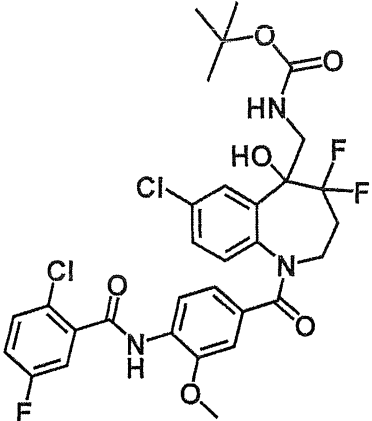
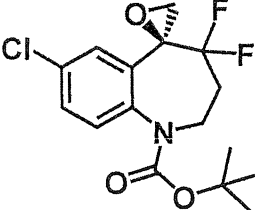
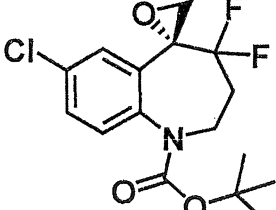
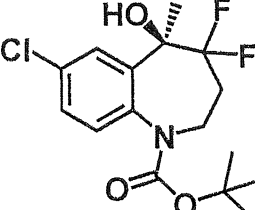
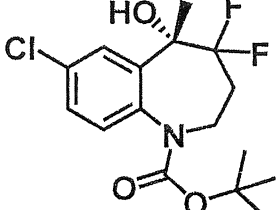
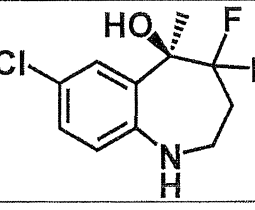
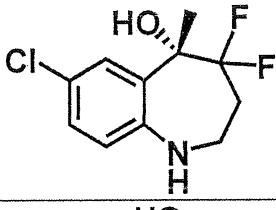
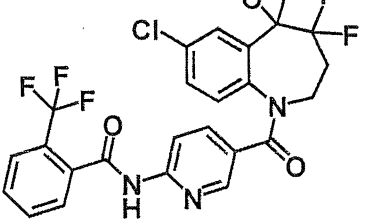
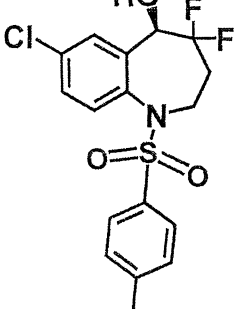
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

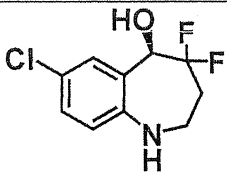
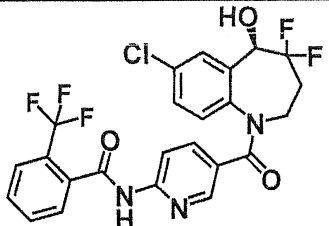
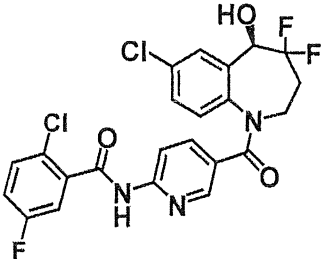
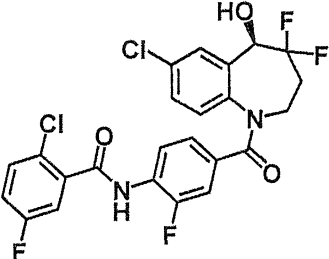
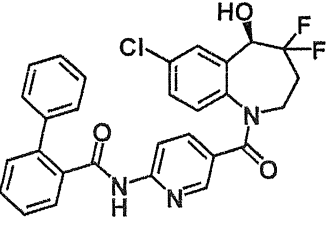
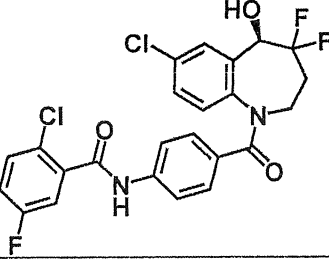
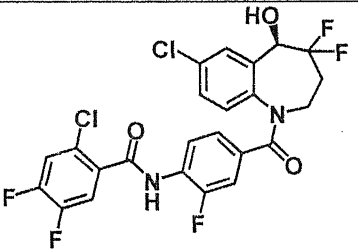
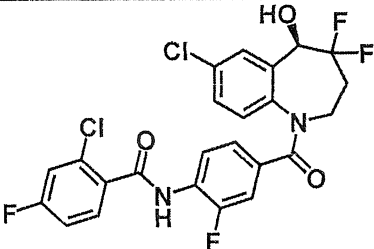
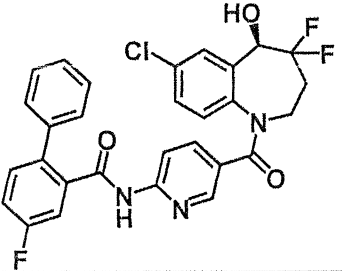
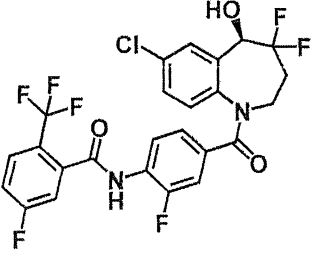
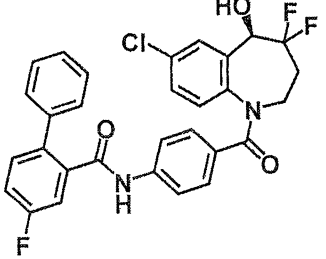
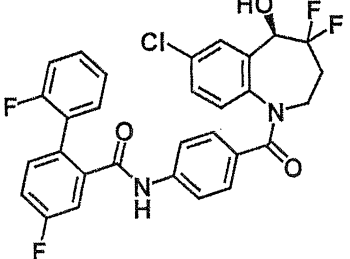
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

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	

Trong bảng này, REX154 được xem là tồn tại ở dạng đồng tinh thể theo tỷ lệ 1:1 với DCM hoặc dung môi với DCM.

[0237]

Bảng 2

Ví dụ	RProp	Dữ liệu
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=1,8Hz), 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, Hz5, 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, 24-3, 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, 24-3, 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]

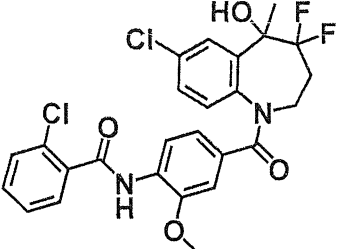
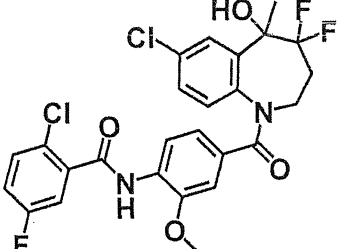
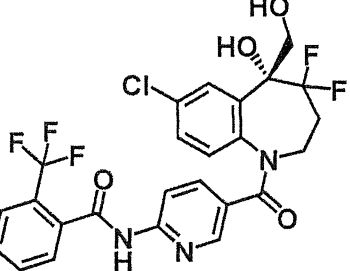
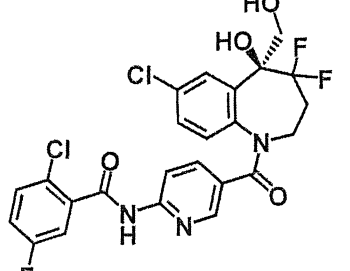
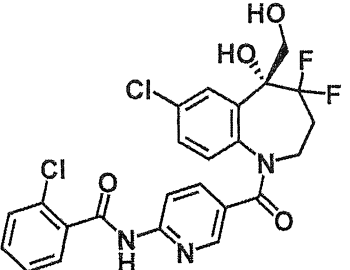
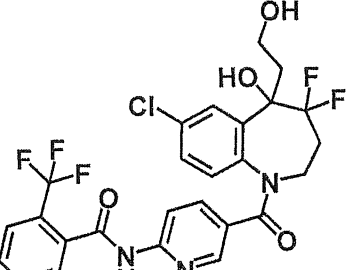
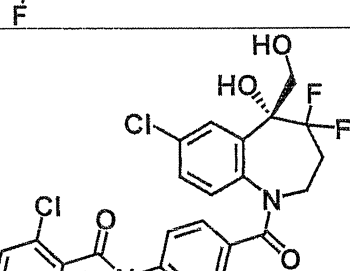
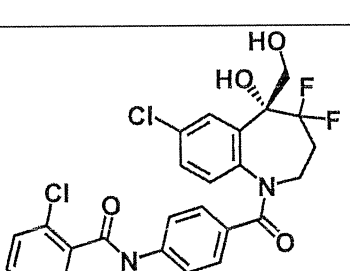
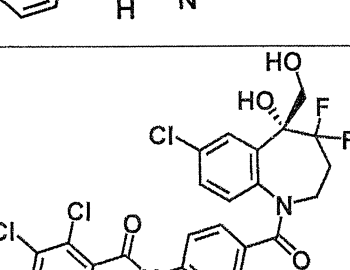
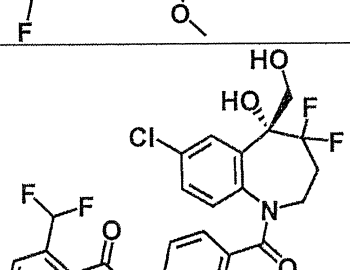
Bảng 3

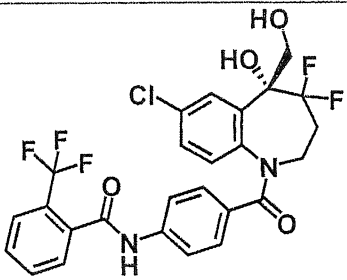
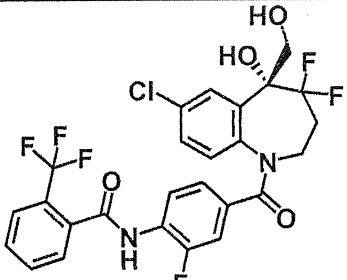
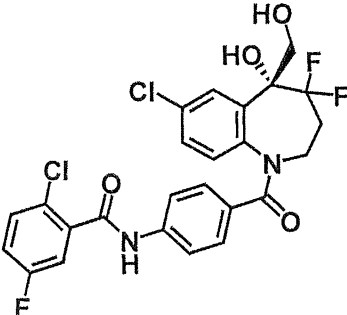
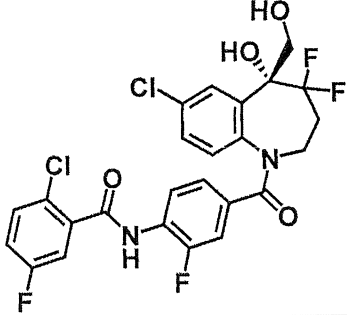
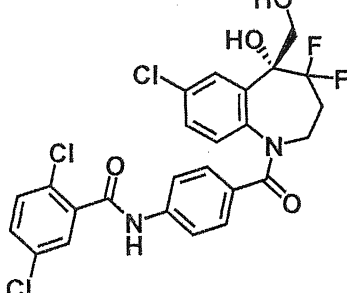
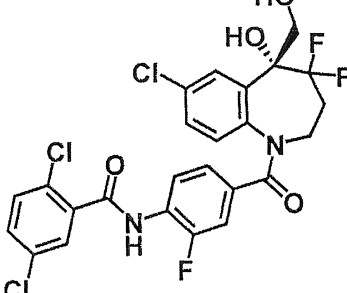
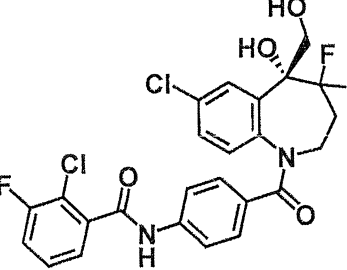
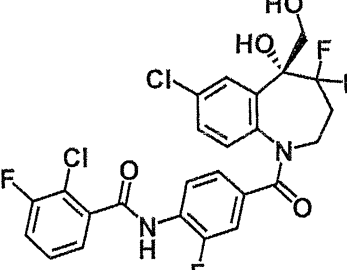
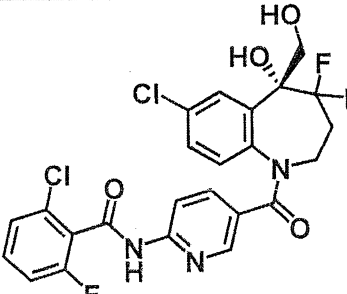
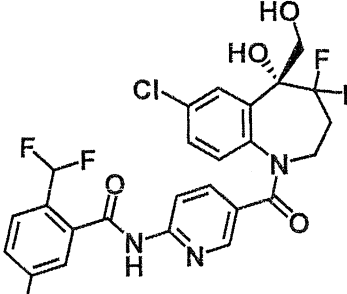
Giải thích các chữ viết tắt trong bảng:

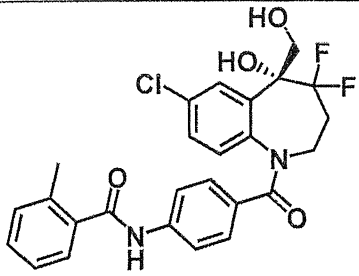
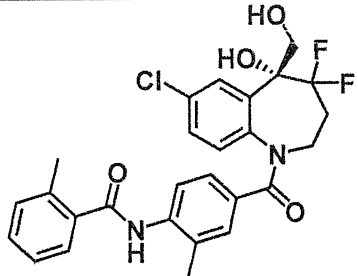
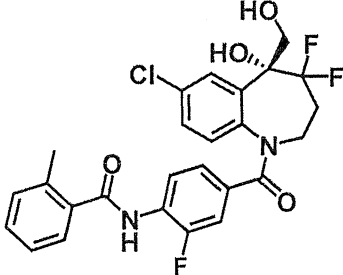
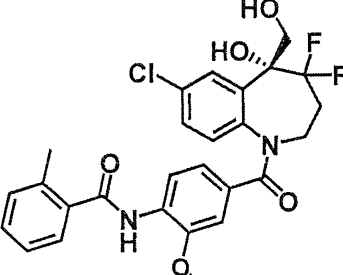
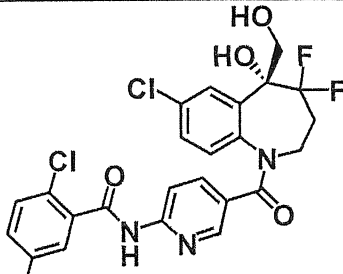
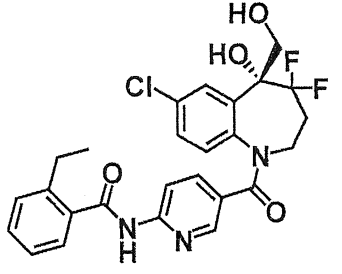
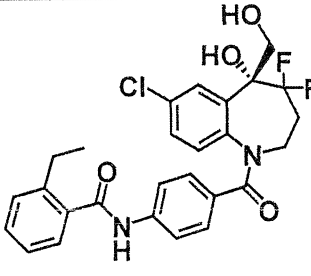
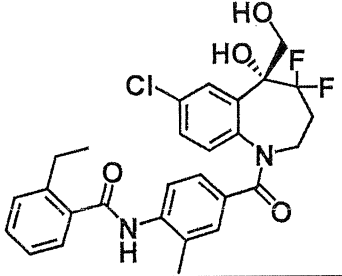
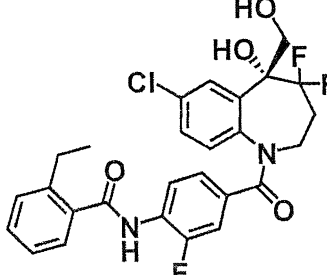
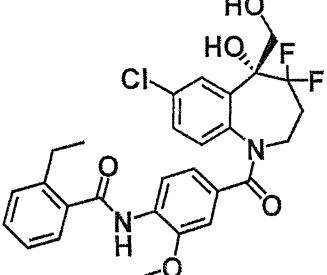
EX: Hợp chất của ví dụ số

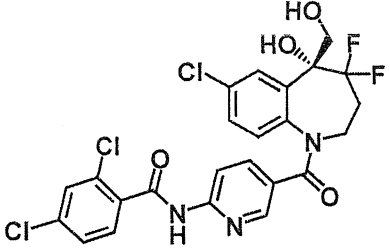
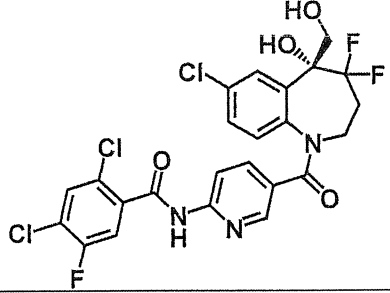
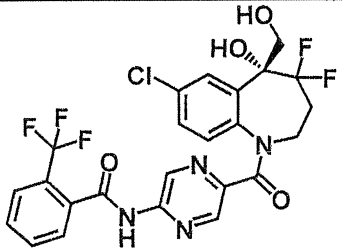
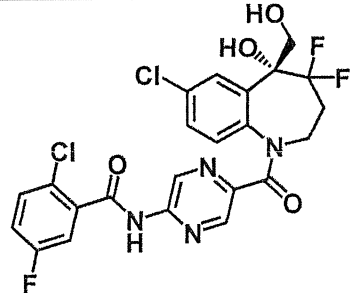
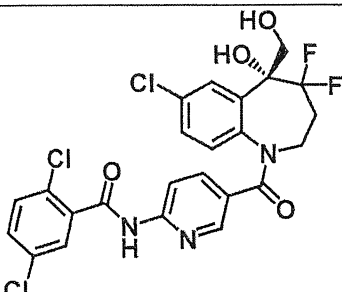
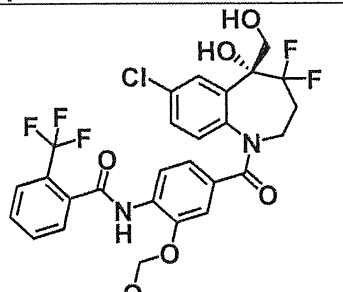
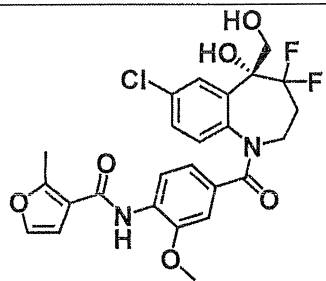
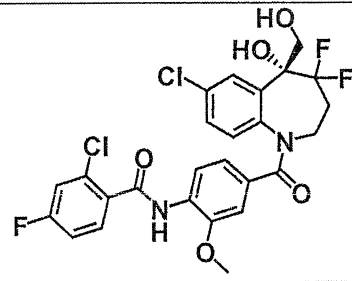
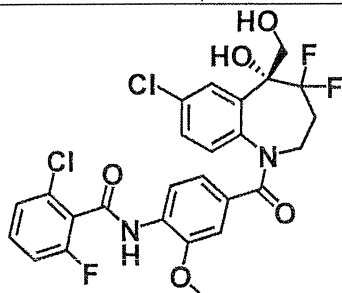
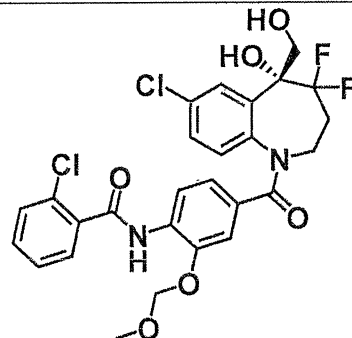
STR: Cấu trúc

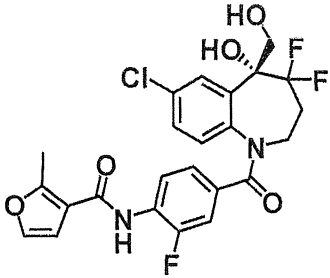
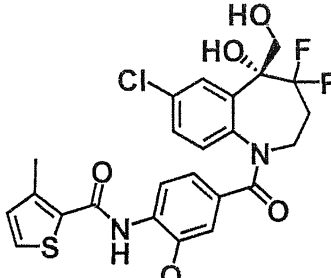
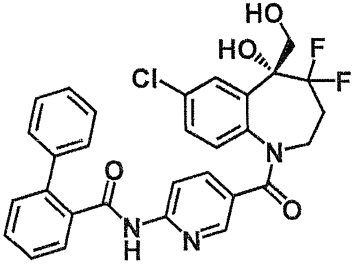
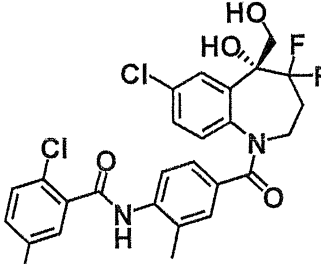
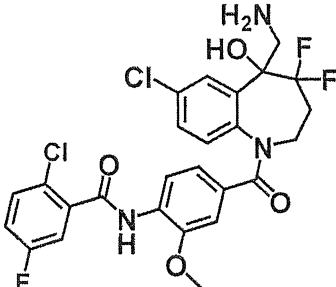
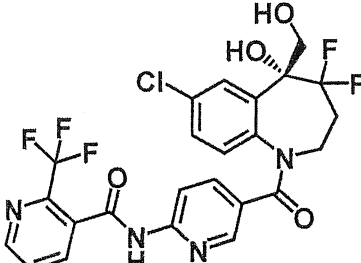
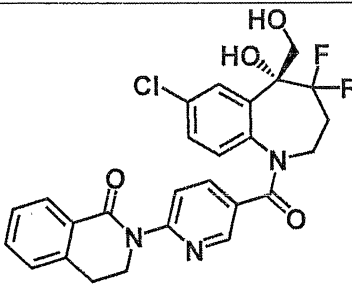
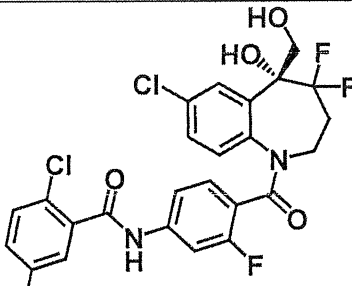
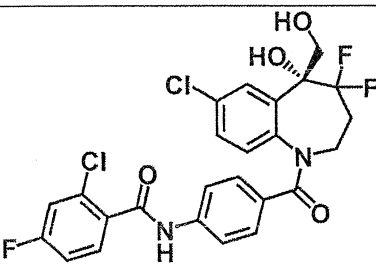
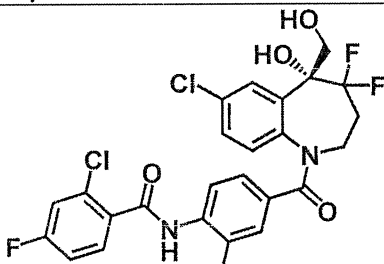
EX	STR	EX	STR
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

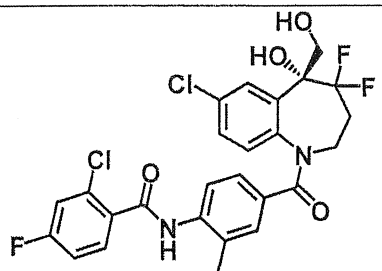
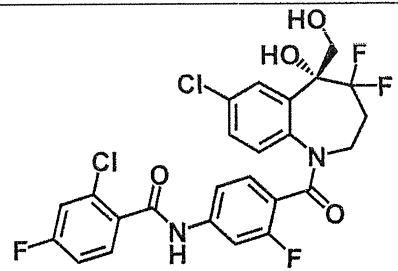
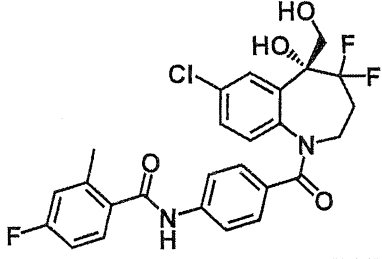
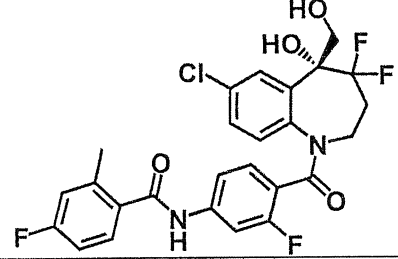
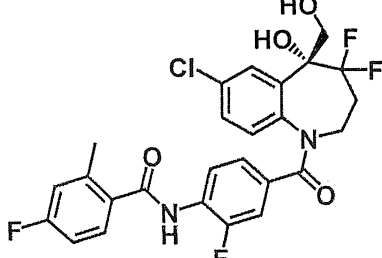
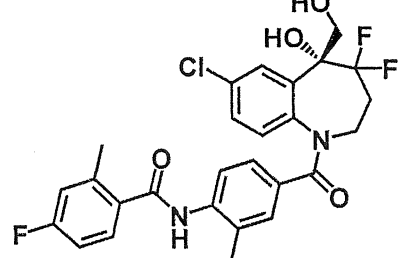
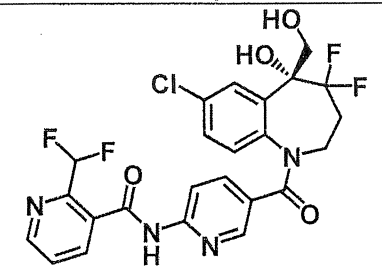
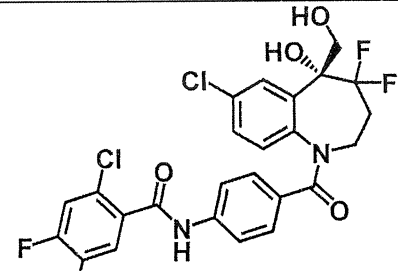
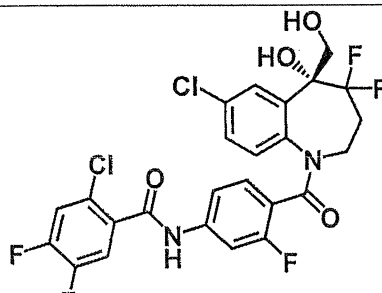
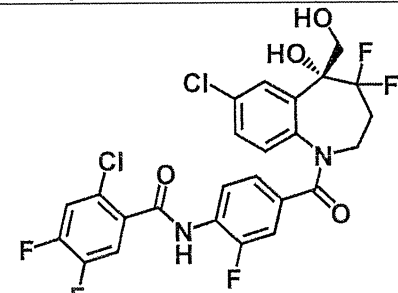
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

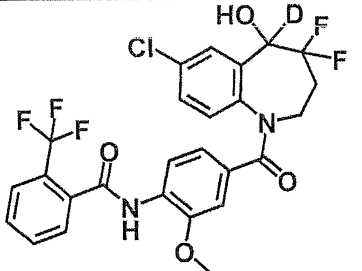
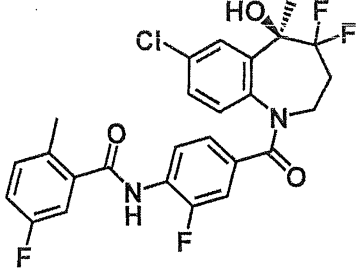
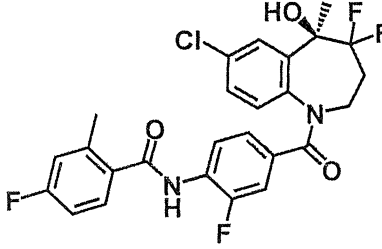
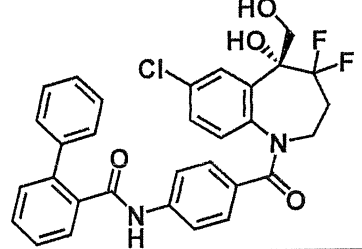
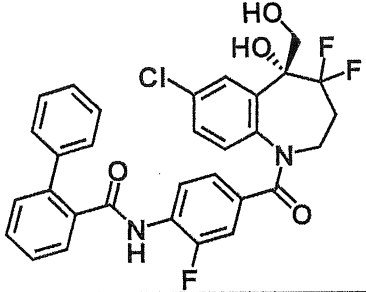
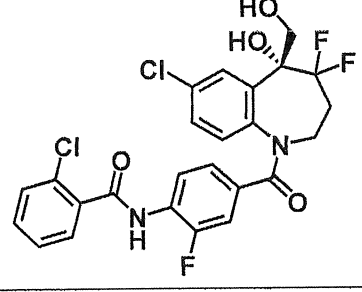
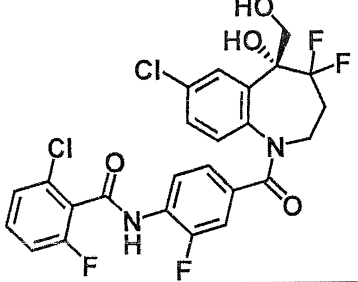
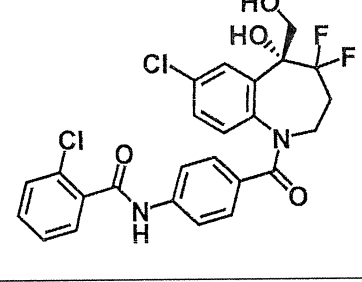
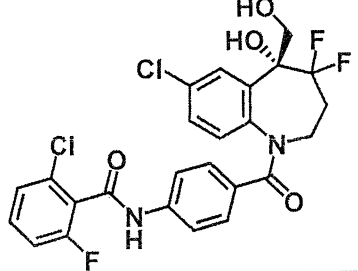
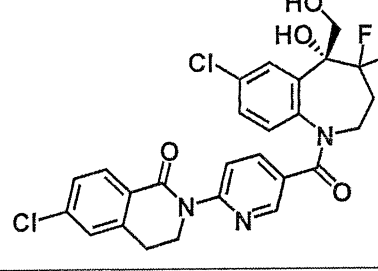
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

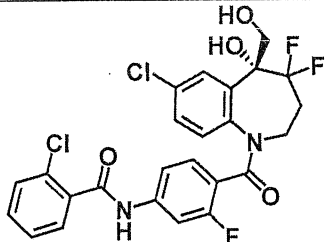
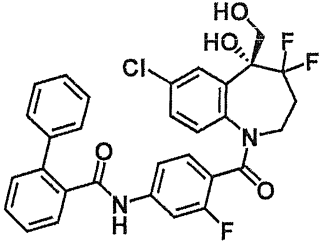
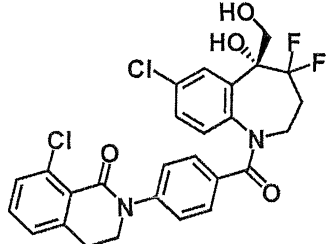
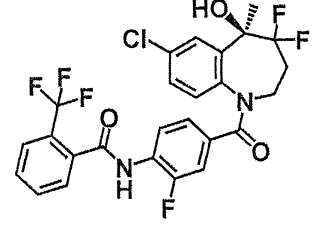
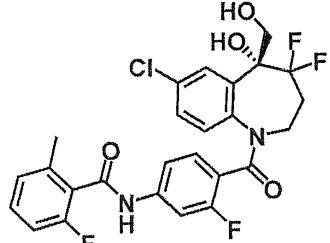
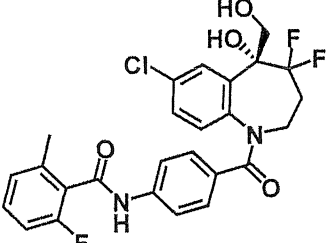
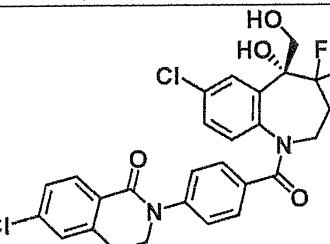
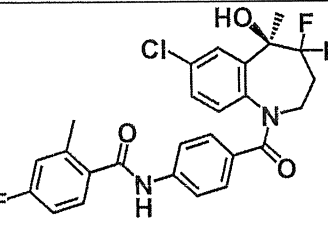
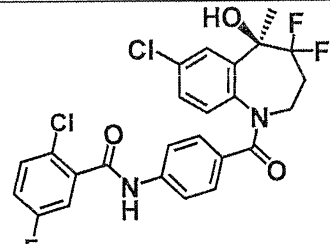
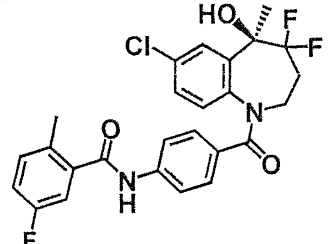
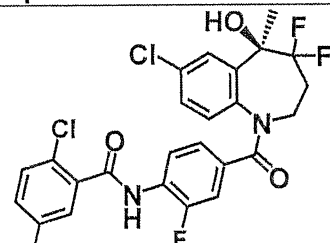
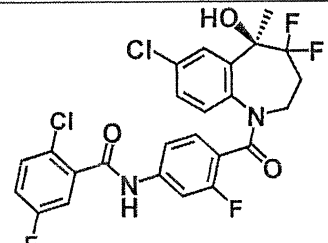
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

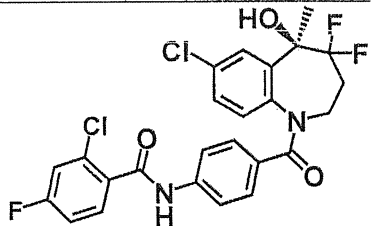
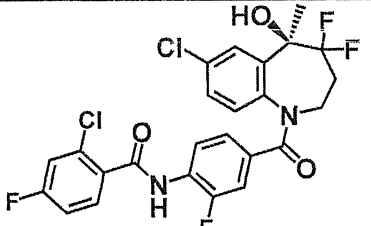
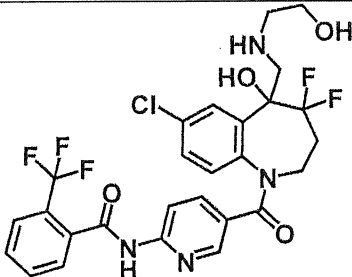
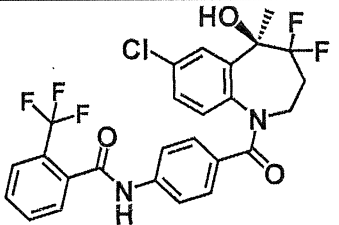
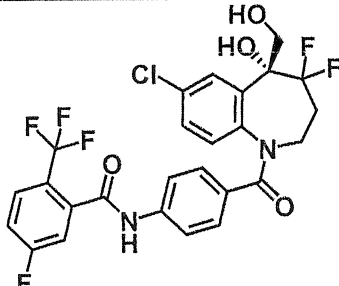
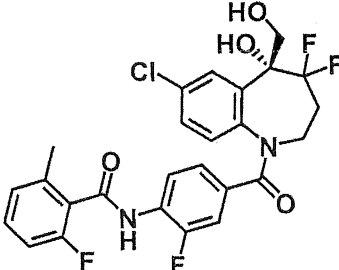
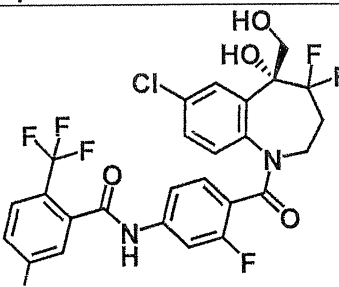
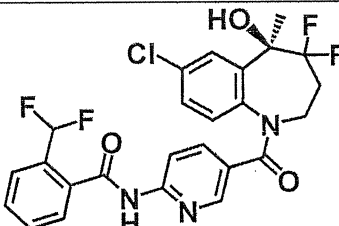
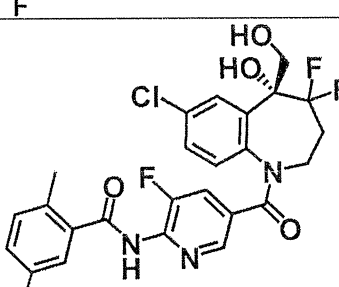
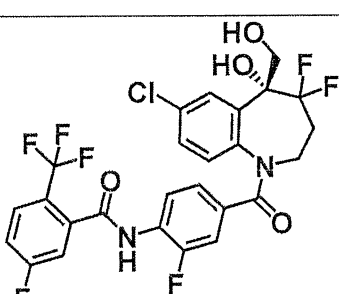
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

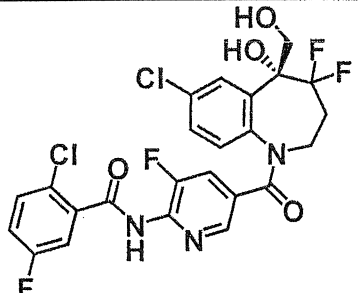
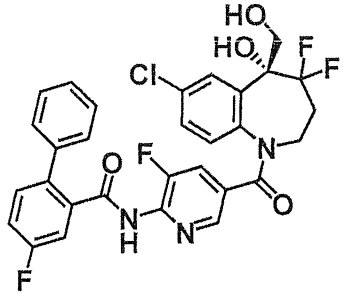
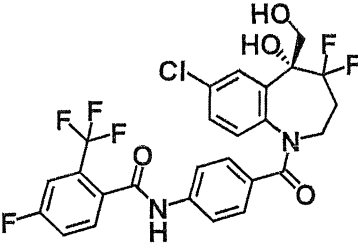
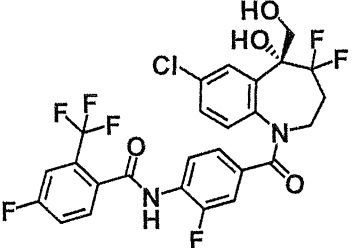
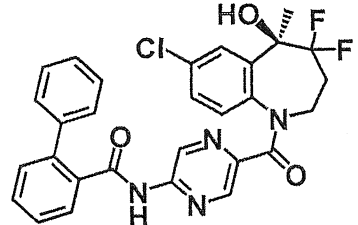
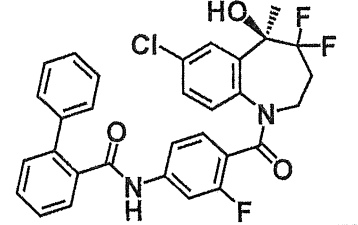
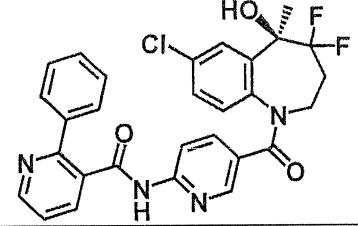
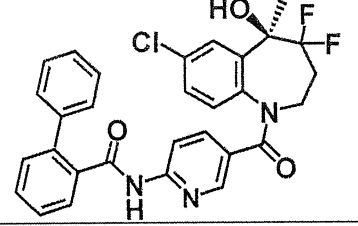
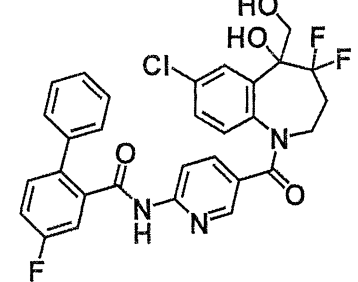
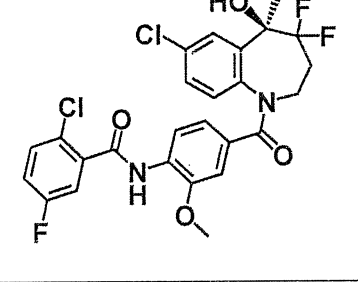
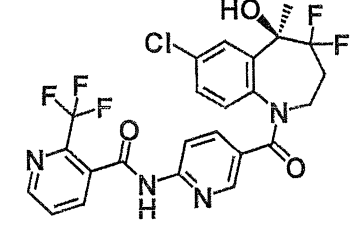
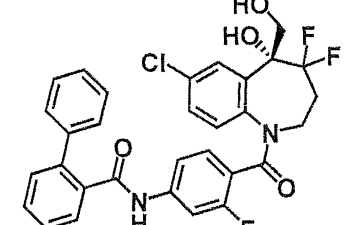
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

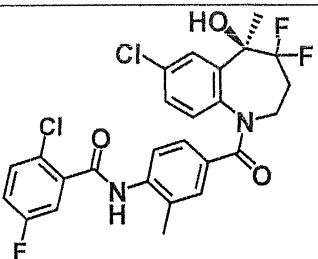
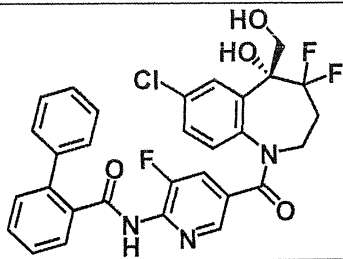
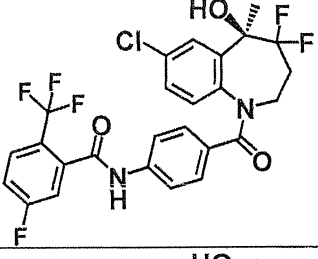
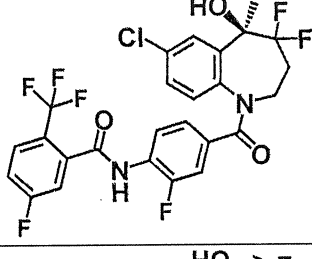
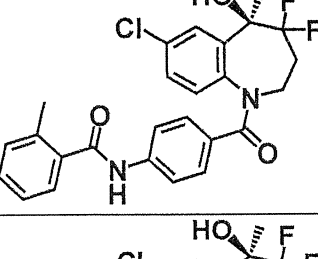
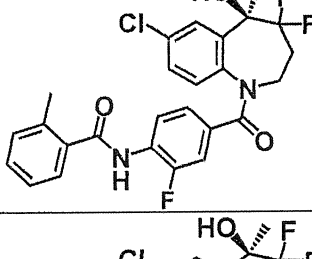
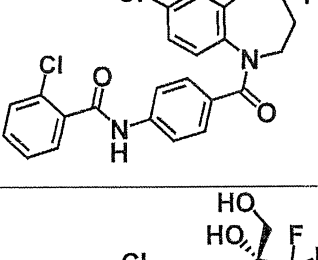
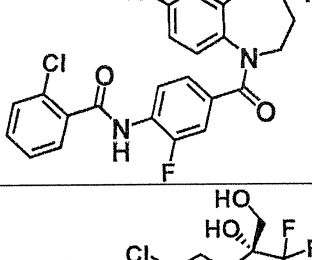
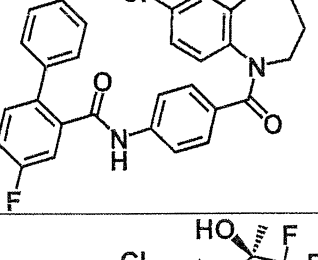
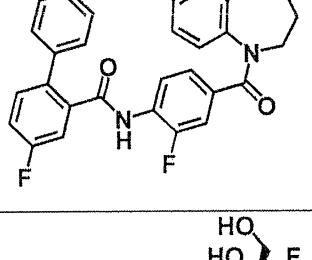
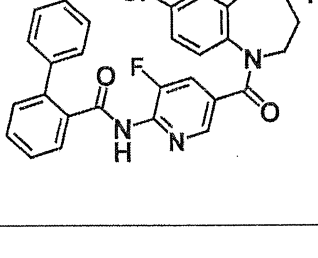
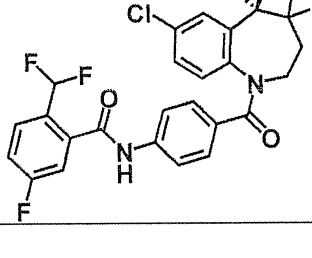
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

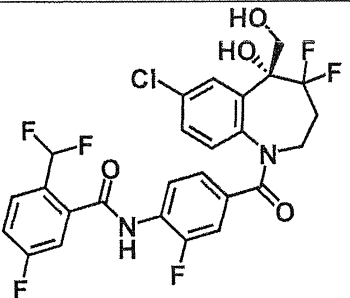
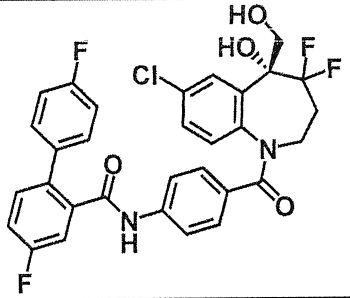
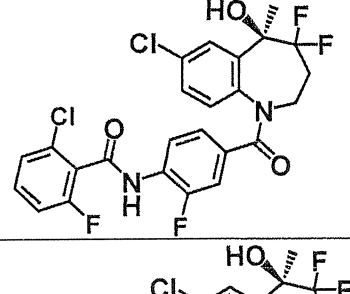
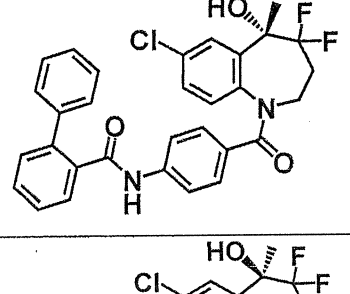
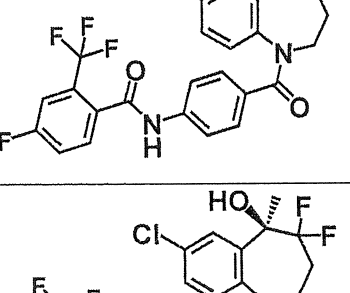
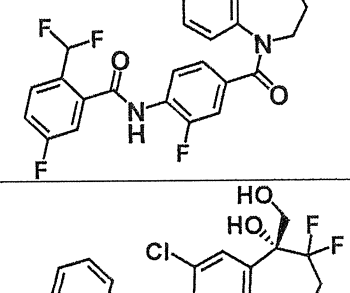
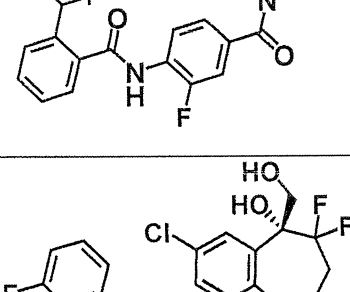
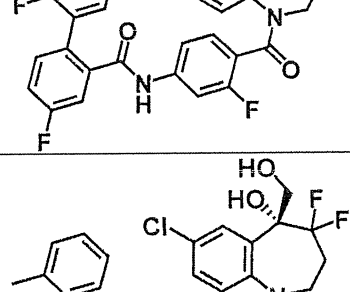
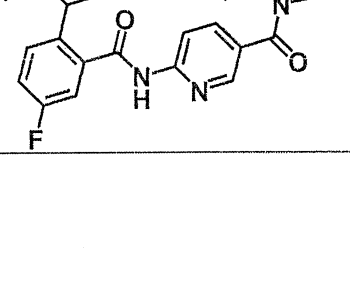
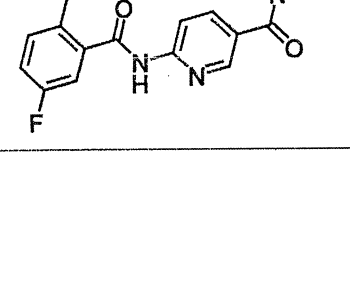
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

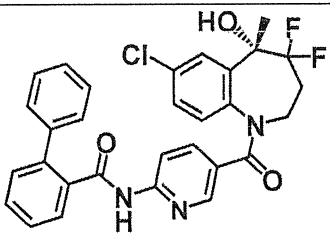
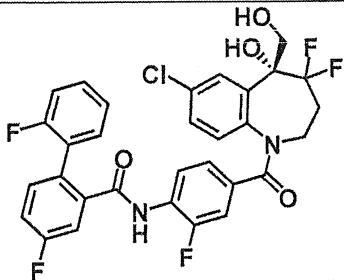
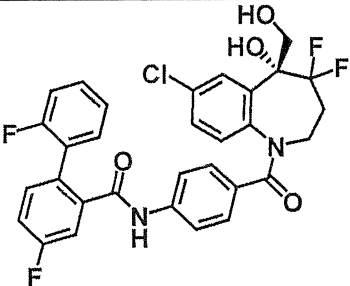
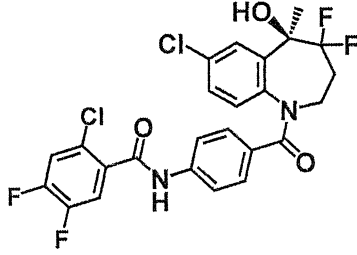
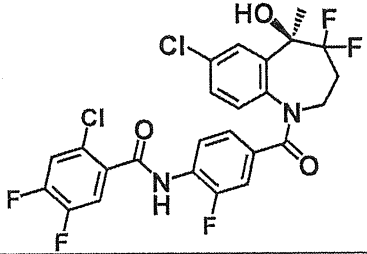
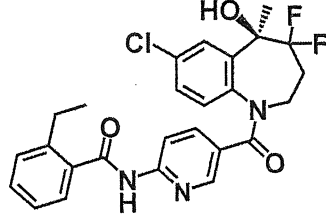
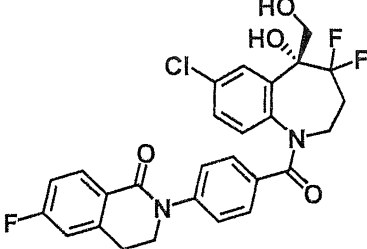
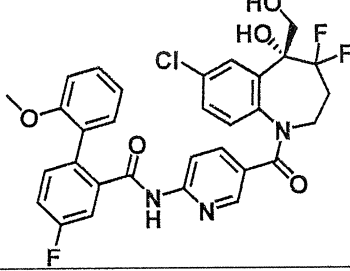
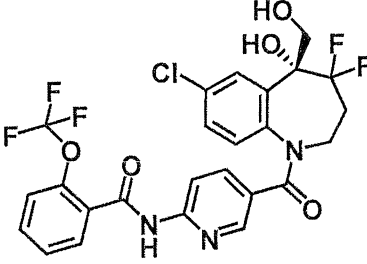
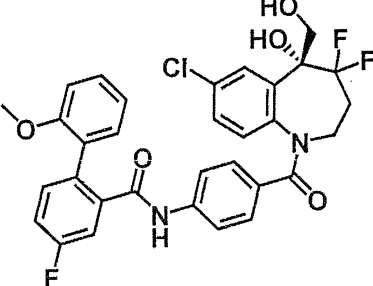
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

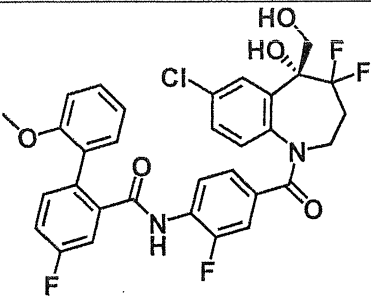
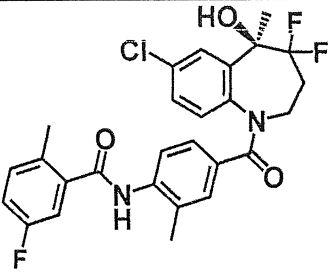
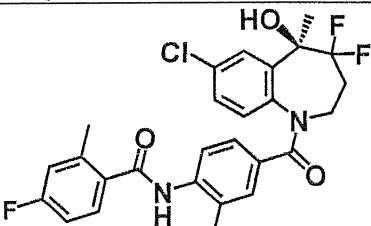
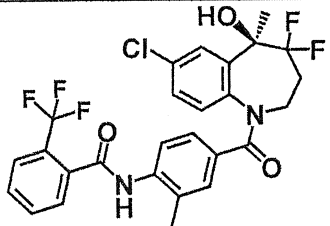
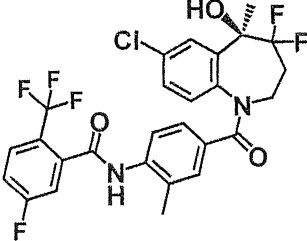
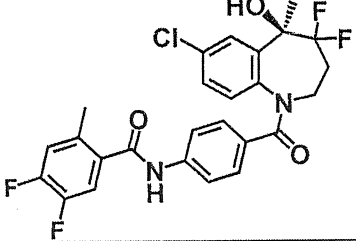
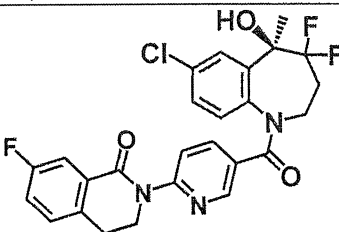
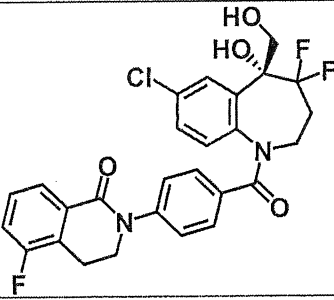
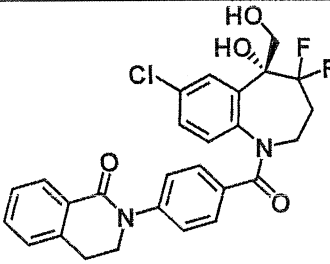
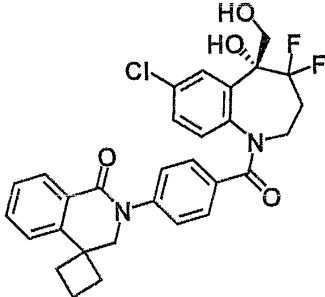
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

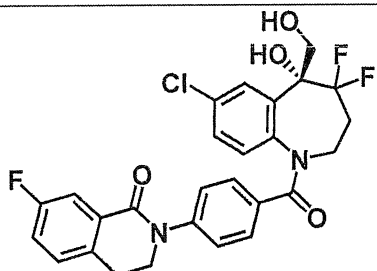
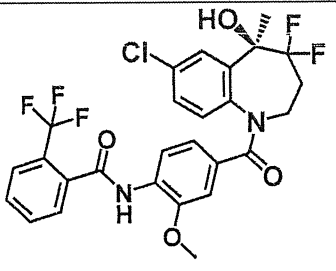
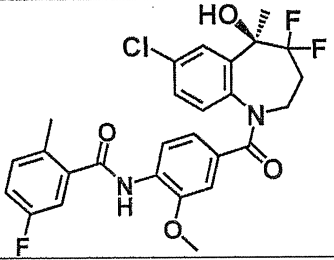
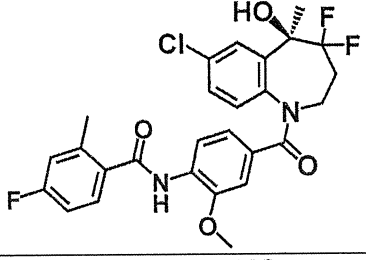
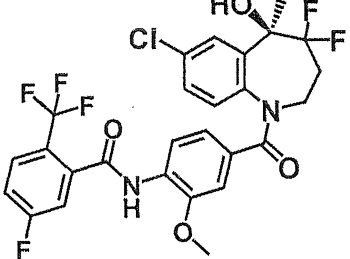
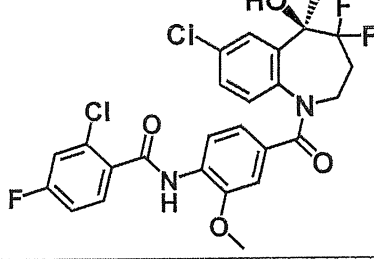
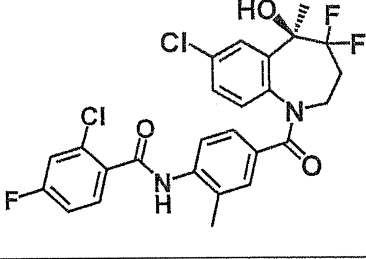
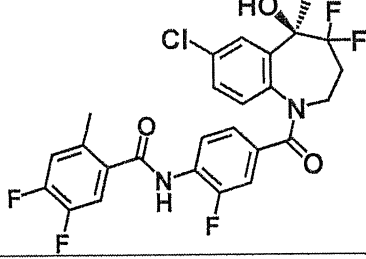
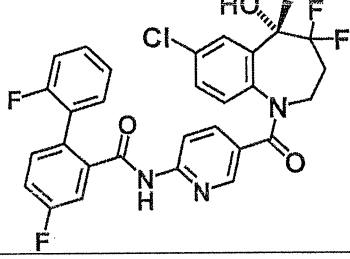
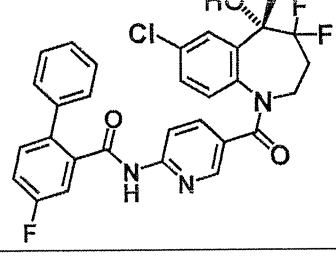
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

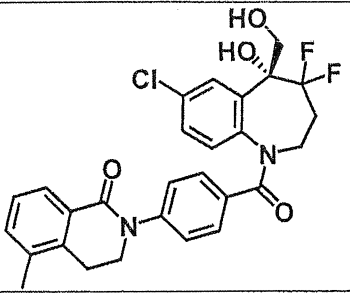
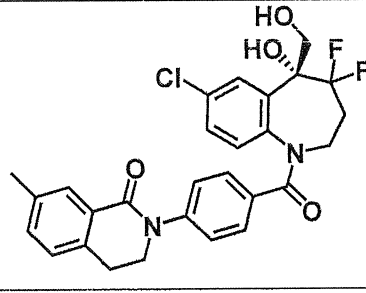
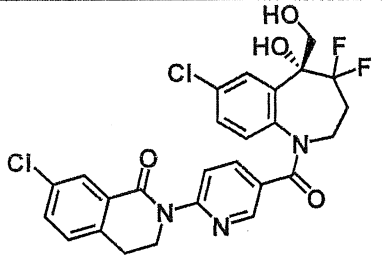
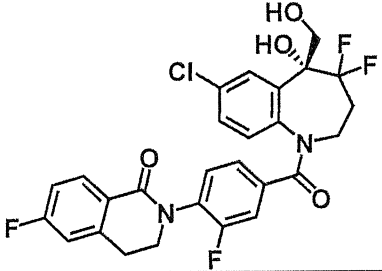
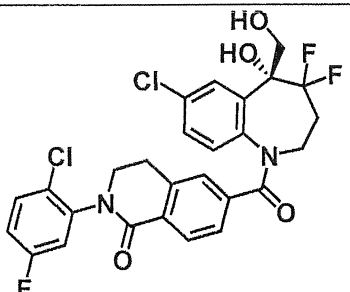
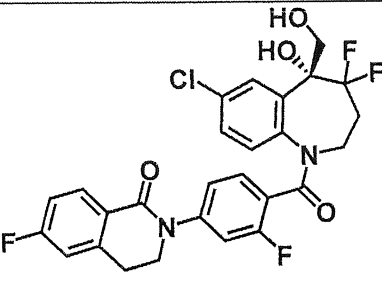
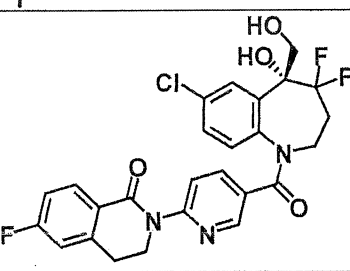
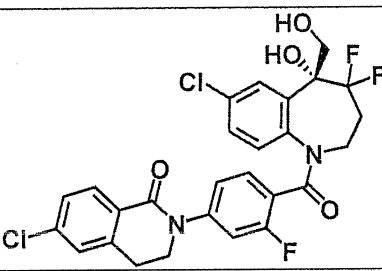
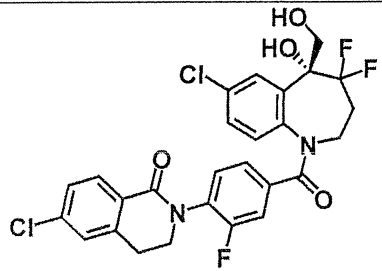
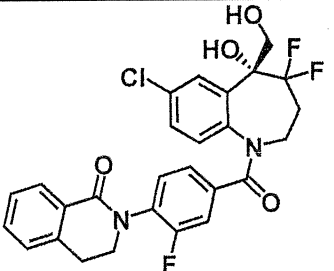
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

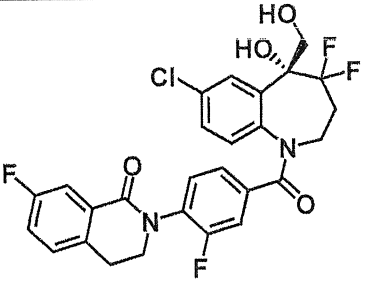
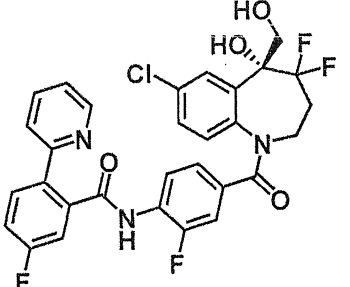
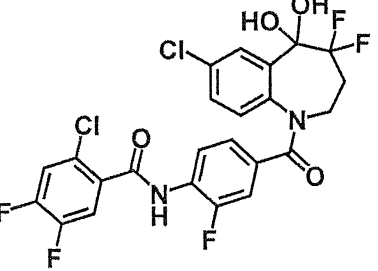
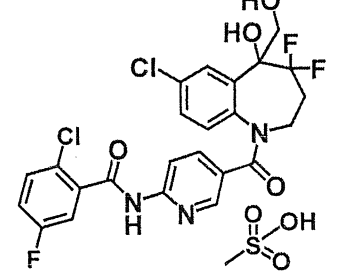
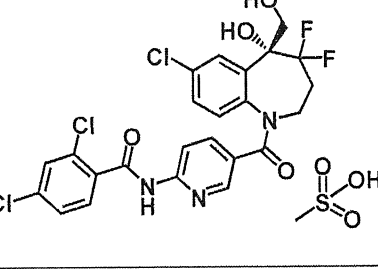
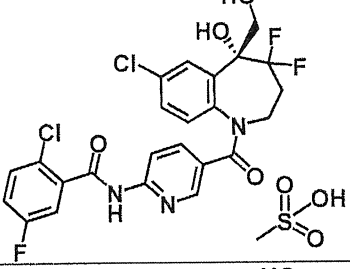
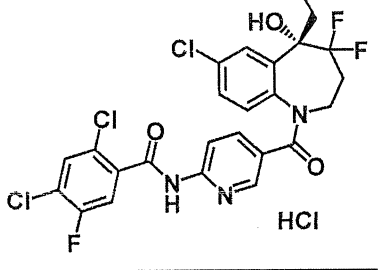
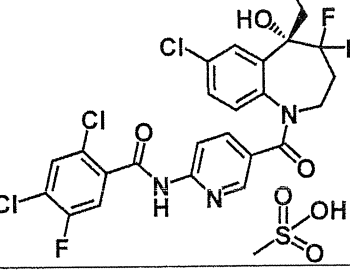
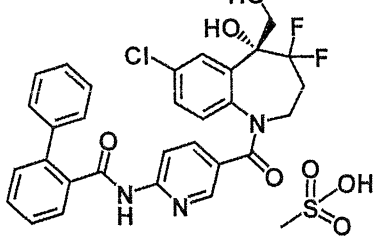
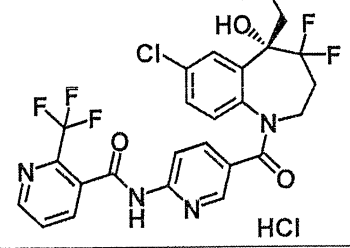
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

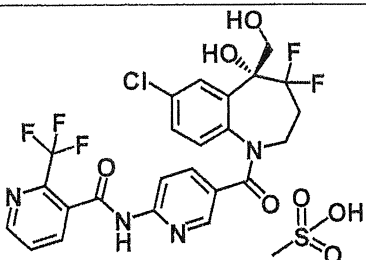
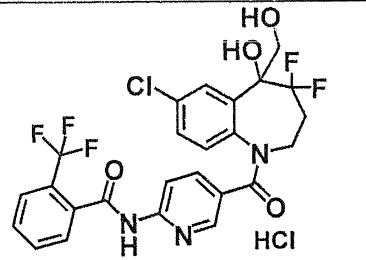
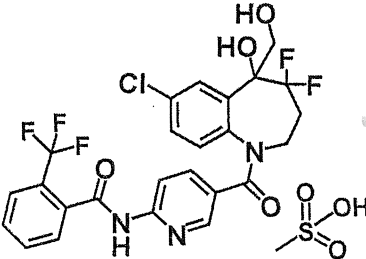
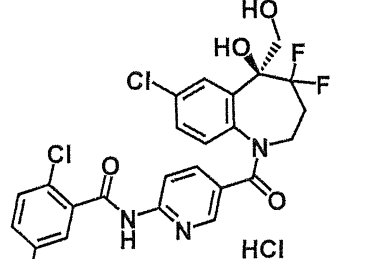
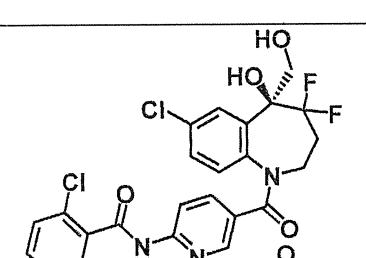
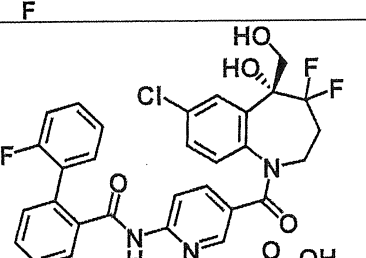
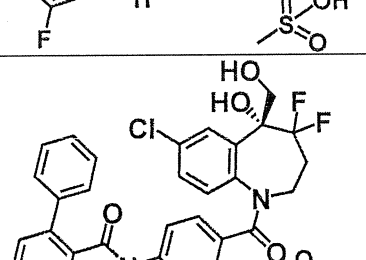
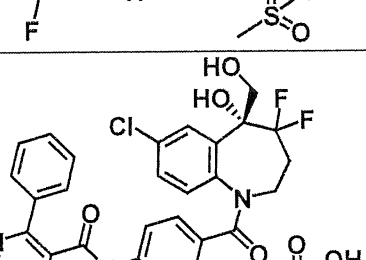
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	

227		228	
229		230	
231		232	
233		234	

[0239]

Bảng 4

Ví dụ	Prop	Dữ liệu
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, 293, 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, each 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]

Ví dụ thử nghiệm

Ví dụ thử nghiệm 1: Ái lực liên kết đối với các thụ thể vasopressin V_{1a} và V_2

Các hợp chất khác nhau được nghiên cứu về ái lực liên kết đối với các thụ thể vasopressin bằng chất chỉ thị ức chế liên kết của thụ thể vasopressin V_{1a} và thụ thể vasopressin V_2 chuột có ^3H -arginine vasopressin (AVP) (NET800, có bán sẵn từ PerkinElmer Inc., Life Sciences).

(1) Thử nghiệm ức chế liên kết đối với thụ thể V_{1a} ở chuột (r V_{1a} R)

50 μg phân đoạn thụ thể V_{1a} thu được từ màng gan chuột được pha loãng bằng dung dịch phản ứng (100 mM Tris-HCl (độ pH 8,0), 0,1% BSA, 5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA) và được phân bổ vào từng lỗ của đĩa loại 96 lỗ. Hợp chất được bổ sung vào mỗi lỗ ở các nồng độ khác nhau (0,3nM đến 100nM), và ^3H -AVP được bổ sung vào với lượng nằm trong khoảng từ 1 nM đến 3 nM. Các phản ứng được tiến hành ở 4°C trong 2 giờ trên đĩa. Các phân đoạn thụ thể V_{1a} được thu gom bằng dụng cụ lọc thủy tinh loại 96 lỗ (Unifilter GF/B) sau khi phản ứng và được rửa bằng dung dịch rửa (10 mM Tris-HCl (độ pH 8,0), 5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA) ba lần, và sau đó độ phóng xạ ^3H -AVP được đo bằng máy đếm nhấp nháy.

(2) Thử nghiệm ức chế liên kết đối với thụ thể V_2 chuột (r V_2 R)

Tế bào CHO biểu hiện thụ thể V_2 chuột (r V_2 R-CHO) được ủ trên DMEM/F12 chứa FBS 10% trong đĩa loại 24 lỗ, và mỗi tế bào được rửa bằng D-PBS hai lần.

Dung dịch phản ứng (D-PBS chứa 0,1% BSA và 0,05% natri azit) chứa hợp chất ở các nồng độ khác nhau (0,3nM đến 100nM) được bổ sung vào mỗi đĩa, và lượng ^3H -AVP nhất định được bổ sung vào đó (pha loãng 100 lần). Các phản ứng được tiến hành ở 4°C trong 2 giờ trên đĩa. Sau đó, mỗi lỗ được rửa bằng D-PBS hai lần và NaOH 0,1N được bổ sung vào mỗi lỗ. Các tế bào được thu gom, và độ phóng xạ ^3H -AVP được đo bằng máy đếm nhấp nháy.

(3) Tính IC_{50}

Tỉ lệ liên kết ^3H -AVP dưới sự có mặt của hợp chất được tính theo công thức dưới đây.

$$\text{Tỉ lệ liên kết (\%)} = (\text{B-NSB})/(\text{TB-NSB}) \times 100$$

(B: Mức liên kết ^3H -AVP dưới sự có mặt của mỗi hợp chất, NSB: Mức liên kết ^3H -AVP dưới sự có mặt của 1 μM AVP không ghi nhãn, TB: Mức liên kết ^3H -AVP dưới sự có mặt của 1 μM AVP không ghi nhãn)

Nồng độ (IC_{50}) trong đó mỗi hợp chất ức chế 50% mức liên kết ^3H -AVP được tính bằng cách sử dụng tỉ lệ liên kết ^3H -AVP và các nồng độ hợp chất.

Các kết quả được thể hiện dưới đây.

[0241]

Bảng 5

Bảng 5. Ái lực liên kết đối với các thụ thể vasopressin V_{1a} và V_2 (IC_{50} : nM)		
Hợp chất (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]

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm độ ổn định trao đổi chất

Hệ phản ứng và nuôi cấy

Theo các phương pháp của Obach và Jones, et al. (các phương pháp được mô tả trong tài liệu R. S. Obach, Drug Metab. Dispos. 1999 (27): 1350-1359 và H. Jones và J. B. Houston, Drug Metab. Dispos. 2004 (32): 973-982), hệ phản ứng được thể hiện dưới đây được điều chế và độ ổn định trao đổi chất của các hợp chất thử nghiệm (hợp chất theo sáng chế và tolvaptan) được đánh giá bằng cách sử dụng hệ phản ứng được thể hiện dưới đây. Vi lập thể gan người được mua từ Corning Inc. được sử dụng. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO với nồng độ 10mmol/l và sau đó pha loãng bằng axetonitril để điều chế dung dịch 100 μ mol/l để sử dụng trong thử nghiệm. Các dung dịch 100 μ mol/l được sử dụng trong thử nghiệm.

Hệ phản ứng

Hợp chất thử nghiệm 1 μ mol/l

Vi lập thể gan người 1mg/ml

Đồng yếu tố (NADPH và NADH) 1mmol/l mỗi loại

Magiê clorua 5mmol/l

Chất đệm kali phosphat 100mmol/l (độ pH 7,4)

Số lượng mẫu: n = 4

Điều kiện phản ứng

Hỗn hợp phản ứng không có đồng yếu tố (co-factors) được ủ sơ bộ ở 37°C trong 5 phút, và sau đó phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung các đồng yếu tố. Hỗn hợp được ủ trong 0, 5, 10, 20, 30, và 60 phút sau khi bổ sung đồng yếu tố. Phản phân ước của hỗn hợp phản ứng được loại bỏ và bổ sung vào dung dịch metanol chứa chất nội chuẩn (IS) và được trộn để dừng phản ứng ở mỗi thời điểm định trước.

Phương pháp phân tích

Sau khi phản ứng được làm dừng, hỗn hợp được tách bằng cách ly tâm và dịch nổi được tiêm vào khối phổ kế sắc ký lỏng (LC-MS/MS) để xác định các chất không thay đổi vẫn còn trong hệ phản ứng. Khối phổ kế hoạt động ở trạng thái ion dương của phương pháp ion hóa điện tử phun (ESI). Những chất không thay đổi và IS được phát hiện bằng các mức chuyển tiếp theo dõi đa phản ứng (multiple reaction monitoring-MRM) sử dụng bộ tiền chất và sản phẩm ion chọn lọc.

Phân tích dữ liệu

Tỉ lệ còn lại của hợp chất thử nghiệm được tính theo công thức sau đây.

Tỉ lệ còn lại = (tỉ lệ vùng cực đại của hợp chất thử nghiệm với IS ở t phút sau khi nuôi cấy) ÷ (tỉ lệ vùng cực đại của hợp chất thử nghiệm với IS ở 0 phút)

Độ dốc của trục X (thời gian nuôi cấy) và trục Y (logarit của tỉ lệ còn lại) được tính theo phương pháp bình phương tối thiểu phi tuyến tính. Độ thanh thải trong gan (CL_{int}) được tính theo công thức sau.

$$CL_{int} (\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}) = -(\text{Độ dốc (min}^{-1}\text{)}) \div 1 (\text{mg}/\text{ml}) \times 1000$$

Các kết quả được thể hiện dưới đây.

[0243]

Bảng 6

Bảng 6. Độ thanh thải trong gan của hợp chất thử nghiệm được đo trong thử nghiệm tính ổn định trao đổi chất vi lập thể gan ở người	
Hợp chất thử nghiệm	CL _{int} (μL/phút/mg) Trung bình ± SD
EX2	<4
EX3	<4
EX15	<4
EX23	1,11 ± 2,21
EX24	<4
EX51	<4
EX52	<4
EX58	1,81 ± 2,10
EX63	3,10 ± 3,58
EX66	<4
EX96	0,953 ± 1,905
EX97	6,98 ± 4,77
EX127	<4
EX132	<4
EX153	1,91 ± 2,22
EX157	<4
EX165	3,61 ± 2,43
EX168	7,48 ± 1,50
EX169	5,09 ± 0,32
EX187	<4
Tolvaptan	105 ± 11
n = 4 SD: độ lệch tiêu chuẩn	

[0244]

Ví dụ thử nghiệm 3: Nghiên cứu dược động học ở chuột

Phương pháp thử nghiệm

Nghiên cứu dược động học (PK) được tiến hành bằng cách sử dụng chuột đực ICR để so sánh các đặc tính hấp thụ qua đường miệng của hợp chất theo sáng chế với tolvaptan. Hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong dung dịch hydroxypropyl methylxenuloza (HPMC) 1% được điều chỉnh đến nồng độ 4,5mg/ml. Hợp chất theo sáng chế được sử dụng dưới các dạng thu được trong các

ví dụ nêu trên (kể cả dạng không định hình) đối với hợp chất thử nghiệm, hoặc sử dụng sau khi sấy phun, nếu cần thiết.

Chuột đực ICR (7 tuần tuổi) được cho ăn thức ăn tự do và nước và được cân bằng cân điện tử. Sau đó, hợp chất thử nghiệm được cho sử dụng qua đường miệng với liều lượng 30mg/kg (15ml/kg). Sau khi sử dụng qua đường miệng, máu được lấy từ tĩnh mạch ở bụng trong khi gây mê bằng isoflurane bằng cách sử dụng ống tiêm được heparin hóa 1ml với kim tiêm 26G. Máu được tách bằng ly tâm ở 4°C, 3000 vòng trên phút trong 10 phút để thu được huyết tương trong dịch nổi. Nồng độ huyết tương chứa hợp chất thử nghiệm được đo bằng LC-MS/MS.

Kết quả thử nghiệm

Các tham số PK dưới đây được tính bằng cách sử dụng nồng độ huyết tương trung bình của các chất không thay đổi thu được từ hai con vật ở mỗi thời điểm.

$C_{\text{lớn nhất}}$: Nồng độ huyết tương tối đa ($\mu\text{g/ml}$)

$t_{\text{lớn nhất}}$: Nồng độ huyết tương tối đa theo thời gian (giờ)

AUC_{inf} : Diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ lúc sử dụng đến thời điểm vô hạn ($\mu\text{g giờ/mL}$)

Các kết quả biểu thị các trị số $C_{\text{lớn nhất}}$ và AUC_{inf} của hợp chất theo sáng chế là cao hơn các trị số của tolvaptan. Các kết quả được thể hiện dưới đây.

[0245]

Bảng 7

Bảng 7. Tham số dược động học trong việc sử dụng qua đường miệng một liều duy nhất 30mg/kg hợp chất thử nghiệm ở chuột đực ICR			
Hợp chất thử nghiệm	$C_{\text{lớn nhất}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{\text{lớn nhất}}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g h/ml}$)
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
Tolvaptan	0,6815	1	1,783

[0246]

Ví dụ thử nghiệm 4

Hiệu quả dược lý của một số hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế đối với bệnh thận đa nang được đánh giá theo các thử nghiệm được bộc lộ trong công bố quốc tế WO 2015/056805 bằng cách sử dụng mẫu động vật PKD, chuột pcy và chuột PCK, và đã thu được các kết quả tích cực của hợp chất theo sáng chế mà hỗ trợ các kết quả thử nghiệm của các ví dụ thử nghiệm 1 đến 3.

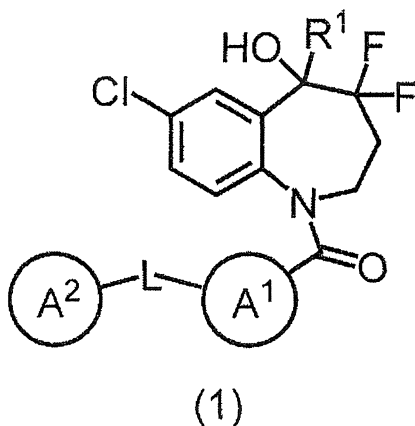
Khả năng áp dụng công nghiệp

[0247]

Hợp chất theo sáng chế có tính đối kháng vasopressin có thể hữu ích để chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh khác nhau liên quan đến thụ thể vasopressin.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất benzazepin có công thức (1):



trong đó R^1 là đơteti, OH, COOH, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O-CO- tùy ý được thế, hoặc C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế;

L là liên kết trực tiếp hoặc $-C(=O)-NH-$;

vòng A^1 là vòng hydrocarbon hoặc dị vòng;

vòng A^2 là vòng hydrocarbon hoặc dị vòng; và

mỗi vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phần tử thế, hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng A^1 là vòng hydrocarbon đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa, hoặc dị vòng đơn vòng, hai vòng, hoặc ba vòng có từ 3 đến 15 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

vòng A^2 là vòng hydrocarbon đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa, hoặc dị vòng đơn vòng, hai vòng, hoặc ba vòng có từ 3 đến 15 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại dưới dạng thành phần vòng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và mỗi vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phần tử thế, hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo hoặc điểm 1 hoặc 2, hoặc muối của nó, trong đó vòng A^1 là vòng hydrocarbon đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa, dị vòng đơn có 5 hoặc 6 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 15 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ, hoặc dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ,

vòng A^2 là vòng hydrocarbon đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh bão hòa hoặc không bão hòa, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 12 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có từ 7 đến 15 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử nitơ là nguyên tử khác loại của vòng, dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ, hoặc dị vòng đơn vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh là nguyên tử khác loại của vòng và có ít nhất một nguyên tử nitơ, và

mỗi vòng A^1 và A^2 có thể có ít nhất một phần tử thế.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng A^1 là benzen, pyridin, pyrazin, hoặc tetrahydroisoquinolin và vòng A^1 có thể có 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6}

alkyl-O- tùy ý được thế, halogen, và oxo;

vòng A² là benzen, pyridin, furan, thiophen, hoặc tetrahydroisoquinolin và vòng A² có thể có 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế, C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế, halogen, oxo, phenyl tùy ý được thế và pyridyl tùy ý được thế,

với điều kiện là nếu vòng A² có nhiều phần tử thế trên nguyên tử cacbon vòng của nó, thì phần tử thế có thể kết hợp cùng với nguyên tử cacbon để tạo thành C₃₋₆ xycloalkyl; hoặc muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó, ở vòng A¹, phần tử thế của mỗi C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế hoặc C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế độc lập là 1 đến 3 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen và C₁₋₆ alkyl-O-,

ở vòng A², phần tử thế của mỗi C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế hoặc C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế độc lập là 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, phần tử thế của C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế là 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, phần tử thế của phenyl tùy ý được thế là 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, và C₁₋₆ alkyl-O-, và phần tử thế của pyridyl tùy ý được thế là 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R¹ là đoteti; OH; COOH; C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-O- tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-SO₂-O- tùy ý được thế, silyl-O- tùy ý được thế, OH, C₁₋₆ alkyl-COO- tùy ý được thế, tetrahydropyranyl-O-, thiazolyl, và pyridyl; C₁₋₆ alkyl-O-CO- tùy ý được thế; hoặc C₂₋₆ alkenyl tùy ý được thế,

amino tùy ý được thế là amino tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng OH, C₁₋₆ alkyl-SO₂- tùy ý được thế, C₁₋₆ alkyl-O-CO- tùy ý được thế, và benzyl-O-CO-,

C_{1-6} alkyl tùy ý được thế trong C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-SO₂- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-SO₂-O- tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-COO- tùy ý được thế, và C_{1-6} alkyl-O-CO- tùy ý được thế là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl-O-, phenyl tùy ý được thế, phenyl-SO₂-NH- tùy ý được thế, và naphthalenyl-SO₂-NH-, phenyl tùy ý được thế là phenyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, và NO₂,

silyl-O- tùy ý được thế là silyl-O- tùy ý được thế bằng 1 đến 3 C_{1-6} alkyl giống nhau hoặc khác nhau, và

C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế là C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R¹ là đoteti; OH; hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng amino tùy ý được thế, C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế, hoặc OH,

amino tùy ý được thế là amino tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH, và

C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế là C_{1-6} alkyl-O- tùy ý được thế bằng 1 đến 3 halogen giống nhau hoặc khác nhau, hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R¹ là C_{1-6} alkyl được thế bằng OH, hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó vòng A¹ là benzen tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl, halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-O-, halo- C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-, halo- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-O-halo- C_{1-6} alkyl-O-, hoặc halo- C_{1-6} alkyl-O-halo- C_{1-6} alkyl-O-; pyridin tùy ý được thế bằng halogen; pyrazin; hoặc tetrahydroisoquinolin tùy ý được thế bằng oxo; và

vòng A² là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, halo-C₁₋₆ alkyl-O-, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl tùy ý được thế và pyridyl, phenyl tùy ý được thế là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc halo-C₁₋₆ alkyl-O-; pyridin tùy ý được thế bằng C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, hoặc phenyl; furan tùy ý được thế bằng C₁₋₆ alkyl; thiophen tùy ý được thế bằng C₁₋₆ alkyl; hoặc tetrahydroisoquinolin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, và oxo, với điều kiện là nếu tetrahydroisoquinolin có nhiều nhóm C₁₋₆ alkyl trên nguyên tử vòng cacbon, thì các nhóm C₁₋₆ alkyl này có thể kết hợp cùng với nguyên tử cacbon để tạo thành C₃₋₆ xycloalkyl, hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl được thế bằng OH,

vòng A¹ là benzen tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc C₁₋₆ alkyl-O-C₁₋₆ alkyl-O-; hoặc pyridin tùy ý được thế bằng halogen, và

vòng A² là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, halo-C₁₋₆ alkyl-O-, C₃₋₆ xycloalkyl, phenyl tùy ý được thế, và pyridyl, phenyl tùy ý được thế là phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc halo-C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc muối của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R¹ là C₁₋₆ alkyl được thế bằng OH,

vòng A¹ là benzen tùy ý được thế bằng halogen, C₁₋₆ alkyl-O-, hoặc halo-C₁₋₆ alkyl-O-; hoặc pyridin, và

vòng A² là benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁₋₆ alkyl, halo-C₁₋₆ alkyl, và phenyl tùy ý được thế bằng

halogen; pyridin tùy ý được thế bằng phenyl hoặc halo-C₁₋₆ alkyl; hoặc tetrahydroisoquinolin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen và oxo, hoặc muối của nó.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó L là -C(=O)-NH-, hoặc muối của nó.

13. Hợp chất hoặc muối của nó được chọn từ nhóm hợp chất dưới đây:

