

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 10 月 10 日 (2019.10.10)

【公表番号】特表 2018-534257 (P2018-534257A)

【公表日】平成 30 年 11 月 22 日 (2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報 2018-045

【出願番号】特願 2018-515975 (P2018-515975)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 405/04 C S P

C 0 7 D 405/14

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/04

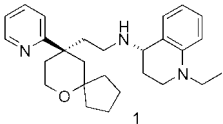
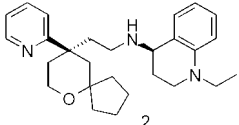
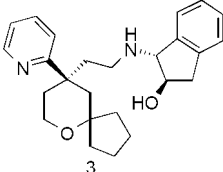
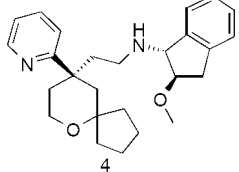
【手続補正書】

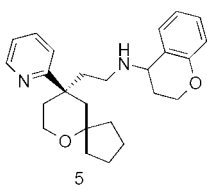
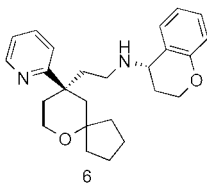
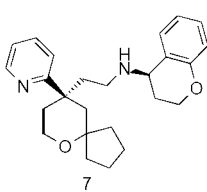
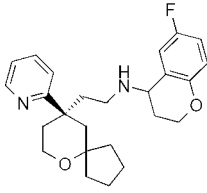
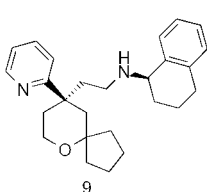
【提出日】令和 1 年 8 月 30 日 (2019.8.30)

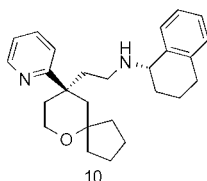
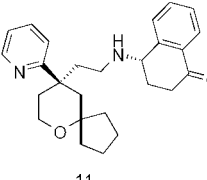
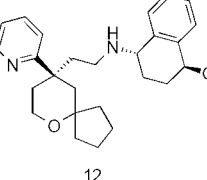
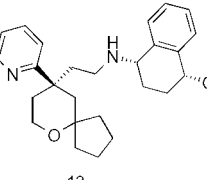
【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0019
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0019】

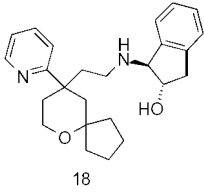
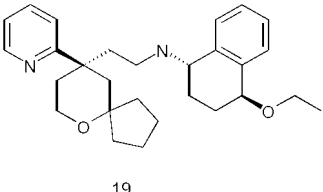
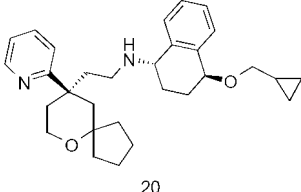
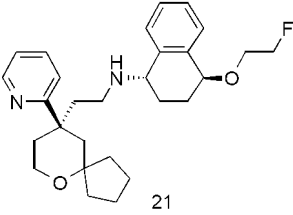
式(I-A)の代表的化合物としては、これらに限定されないが：

実施例 No.	構造と名称
1	
	(<i>S</i>)-1-エチル-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン 1
2	
	(<i>R</i>)-1-エチル-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン 2
3	
	(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-((2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-オール 3
4	
	(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-メトキシ-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-1-アミン 4

5	 <i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)クロマン-4-アミン
6	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)クロマン-4-アミン
7	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)クロマン-4-アミン
8	 6-フルオロ-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)クロマン-4-アミン
9	

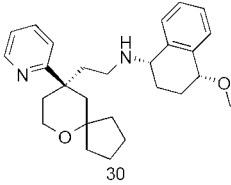
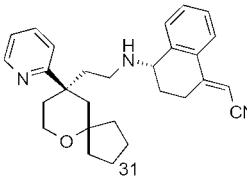
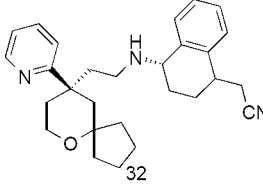
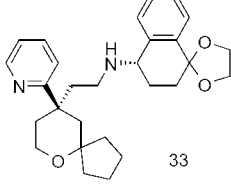
	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン
10	
	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン
11	
	(<i>S</i>)-4-((2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2 <i>H</i>)-オン
12	
	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-((2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール
13	
	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール

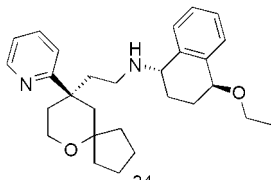
14	14 (1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-メトキシ-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン
15	15 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-1-アミン
16	16 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-1-アミン
17	17 (1<i>S</i>, 2<i>S</i>)-2-メトキシ-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-1-アミン

18	 18
	(1<i>S</i>, 2<i>S</i>)-1-((2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-インデン-2-オール
19	 19
	(1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-エトキシ-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン
20	 20
	(1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-(シクロプロピルメトキシ)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン
21	 21
	(1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-(2-フルオロエトキシ)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン

22	22 (1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-(メトキシメチル)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン
23	23 (1<i>S</i>, 4<i>R</i>)-4-(メトキシメチル)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン
24	24 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-3', 4'-ジヒドロ-2' <i>H</i>-スピロ[[1, 3]ジチオラン-2, 1'-ナフタレン]-4'-アミン 24
25	25 (1<i>S</i>, 4<i>R</i>)-4-エトキシ <i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン 25

26	(1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-(エトキシ-<i>d</i>₅)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキ サスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ タレン-1-アミン 26
27	(<i>S</i>)-4-エチル-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ [4.5]デカン-9-イル)エチル)-1, 2-ジヒドロナフタレン-1-アミン 27
28	(<i>S</i>)-4-メチレン-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ [4.5]デカン-9-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン- 1-アミン 28
29	2-(((1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-((2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ [4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ タレン-1-イル)オキシ)アセトニトリル 29

30	 (1<i>S</i>, 4<i>R</i>)-4-メトキシ-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン 30
31	 2-((<i>S</i>, <i>E</i>)-4-((2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2<i>H</i>)-イリデン)アセトニトリル 31
32	 2-((4<i>S</i>)-4-((2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトニトリル 32
33	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-<u>2<i>H</i></u>スピロ[ナフタレン-1,2'-[1,3]ジオキサラン]-4-アミン 33

34	 (1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-プロポキシ-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン 34
----	---

またはそれらの互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬剂的に許容される塩が挙げられる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

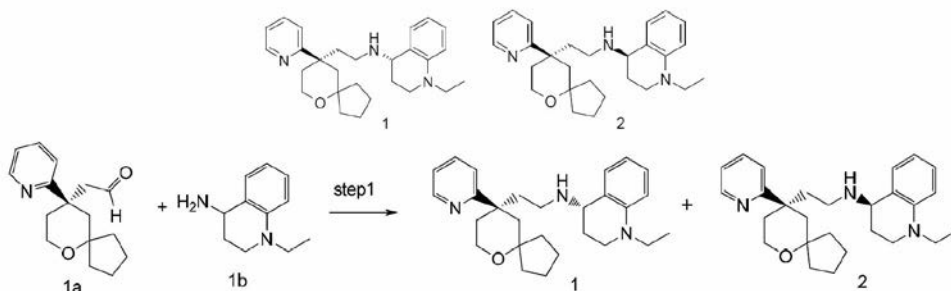
【0064】

実施例1及び実施例2

(*S*)-1-エチル-*N*-(2-((*R*)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン 1

(*R*)-1-エチル-*N*-(2-((*R*)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン 2

【化20】



(*R*)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)アセトアルデヒド 1a (294 mg, 1.135 mmol, 特許出願“W02012129495”に開示された方法で調製)及び1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミン 1b (200 mg, 1.135 mmol, 特許出願“W02014078454”に開示された方法で調製)を15 mLのジクロロメタンに溶解し、混合物を1時間攪拌した。その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.203 g, 5.675 mmol)を加え、生成した混合物を16時間攪拌した。20 mLの水を加え、反応溶液をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、生成した残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標記化合物 1-エチル-*N*-(2-((*R*)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-アミンを得た。そして、これをキラル分離(分離条件: キラル調製カラム Superchiral S-AD (Chiralway), 2 cm I.D. *25 cm, 5 μm; 移動相: CO₂:メタノール:ジエタノールアミン=75:25:0.05, 流速: 50 g/min)した。関連の分画を収集し、減圧下で濃縮した後、標記化合物 1 (98 mg, 褐色油)及び 2 (95 mg, 黄色固体)を得た。

実施例1:

MS *m/z* (ESI): 420.3 [M+1];

キラルHPLC分析: 保持時間 4.028 分, キラル純度: 99.7% (クロマトグラフィー用カラム

: Superchiral S-AD (Chiralway), 0.46 cm I.D.*15 cm, 5 μ m; 移動相: CO₂:メタノール:ジエタノールアミン=75:25:0.05 (v/v/v))

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (br, 2H), 3.18-3.43 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 3H), 1.77-1.99 (m, 3H), 1.19-1.60 (m, 12H), 1.00-1.06 (m, 4 H), 0.63 (m, 1H).

実施例2:

MS m/z (ESI): 420.3 [M+1];

キラルHPLC分析: 保持時間 3.725分, キラル純度: 99.8% (クロマトグラフィー用カラム: Superchiral S-AD (Chiralway), 0.46 cm I.D.*15 cm, 5 μ m; 移動相: CO₂:メタノール:ジエタノールアミン=75:25:0.05 (v/v/v))

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.61 (br, 2H), 3.17-3.25 (m, 3H), 3.00-3.01 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 3H), 1.78-1.97 (m, 3H), 1.24-1.65 (m, 12H), 1.01-1.06 (m, 4 H), 0.61 (m, 1H).

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

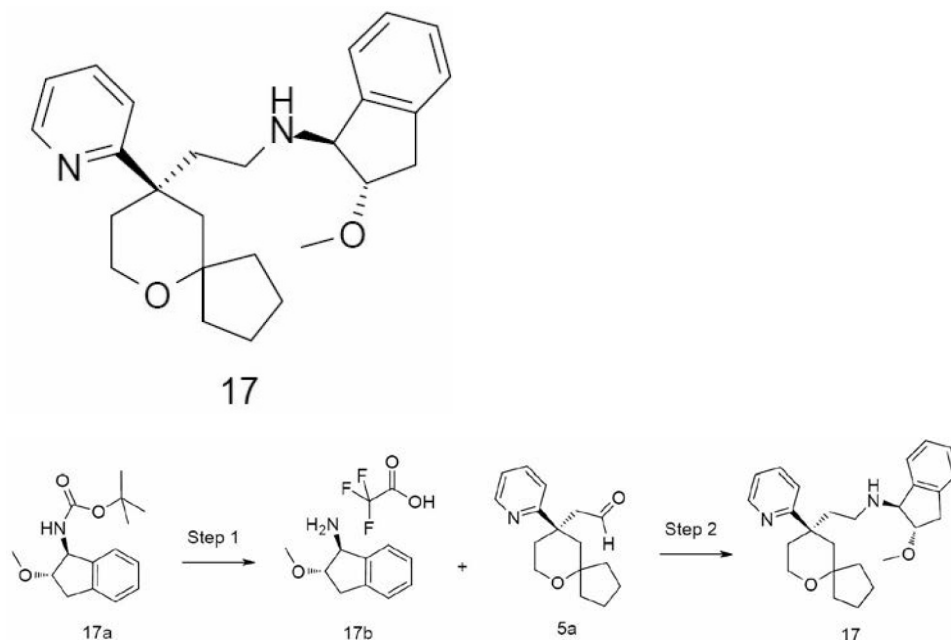
【補正の内容】

【0078】

実施例17

(1S,2S)-2-メトキシ-N-(2-((R)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン

【化34】



工程1

(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミントリフルオロ酢酸塩 17b

tert-ブチル((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート 17a (110 mg, 0.42 mmol, 特許出願“W02008080015”に開示された方法で調製)を5 mLのジクロロメタンに溶解した後、1 mLのトリフルオロ酢酸を加えた。2時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、生成した残渣を溶出系Aのシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油の標記化合物 17b の粗製品(70 mg, 収率 60.3%)を得た。

MS m/z (ESI): 164.1 [M+1].

工程2

(1S,2S)-2-メトキシ-N-(2-((R)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン 17

(R)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)アセトアルデヒド 5a (25 mg, 0.96 mmol) 及び (1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン トリフルオロ酢酸塩 17b (54 mg, 0.19 mmol) を 10 mL のジクロロメタンに溶解した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (61 mg, 0.29 mmol) を加えた。12 時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、生成した残渣を溶出系 A の薄層クロマトグラフィーで精製し、黄色油の標記化合物 17 (10 mg, 収率 25.5%) を得た。

MS m/z (ESI): 407.6 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 3.77 (d, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.87-3.05 (m, 2H), 2.24-2.50 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.61-1.84 (m, 4H), 1.35-1.51 (m, 5H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.11-1.20 (m, 1H), 0.65-0.75 (m, 1H).

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

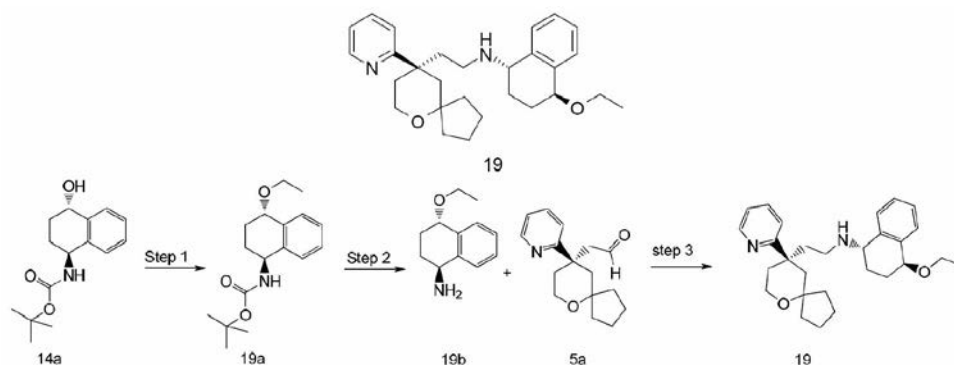
【補正の内容】

【0080】

実施例19

(1S,4S)-4-エトキシ-N-(2-((R)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン

【化 3 6】



工程 1

tert-ブチル((1S, 4S)-4-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルバメート 19a

化合物 tert-ブチル((1S)-4-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)カルバメート 14a の粗製品 (850 mg, 3.23 mmol)、酸化銀 (76 mg, 0.33 mmol) 及びヨードエタン (1.3 mL, 16.15 mmol) を 30 mL のジクロロメタンに溶解し、混合物を 48 時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、黄色油の 19a の粗製品 (800 mg) を得た。これを更に精製せず、次の工程に直接用いた。

MS m/z (ESI): 236.1 [M-55].

工程 2

(1S,4S)-4-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン 19b

化合物 19a の粗製品 (698 mg, 2.4 mmol) を 4 mL のジクロロメタンに溶解した後、8 mL の 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液を加えた。2 時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (30 mL) で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを 20 mL のジクロロメタンとメタノールの混合物 (V:V=5:1) に溶解した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加え、反応溶液の pH を 7~8 に調整した。反応溶液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンとメタノールの

混合物(V:V=5:1)で洗浄(30 mL×2)し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、黄色液体の標記化合物 19b の粗製品(310 mg)を得た。これを更に精製せず、次の工程に直接用いた。

MS m/z (ESI): 191.1 [M+1].

工程 3

(1S,4S)-4-エトキシ-N-(2-((R)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン 19

(R)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)アセトアルデヒド 5a (500 mg, 1.85 mmol)及び化合物 19b の粗製品(310 mg, 1.85 mmol)を30 mLのジクロロメタンに溶解し、混合物を40分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(980 mg, 4.63 mmol)を加えた。2時間攪拌した後、反応溶液を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(30 mL×3)及び塩化ナトリウムの飽和溶液(30 mL×3)で順次に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、生成した残渣を溶出系Aの薄層クロマトグラフィーで精製し、標記化合物 19 (280 mg, 収率 35%)を黄色の粘稠な固体として得た。

MS m/z (ESI): 435.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (d, 1H), 9.58 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 2.82-2.85 (d, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.39-2.41 (m, 4H), 2.30-2.33 (m, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.48-1.52 (m, 6H), 1.27 (m, 3H).

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

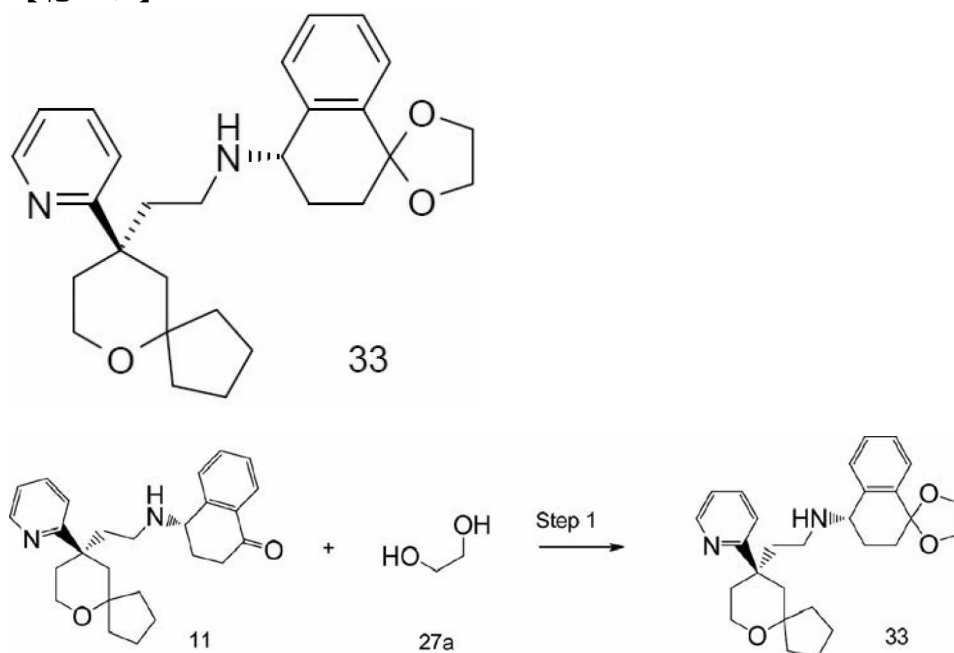
【補正の内容】

【0093】

実施例33

(S)-N-(2-((R)-9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカン-9-イル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ[ナフタレン-1,2'-[1,3]ジオキソラン]-4-アミン 33

【化 4 9】



実施例27の合成経路に従い、原料2の代わりに11を用いた。その結果、黄色油の標記化合物 33 (5 mg)を調製した。

MS m/z (ESI): 449.0[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.58 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27-7.11 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.71-1.31 (m, 8H), 1.00-0.96 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 1H).