(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) **1-0027927**

(51)[7] **C07D 403/12**; A61P 11/06; A61P 11/08; C07D 453/04; C07D 401/14; C07D 453/02; A61K 31/4709; C07D 401/12

(13) **B**

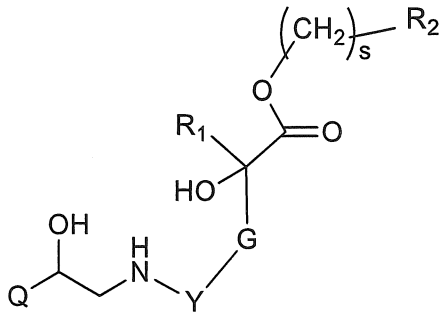
(21) 1-2017-03053
(22) 10/02/2016
(86) PCT/EP2016/052812 10/02/2016
(87) WO2016/128456 18/08/2016
(30) 15154917.7 12/02/2015 EP
(45) 25/04/2021 397
(43) 25/12/2017 357A
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, Italy
(72) RANCATI, Fabio (IT); RIZZI, Andrea (IT); CARZANIGA, Laura (IT); LINNEY, Ian (GB); KNIGHT, Chris (GB); SCHMIDT, Wolfgang (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ MUSCARIN VÀ HOẠT TÍNH CHỦ VẬN THỤ THỂ GIẢI PHÓNG BETA-2 ADRENALIN, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất hoạt động cả dưới dạng chất đối kháng thụ thể muscarin và chất chủ vận thụ thể giải phóng beta2 adrenalin, quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa các hợp chất này, và tổ hợp của chúng với các thành phần dược tính khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung I:



hoạt động dưới dạng chất đối kháng thụ thể muscarin và chất chủ vận thụ thể giải phóng beta-2 adrenalin, dược phẩm chứa các hợp chất này và tổ hợp của chúng với các thành phần dược tính khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn về phổi, như bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), thường được điều trị bằng các thuốc làm giãn phế quản. Một loại thuốc làm giãn phế quản nổi tiếng gồm các chất chủ vận thụ thể giải phóng beta-2 adrenalin, như salbutamol, fenoterol, formoterol và salmeterol. Các hợp chất này thường được dùng theo đường hít.

Một loại thuốc làm giãn phế quản nổi tiếng khác bao gồm các chất đối kháng thụ thể muscarin (các hợp chất chống tiết cholin), như ipratropium và tiotropium. Các hợp chất này cũng thường được dùng theo đường hít.

Các dạng bào chế dùng đường hít chứa cả chất chủ vận beta-2 và chất đối kháng thụ thể muscarin là các tác nhân có giá trị trong điều trị bệnh hen và COPD, với cả hai loại tác nhân này tại ra tác dụng làm giảm triệu chứng nhờ khả năng giãn đường thở bị co thắt. Quan sát cho thấy rằng tác dụng giãn phế quản của hai loại tác nhân này là cộng tính, thúc đẩy các nghiên cứu về tổ hợp của hai tác nhân này. Năm 1975, đã thể hiện rằng có thể đạt được các tác dụng có lợi bằng cách kết hợp hai thành phần như fenoterol và ipratropium bromua trong một loại sol khí. Điều này thúc đẩy sự phát

triển các tổ hợp liều cố định chứa ipratropium bromua đầu tiên với fenoterol (Berodual, được giới thiệu năm 1980), và sau đó với salbutamol (Combivent, được giới thiệu năm 1994).

Gần đây hơn, độ khả dụng của cả chất đối kháng muscarin có hoạt tính kéo dài và chất chủ vận beta-2 có hoạt tính kéo dài thúc đẩy sự phát triển tổ hợp chứa các chất này. Chẳng hạn, WO 00/69468 bộc lộ các dược phẩm chứa chất đối kháng thụ thể muscarin, như tiotropium bromua, và chất chủ vận thụ thể giải phóng beta-2 adrenalin, như formoterol fumarat hoặc salmeterol, và WO 2005/115467 bộc lộ tổ hợp chứa chất chủ vận beta-2 và chất đối kháng các thụ thể muscarin M3 mà là muối của 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylaxetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan.

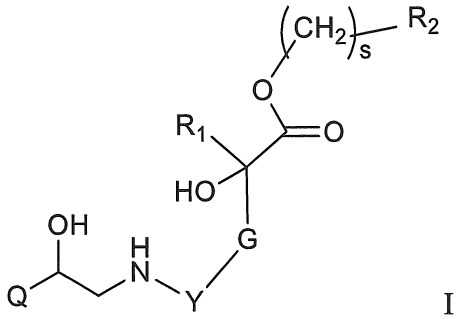
Một hướng phát triển tổ hợp liều cố định khác là nhân dạng các phân tử mà kết hợp cả hai hoạt tính đối kháng muscarin và chủ vận beta-2. Trong thực tế, các hợp chất có cả hoat tính chủ vận thụ thể giải phóng beta-2 adrenalin và đối kháng thụ thể muscarin rất được mong muốn vì các hợp chất hai chức năng như vậy có thể làm giãn phế quản qua hai cơ chế hoạt đông độc lập trong khi dược động học chỉ có cho một phân tử duy nhất.

Các loại hợp chất như vậy được mô tả trong một số đơn sáng chế, như WO 2004/074246, WO 2004/074812, WO 2005/051946, WO 2006/023457, WO 2006/023460, WO 2010/123766, WO 2011/048409 và các đơn sáng chế WO 2012/168349, WO 2012/168359, WO2014/086924, WO 2014/086927.

Hiện đã phát hiện rằng một số dẫn xuất este aryl hoặc heteroaryl hydroxyaxetic cụ thể, ngoài việc có cả hoạt tính chủ vận thụ thể giải phóng beta-2 adrenalin và đối kháng thụ thể muscarin, còn có ái lực cao đối với các thụ thể muscarin M3 và hoạt tính giãn phế quản kéo dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức chung I:



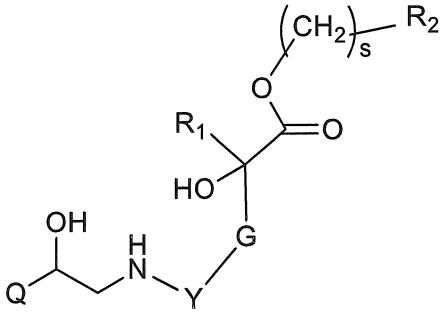
I

hoạt động cả dưới dạng chất đối kháng thụ thể muscarin và chất chủ vận thụ thể giải phóng beta2 adrenalin, quy trình điều chế chúng, chế phẩm chứa các hợp chất này, và tổ hợp với các dược chất có hoạt tính khác trong số đó là, chẳng hạn, các chất hiện được sử dụng trong điều trị các rối loạn hô hấp, ví dụ corticosteroit, chất ức chế P38 MAP kinaza, IKK2, chất ức chế HNE, chất ức chế PDE4, chất điều biến leukotrien, các NSAID và các chất điều tiết dịch nhày.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và tổ hợp của chúng với các thành phần dược tính khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

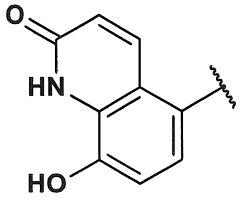
Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung I



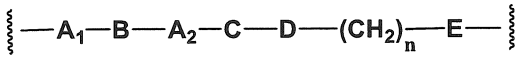
I

trong đó:

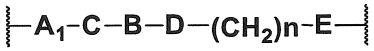
Q là nhóm có công thức:



Y được chọn từ Y2 và Y1 là các nhóm hóa trị hai có công thức:



Y2

hoặc 

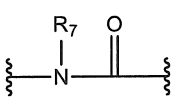
Y1

trong đó:

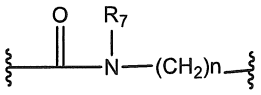
A1 và A2 độc lập không có mặt hoặc được chọn từ (C_1-C_{12})alkylen, (C_3-C_8)xycloalkylen và (C_3-C_8)heteroxycloalkylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl và heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

B không có mặt hoặc được chọn từ (C_3-C_8)xycloalkylen, (C_3-C_8)heteroxycloalkylen, arylen hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ –OH, halogen, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_1-C_6)haloalkoxy và aryl(C_1-C_6)alkyl;

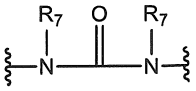
C không có mặt hoặc đíợc chọn từ -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -(O)CO-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- và -$N(R_7)$-, hoặc là một trong số các nhóm sau C1-C23



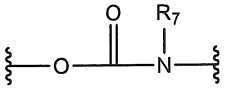
C1



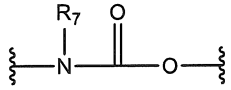
C2



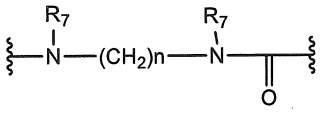
C3



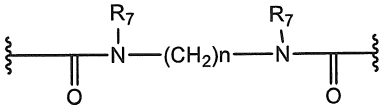
C4



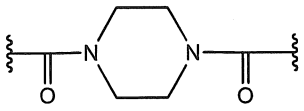
C5



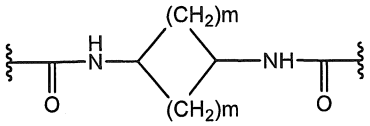
C6



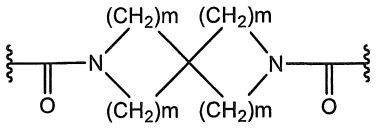
C7



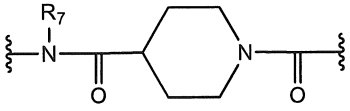
C8



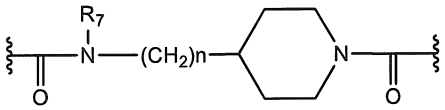
C9



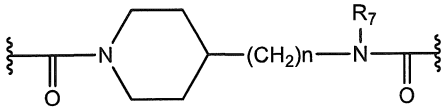
C10



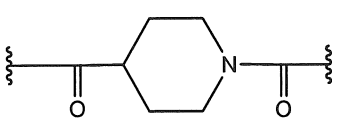
C11



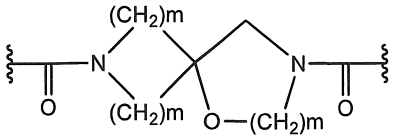
C12



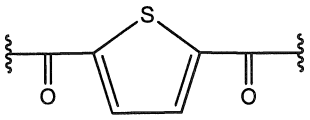
C13



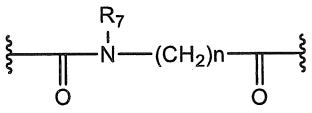
C14



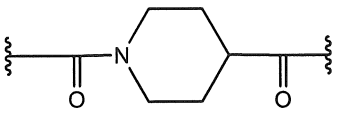
C15



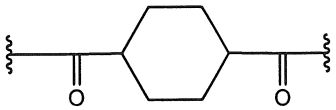
C16



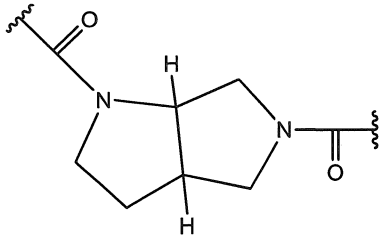
C17



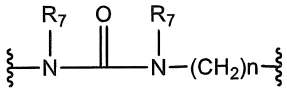
C18



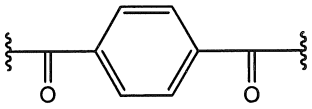
C19



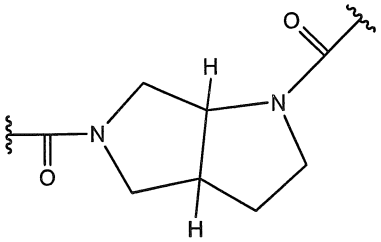
C20



C21



C22



C23

trong đó R_7 với mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc được chọn từ (C_1-C_8)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl(C_1-C_6)alkyl, arylsulfanyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl,

(C_3-C_8)xycloalkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl;

D không có mặt hoặc được chọn từ (C_1-C_{12})alkylen, (C_2-C_{12})alkenylen, (C_2-C_6)alkynylen, arylen, heteroarylen, (C_3-C_8)xycloalkylen, (C_3-C_8)heteroxycloalkylen; arylen, heteroarylen, (C_3-C_8)xycloalkylen và (C_3-

C_8)heteroxycloalkylen này being tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ –OH, halogen, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_1-C_6)haloalkoxy và aryl(C_1-C_6)alkyl;

n với mỗi lần xuất hiện độc lập là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 3;

m với mỗi lần xuất hiện độc lập là số nguyên từ 1 đến 3;

E không có mặt hoặc được chọn từ -O-, -NR_7-, -NR_7-C(O)-, -C(O)-NR_7-,-OC(O)-, -C(O)-$(CH_2)_n$-O-; -NR_7-C(O)-$(CH_2)_n$-O-, -NR_7-C(O)-NR_7- và -S-;

G là arylen hoặc heteroarylen, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, -OH, oxo (=O), -SH, -NO_2, -CN, -$CON(R_6)_2$, -NH_2, -$NHCOR_6$, -CO_2R_6, (C_1-C_{10})alkylsulfanyl, (C_1-C_{10})alkylsulfinyl, (C_1-C_{10})alkylsulfonyl, (C_1-C_{10})alkyl, aryl, haloaryl, heteroaryl và (C_1-C_{10})alkoxy;

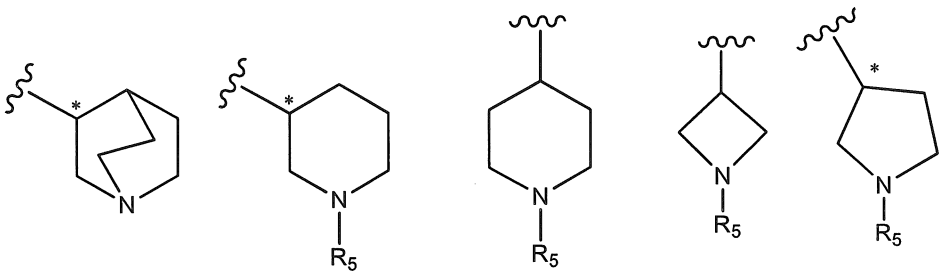
R_1 được chọn từ (C_3-C_8)xycloalkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl(C_1-C_6)alkyl và (C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_8)alkyl, và (C_1-C_{10})alkoxy;

s là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 3;

R_2 là nhóm chứa nitơ có thể được chọn từ:

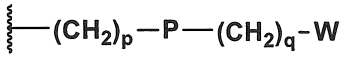
- nhóm (a) là -NR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 độc lập là hydro hoặc (C_1-C_4) alkyl; và

- nhóm (b) có công thức J1, J2, J3, J4 hoặc J5



J1 **J2** **J3** **J4** **J5**

R_5 là nhóm có công thức K:



K

trong đó p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 4; q là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 4;

P không có mặt hoặc được chọn từ nhóm hóa trị hai bao gồm O, S, SO, SO_2, CO, NR_6 CH=CH, $N(R_6)SO_2$, $N(R_6)COO$, $N(R_6)C(O)$, $SO_2N(R_6)$, $OC(O)N(R_6)$ và $C(O)N(R_6)$;

W được chọn từ H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$xycloalkyl, aryl và heteroaryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, -OH, oxo (=O), -SH, $-NO_2$, -CN, $-CON(R_6)_2$, $-NH_2$, $-NHCOR_6$, $-CO_2R_6$, $(C_1$-$C_{10})$alkylsulfanyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylsulfinyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylsulfonyl, $(C_1$-$C_{10})$alkyl và $(C_1$-$C_{10})$alkoxy;

R_6 với mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc được chọn từ $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_1$-$C_6)$haloalkyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_3$-$C_8)$xycloalkyl, heteroaryl và aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, -OH, oxo (=O), -SH, $-NO_2$, -CN, $-CONH_2$, -COOH, $(C_1$-$C_{10})$alkoxycacbonyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylsulfanyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylsulfinyl, $(C_1$-$C_{10})$alkylsulfonyl, $(C_1$-$C_{10})$alkyl và $(C_1$-$C_{10})$alkoxy;

và các muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Thuật ngữ "muối dược dụng", như được sử dụng ở đây, chỉ các hợp chất theo sáng chế thu được bằng cách nhóm axit hoặc bazơ tự do bất kỳ, nếu có, thành muối cộng tương ứng với bazơ hoặc axit bất kỳ thường được chỉ định là dược dụng.

Do đó, ví dụ thích hợp về các muối này có thể bao gồm các muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các nhóm amino, cũng như các muối bazơ vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc axit như các nhóm carboxylic.

Các cation của các bazơ vô cơ mà có thể được sử dụng một cách thích hợp để điều chế các muối theo sáng chế bao gồm các ion kim loại kiềm hoặc kiềm thổ như kali, natri, canxi hoặc magie.

Muối thu được bằng cách cho hợp chất chính, có chức năng như bazơ, phản ứng

với axit vô cơ hoặc hữu cơ để tạo thành muối bao gồm, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metan sulfonic, axit camphor sulfonic, axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit sucxinic và axit xitric.

Nhiều hợp chất hữu cơ có thể tạo phức với các dung môi mà chúng phản ứng trong dung môi đó hoặc chúng kết tủa hoặc kết tinh từ dung môi đó, được gọi là "solvat". Các solvat dược dụng của hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Phạm vi của sáng chế còn bao gồm các dạng đa hình và các dạng tinh thể của các hợp chất có công thức (I), hoặc của các muối dược dụng, hoặc các solvat của chúng.

Thuật ngữ "halogen", "các halogen" hoặc "nguyên tử halogen" như được sử dụng trong bản mô rả bao gồm flo, clo, brom, và iod, tốt hơn là clo hoặc flo, độc lập chỉ một hoặc nhiều nguyên từ này.

Cách thể hiện "(C_1-C_x)alkyl" chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó số nguyên tử cacbon là từ 1 đến x, tốt hơn là từ 1 đến 6 tức là (C_1-C_6)alkyl. Ví dụ là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, pentyl, hexyl, octyl, nonyl, dexyl, undexyl, dodexyl và các chất nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_1-C_x)alkylen" chỉ các nhóm hóa trị hai trong đó số nguyên tử cacbon là từ 1 đến x, tốt hơn là từ 1 đến 6 tức là (C_1-C_6)alkylen, như metylen, etylen, n-propylen, isopropylen, n-butylen, t-butylen, pentylen, hexylen, octylen, nonylen, dexylen, undexylen, dodexylen và các nhóm tương tự. Các nhóm hóa trị hai nêu trên cũng có thể được gọi là metandiyl, etandiyl, n-propandiyl, propan1,2diyl và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_1-C_6)haloalkyl" chỉ các nhóm "(C_1-C_6)alkyl" trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ bao gồm các nhóm alkyl được halogen hóa, halogen hóa nhiều lần và halogen hóa hoàn toàn trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, ví dụ nhóm triflometyl.

Tương tự, cách thể hiện "hydroxy(C_1-C_6)alkyl" chỉ nhóm -alkyl-OH.

Cách thể hiện "(C_1-C_{10})alkylsulfanyl", "(C_1-C_{10})alkylsulfinyl" hoặc "(C_1-C_{10})alkylsulfonyl" lần lượt chỉ các nhóm alkyl-S-, alkyl-SO- hoặc alkyl-SO_2-.

Cách thể hiện "(C_2-C_x)alkenyl" chỉ các mạch cacbon thẳng hoặc phân nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi, trong đó đô nguyên tử cacbon là từ 1 đến x. Ví dụ bao gồm etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, dexenyl, undexenyl, dodexenyl và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_2-C_x)alkenylen" chỉ các nhóm hóa trị hai, như etenylen, propenylen, butenylen, pentenylen, hexenylen, heptenylen, octenylen, nonenylen, dexenylen, undecenylen, dodexenylen và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_2-C_x)alkynyl" chỉ các mạch cacbon thẳng hoặc nhánh vó một hoặc nhiều liên kết ba, trong đó số nguyên tử cacbon là từ 1 đến x. Ví dụ bao gồm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_2-C_6)alkynylen" chỉ các nhóm hóa trị hai, như etynylen, propynylen, butynylen, pentynylen, hexynylen và các nhóm tương tự; theo cách khác thường gọi là etynediyl, propynediyl, butyndiyl và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_1-C_x)alkoxy" chỉ các nhóm alkyl-oxy (tức là alkoxy), phần alkyl là như được xác định trên đây, trong đó số nguyên tử cacbon là từ 1 đến x. Ví dụ bao gồm metoxy (tức là CH_3O-), etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexoxy và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_1-C_6)haloalkoxy" chỉ nhóm "(C_1-C_6)alkoxy" trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể giống hoặc khác nhau.

Ví dụ bao gồm các nhóm alkoxy được halogen hóa, halogen hóa nhiều lần và halogen hóa hoàn toàn trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, ví dụ nhóm triflometoxy.

Cách thể hiện "(C_1-C_{10})alkoxycacbonyl" chỉ các nhóm (C_1-C_{10})alkoxyC(O)-. Ví dụ bao gồm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, butoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_3-C_8)xycloalkyl" chỉ các nhóm hydrocacbon béo một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl,

xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-yl và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_3-C_8)heteroxycloalkyl" chỉ các nhóm (C_3-C_8)xycloalkyl một vòng no hoặc no một phần, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon trong vòng được thay thế bằng nguyên tử khác loại hoặc dị vòng thơm (ví dụ, N, NH, S hoặc O). Ví dụ bao gồm quinuclidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl và azoniabixyclo[2.2.2]octanyl, [1.2.3.6]tetrahydropyridin-1yl và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "(C_3-C_8)xycloalkylen" và "(C_3-C_8)heteroxycloalkylen" ở đây chỉ các nhóm hóa trị hai. Thuật ngữ xycloalkylen chỉ các nhóm xycloalkan-diyl no và các nhóm một vòng no từng phần như xycloalken-diyl. Ví dụ là các nhóm hóa trị hai lần lượt như xyclopropylen, xyclobutylen, xyclopentylen, xyclohexylen, xycloheptylen, bixyclo[2.2.1]hept-2-ylen và quinuclidinylen, pyrrolidinylen, piperidinylen, azabixyclo[3.2.1]octan-3-ylen, azoniabixyclo[2.2.2]octanylen, [1.2.3.6]tetrahydropyridin-[1.4]diyl và các nhóm tương tự. Các nhóm hóa trị hai trên đây cũng có thể gọi là xyclopropandiyl, xyclobutandiyl, xyclopentandiyl, xyclohexandiyl, xycloheptandiyl, bixyclo[2.2.1]heptandiyl và quinuclidindiyl, pyrolidindiyl, piperidindiyl, azabixyclo[3.2.1]octandiyl, azoniabixyclo[2.2.2]octandiyl, [1.2.3.6]tetrahydropyridin-[1.4]diyl và các nhóm tương tự.

Cách thể hiện "aryl" chỉ hệ một, hai hoặc ba vòng có từ 5 đến 20, tốt hơn là từ 5 đến 15, tốt hơn nữa là từ 5 đến 8 nguyên tử trong vòng, và trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm.

Cách thể hiện "heteroaryl" chỉ hệ một, hai hoặc ba vòng có từ 5 đến 20 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là từ 5 đến 15, rong đó ít nhất một vòng là vòng thơm và trong đó ít nhất một nguyên tử trong vòng cacbon là nguyên tử khác loại hoặc dị vòng thơm (ví dụ N, NH, S hoặc O).

Ví dụ về các hệ aryl hoặc heteroaryl một vòng thích hợp bao gồm, chẳng hạn, các gốc thiophen, benzen, pyrol, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, pyridin, imidazolidin, furan và các gốc tương tự.

Ví dụ về các hệ aryl hoặc heteroaryl hai vòng thích hợp bao gồm các gốc naphtalen, biphenylen, purin, pteridin, benzotriazol, quinolin, isoquinolin, indol, isoindol, benzothiophen, dihydrobenzo dioxin, dihydro-inden, dihydrobenzo dioxepin,

benzo oxazin và các gốc tương tự.

Ví dụ về các hệ aryl hoặc heteroaryl ba vòng thích hợp bao gồm các gốc fluoren cũng như các dẫn xuất ngưng tụ benzo của các hệ hai vòng heteroaryl nêu trên.

Các thể hiện "arylen" và "heteroarylen" chr các nhóm hóa trị hai, như phenylen, biphenylen và thienylen. Các nhóm như vậy cũng thường gọi là các nhóm "arendiyl" hoặc "heteroarendiyl". Ví dụ, ortho-phenylen còn gọi là benzen-1,2-diyl, para-phenylen còn gọi là benzen-1,4-diyl, meta-phenylen còn gọi là benzen-1,3-diyl.

Cách thể hiện "aryl(C_1-C_6)alkyl", "heteroaryl(C_1-C_6)alkyl" và "(C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl" chỉ "(C_1-C_6)alkyl" lần lượt được thế bằng một hoặc nhiều nhóm aryl, heteroaryl hoặc (C_3-C_8)xycloalkyl, như xác định trên đây.

Ví dụ về aryl(C_1-C_6)alkyl bao gồm triphenylmetyl.

Cách thể hiện "arylsulfanyl", "arylsulfinyl" hoặc "arylsulfonyl" lần lượt chỉ các nhóm aryl-S-, aryl-SO- hoặc aryl-SO_2-. Các nhóm aryl được ưu tiên, ví dụ, là phenyl-S-, phenyl-SO- hoặc phenyl-SO_2-.

Cách thể hiện "haloaryl" chỉ nhóm "aryl" trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể giống hoặc khác nhau.

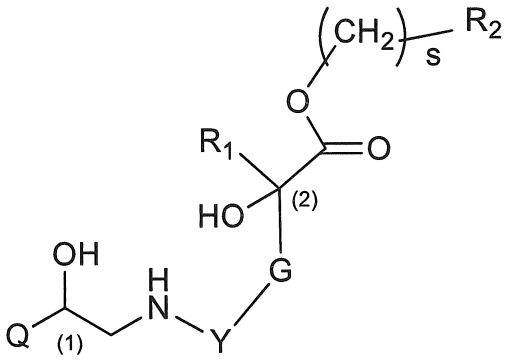
Như được sử dụng ở đây gốc oxo được biểu thị bởi (O) như một cách biểu thị khác với cách biểu thị thông thường khác, chẳng hạn (=O). Do đó, đối với công thức chung, tốt hơn nếu nhóm cacbonyl ở đây được biểu thị bởi -C(O)- là cách biểu thị khác với những cách biểu thị thông thường khác như –CO–, –(CO)– hoặc –C(=O)–. Nói chung, nhóm trong ngoặc đơn là nhóm bên, không được tính vào mạch, và các ngoặc đơn được sử dụng, khi thấy là hữu dụng, để giúp phân biệt các công thức hóa học mạch thẳng; ví dụ nhóm sulfonyl -SO_2- cũng có thể được biểu thị là –$S(O)_2$– để phân biệt với nhóm sulfinic –S(O)O–.

Bất cứ khi nào các nhóm bazơ amino hoặc các nhóm amoni bậc bốn có mặt trong hợp chất có công thức I, như đã nêu trên, các anion sinh lý dụng, được chọn trong số clorua, bromua, iodua, trifloaxetat, format, sulfat, phosphat, metansulfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat, oxalat, sucxinat, benzoat, p-toluensulfonat, pamoat và naphtalen disulfonat có thể có mặt. Tương tự, với sự có mặt

của các nhóm axit như các nhóm COOH, các muối cation sinh lý tương ứng cũng có thể có mặt, chẳng hạn bao gồm các ion kim loại kiềm hoặc kiềm thổ.

Các hợp chất có công thức chung (I) chứa ít nhất hai tâm lập thể. Do đó, sáng chế cũng bao gồm các chất đồng phân lập thể quang học, các chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp của chúng, theo tỷ lệ bất kỳ.

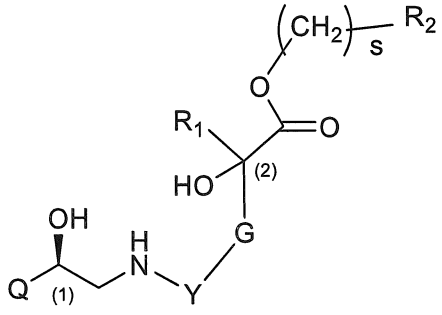
Cụ thể, nguyên tử cacbon (2) liên kết với nhóm R_1, -OH, G và C=O, và nguyên tử cacbon (1) liên kết với Q, -OH và phần còn lại của phân tử, thể hiện các tâm lập thể.



I

Do đó, các hợp chất theo sáng chế, có ít nhất hai tâm lập thể, theo đó có thể tồn tại ít nhất bốn chất đồng phân không đối quang. Khi các hợp chất của sáng chế có nhiều hơn hai tâm lập thể, chúng sẽ tồn tại ở dạng 2^n chất đồng phân không đối quang (trong đó n ở đây là số các tâm lập thể). Cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân như vậy và các hỗn hợp của theo tỷ lệ bất kỳ được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)', là các hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon (1) là cấu hình được thể hiện dưới đây:

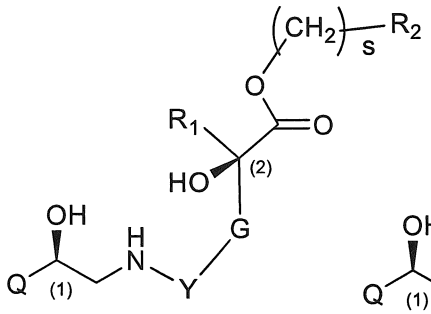


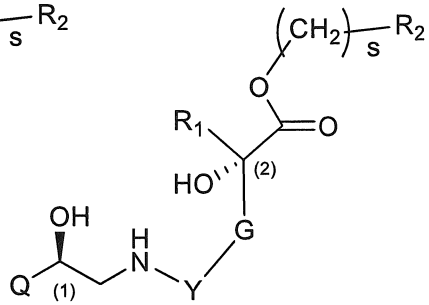
(I)'

Cấu hình tuyệt đối của cacbon bất đối được xác định bằng tia X và được gán trên cơ sở danh pháp Cahn-Ingold-Prelog dựa trên các ưu tiên về nhóm.

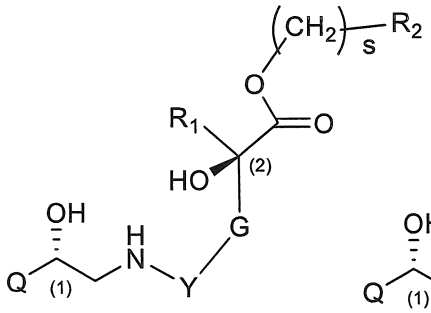
Theo một phương án được ưu tiên, đối với các hợp chất có công thức (I), cấu hình tuyệt đối ở cacbon (1) là (R).

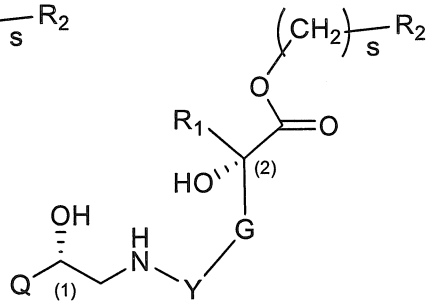
Như đã nêu trên, các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng ít nhất bốn chất đồng phân không đối quang (Ia), (Ib), (Ic) và (Id) được thể hiện dưới đây, các hợp chất này thuộc phạm vi của sáng chế; mỗi chất đồng phân không đối quang (Ia), (Ib), (Ic), (Id) có thể được cấu thành bởi hỗn hợp các epime có trong phân tử có mặt tâm lập thể thứ ba.





(1a) (1b)





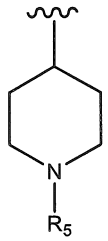
(1c) (1d)

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), tương ứng với các hợp chất có công thức (I) được xác định trên đây trong đó cấu hình tuyệt đối ở cacbon (1) là (R) và ở cacbon (2) là (R); hoặc trong đó cấu hình tuyệt đối ở cacbon (1) là (R) và ở cacbon (2) là (S).

Cần hiểu rằng tất cả các phương án hoặc các nhóm được ưu tiên được mô tả dưới đây và trên đây về các hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp lẫn nhau và áp dụng cả đối với các hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (Ic), (Id) và (I)' với những thay

đổi cần thiết.

Theo phương án được ưu tiên thứ nhất, sáng chế đề cập đến nhóm các hợp chất có công thức chung I trong đó R_2 là nhóm có công thức J3:



J3

R_5 là nhóm có công thức K, trong đó p là 0 hoặc 1, P không có mặt hoặc là CO, q không có mặt hoặc là 1 và W là H hoặc được chọn từ (C_1-C_6)alkyl và aryl, và tất cả các biến khác là như được xác định trên đây.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, R_2 là nhóm có công thức J3, R_5 là metyl hoặc benzyl, và tất cả các biến khác là như được xác định trên đây.

Theo một phương án được ưu tiên khác, G là arylen và R_1 là aryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_8)alkyl và (C_1-C_{10})alkoxy.

Theo một phương án được ưu tiên khác, A1 và A2 độc lập không có mặt hoặc được chọn từ metylen, etylen, propylen, butylen, pentylen, hexylen, heptylen, octylen và nonylen, G là phenylen, và R_1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_8)alkyl và (C_1-C_{10})alkoxy, và tất cả các biến khác là như được xác định trên đây.

Theo phương án được ưu tiên thứ nhất này, khi R_1 là nhóm phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_8)alkyl và (C_1-C_{10})alkoxy; tốt hơn nếu R_1. được thế ở vị trí para và/hoặc meta.

Theo một phương án được ưu tiên khác E là -O- hoặc -C(O)-$(CH_2)_n$-O- hoặc -NR_7-C(O)-$(CH_2)_n$-O-; G là phenylen trong đó E được liên kết với vòng phenyl G ở vị trí meta, và R1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ các nhóm halogen, (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_{10})alkoxy.

Cũng theo phương án được ưu tiên khác này, khi R1 là phenyl được thế bằng

một hoặc nhiều nhóm được chọn từ các nhóm halogen, (C_1-C_8)alkyl hoặc (C_1-C_{10})alkoxy, tốt hơn nếu R_1. được thế ở vị trí para và/hoặc meta.

Các hợp chất được ưu tiên nhất theo phương án được ưu tiên khác này là các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là Y2;

A2 không có mặt và A1 độc lập được chọn từ (C_1-C_{12})alkylen mà là metylen, etylen, n-propylen, butylen, pentylen, hexylen, heptylen, octylen;

B không có mặt hoặc được chọn từ (C_3-C_8)heteroxycloalkylen mà là piperidinylen, arylen mà là phenylen và heteroarylen mà là pyridin-diyl; B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ –OH, halogen mà là flo, clo, brom, (C_1-C_6)alkoxy mà là metoxy, etoxy, isopropoxy, (C_1-C_6)haloalkyl mà là triflometyl và (C_1-C_6)haloalkoxy mà là triflometoxy;

C không có mặt hoặc được chọn từ -C(O)-, hoặc là một trong số các nhóm sau C1, C2, C7, C8, C9, C10, C12, C13, C14, C15, C16, C17,C18, C19, C20, C21, C23; trong đó R_7 là H;

D không có mặt hoặc được chọn từ arylen mà là para-phenylen hoặc meta-phenylen, (C_3-C_8)xycloalkylen mà là xyclohexandiyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkylen mà là piperidindiyl, pyrrolidindiyl, azetidindiyl;

n với mỗi lần xuất hiện độc lập là 0 hoặc số nguyên từ 1, 2 hoặc 3;

m với mỗi lần xuất hiện độc lập là số nguyên từ 1, 2 hoặc 3;

E không có mặt hoặc được chọn từ -O-, -C(O)-$(CH_2)_n$-O- mà là -C(O)-CH_2-O-; -NR_7-C(O)-$(CH_2)_n$-O- mà là –NH-C(O)- CH_2-O-;

G là arylen mà là meta-phenylen;

R_1 được chọn từ thiophenyl, xyclohexyl hoặc phenyl tùy ý được thế ở vị trí para và/hoặc meta bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ flo, metyl, etyl;

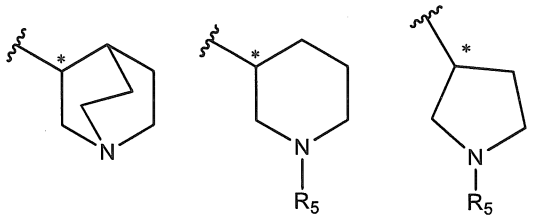
s là 1;

R_2 là J3 trong đó R_5 là benzyl

và các muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Nhóm các hợp chất được ưu tiên thứ hai là các hợp chất có công thức chung I

trong đó R_2 là nhóm chứa nitơ được chọn từ J1, J2, hoặc J5



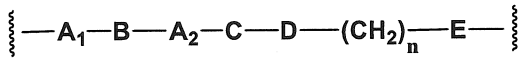
J1 J2 J5

và tất cả các biến số khác là như được xác định trên đây.

Các hợp chất có công thức chung (I) được đặc biệt ưu tiên là cá hợp chất

trong đó

Y là nhóm hóa trị hai có công thức



Y2

A2 không có mặt và A1 độc lập được chọn từ (C_1-C_{12})alkylen mà là metylen, etylen, n-propylen, isopropylen, butylen, pentylen, hexylen, heptylen, octylen;

B không có mặt hoặc được chọn từ (C_3-C_8)heteroxycloalkylen mà là piperidinylen, arylen mà là phenylen, hoặc heteroarylen mà là pyridin-diyl, pyrazol-diyl; B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ –OH, halogen mà là flo, clo, brom, -CN, (C_1-C_6)alkyl mà là metyl, (C_1-C_6)alkoxy mà là metoxy, etoxy, isopropoxy, (C_1-C_6)haloalkyl mà là triflometyl và (C_1-C_6)haloalkoxy mà là triflometoxy;

C không có mặt hoặc được chọn từ -O-, -C(O)-, hoặc là một trong số các nhóm sau C1, C2, C4, C7, C8, C9, C10, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21 C22 C23;

trong đó R_7 với mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc được chọn từ (C_1-C_8)alkyl mà là metyl, etyl và aryl(C_1-C_6)alkyl mà là benzyl;

D không có mặt hoặc được chọn từ arylen mà là para-phenylen hoặc meta-phenylen, (C_3-C_8)xycloalkylen mà là xyclohexandiyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkylen mà là piperidindiyl, pyrrolidindiyl, azetidindiyl;

n với mỗi lần xuất hiện độc lập là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 3;

m với mỗi lần xuất hiện độc lập là số nguyên từ 1 đến 3;

E không có mặt hoặc được chọn từ -O-, -NR_7- mà là –NH-, -NR_7-C(O)- mà là –NH-C(O)-, -C(O)-NR_7- mà là –C(O)-NH-, -C(O)-$(CH_2)_n$-O- mà là –C(O)- CH_2-O-; -NR_7-C(O)-$(CH_2)_n$-O- mà là –NH-C(O)- CH_2-O-;

G là arylen mà là meta-phenylen hoặc para-phenylen;

R_1 được chọn từ thiophenyl, xyclohexyl, xyclopentyl và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ flo, metyl, etyl và metoxy;

s là 0, 1 hoặc 2

R_2 là nhóm chứa nitơ có thể được chọn từ:

- nhóm (a) là -NR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 là metyl; và

- nhóm (b) có công thức J1, J2, J3, J4 hoặc J5 trong đó

R_5 là metyl hoặc benzyl

và các muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức chung I.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất có công thức chung I đơn độc hoặc kết hợp hoặc phối trộn với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dược dụng.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức I để bào chế thuốc.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức I để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tắc nghẽn phế quản hoặc viêm bất kỳ, tốt hơn là bệnh hen hoặc viêm phế quản mạn tính hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức I để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tắc nghẽn phế quản hoặc viêm bất kỳ, tốt hơn là bệnh hen hoặc viêm phế quản mạn tính hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tắc nghẽn phế quản hoặc viêm bất kỳ, tốt hơn là bệnh hen hoặc viêm phế quản mạn tính hoặc

bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường hít.

Các chế phẩm hít bao gồm bột hít, các dạng sol khí đo chứa chất đẩy hoặc chế phẩm hít không chứa chất đẩy.

Sáng chế cũng đề cập đến dụng cụ có thể là dụng cụ hít bột khô liều đơn hoặc nhiều liều, dụng cụ hít liều định trước và máy khí dung sương mù mịn chứa các hợp chất có công thức I.

Sáng chế cũng đề cập đến kit chứa dược phẩm chứa các hợp chất có công thức I đơn độc hoặc kết hợp với hoặc phối trộn với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dược dụng và dụng cụ có thể là dụng cụ hít bột khô liều đơn hoặc nhiều liều, dụng cụ hít liều định trước và máy khí dung sương mù mịn chứa tổ hợp hoặc hỗn hợp đã nêu.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất được liệt kê dưới đây:

Số	Tên hợp chất cấu trúc
1	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
2	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(p-tolyl)axetat
3	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-flophenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat
4	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-flophenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat
5	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(m-tolyl)axetat
6	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(2-clophenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat

7	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(o-tolyl)axetat
8	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(2-etylphenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat
9	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(thiophen-2-yl)axetat
10	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-xyclohexyl-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat
11	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-etylphenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat
12	(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(4-metoxyphenyl)axetat
12A	(R)-quinuclidin-3-yl 2-xyclopentyl-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat
13	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
14	(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
15	(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
16	(R)-(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
17	(S)-2-(dimetylamino)etyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
18	(R)-2-(dimetylamino)etyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
19	(S)-(R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
20	(R)-(R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat

21	(S)-1-metylpiperidin-4-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
22	(R)-1-metylpiperidin-4-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
23	(S)-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
24	(R)-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
25	(S)-(R)-1-metylpiperidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
26	(S)-1-metylazetidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
27	(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((6-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)hexyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
28	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((7-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)heptyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
29	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((6-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)hexyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
30	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((8-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)octyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
31	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
32	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
32A	(S)- (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
32B	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat

32C	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(6-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)nicotinamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
32D	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-etoxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
32E	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometoxy)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
32F	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
32G	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-isopropoxybenzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
32H	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
32I	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
32J	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
32K	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)picolinamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
32L	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2,3-diflo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
32M	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
33	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-piperidin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
33A	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-6-oxo-5,6-dihydronaphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl)piperidin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
34	(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etoxy)phenyl)-2-phenylaxetat

35	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-piperidin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
36	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
36A	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
37	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
38	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
39	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)phenyl)-2-phenylaxetat
40	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)phenyl)-2-phenylaxetat
41	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-benzoyl)azetidin-3-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
42	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)azetidin-3-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
42A	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
42B	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-((2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
42C	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
42D	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
42E	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat

42F	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
43	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
44	(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
45	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-(benzyl(3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
46	(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)benzamido)phenyl)-2-phenylaxetat
47	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat
48	(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat
49	(R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat
50	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat
51	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
52	(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
53	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(4-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
54	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)cacbonyl)amino)phenyl)-2-phenylaxetat
55	(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-phenylaxetat
56	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)ureido)phenyl)-2-phenylaxetat

57	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
58	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
59	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
60	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)(metyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
61	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
62	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclohexyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
63	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
64	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
65	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
66	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
67	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)azetidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
68	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-

	yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
69	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)piperidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
70	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
71	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)piperidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
72	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
73	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
74	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aR,6aR)-5-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-1(2H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
75	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
76	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
77	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aS,6aS)-5-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-1(2H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
78	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
79	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-

	phenylaxetat
80	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
81	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
82	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
83	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(etyl(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
84	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)(metyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
85	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)propyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
86	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
87	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(benzyl(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
88	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
89	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
90	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)xyclohexyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat

91	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
92	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
93	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
94	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(7-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
95	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
96	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
97	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-yl)metyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
98	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
99	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
100	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
101	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
102	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)azetidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
103	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat

104	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
105	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
106	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
107	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
108	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
109	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
110	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
111	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aR,6aR)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-5(1H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
112	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aS,6aS)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-5(1H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
113	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
114	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat

115	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
116	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
117	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(7-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
118	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperazin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
119	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
120	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
121	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
122	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
123	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
124	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
125	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
126	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)etyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
127	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-hydroxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat

128	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
129	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metylbenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
130	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
131	(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
132	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
133	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
134	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2,3-diflo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
135	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
136	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-bromo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
137	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
138	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
139	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-fLo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

140	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-etoxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
141	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometoxy)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
142	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-fLo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat
143	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-isopropoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
144	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)picolinamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
145	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(6-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)nicotinamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
146	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)phenyl)axetamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
147	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)azetidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
148	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
149	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)xyclohexyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
150	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
151	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat

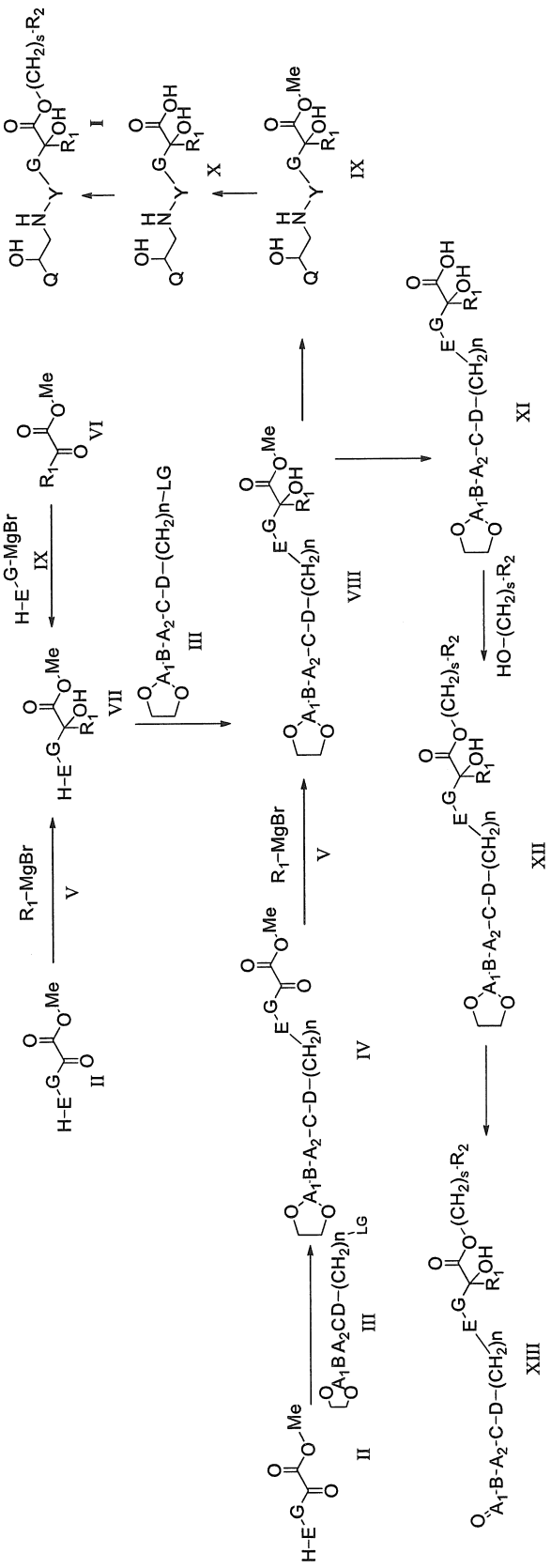
152	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
153	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
154	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
155	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
156	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-(5-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)thiophen-2-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
157	(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((1R,4S)-4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)xyclohexan-1-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
158	1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
159	((R)-1-benzylpyrrolidin-3-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
160	((S)-1-benzylpyrrolidin-3-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
161	(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
162	(1-metylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
163	(R)-1-benzylpyrrolidin-3-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
164	(S)-1-benzylpyrrolidin-3-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat

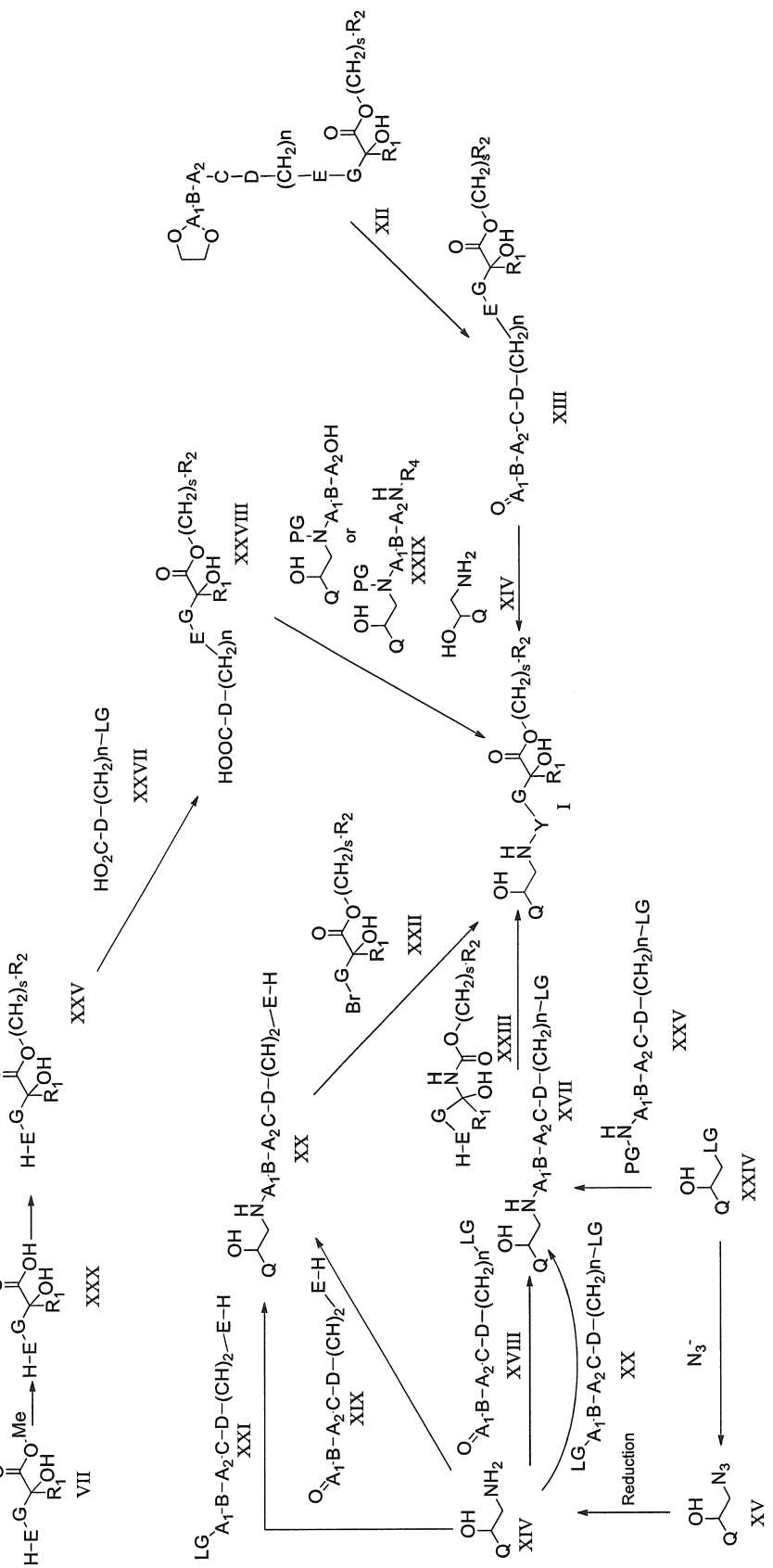
165	1-benzylazetidin-3-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat
166	1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)phenyl)ureido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
167	1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxyphenyl)ureido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat
168	1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxyphenyl)ureido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng các phương pháp và quy trình chung sau đây hoặc bằng cách sử dụng các thông tin khác sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Mặc dù một phương án cụ thể theo sáng chế có thể được thể hiện hoặc mô tả ở đây, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng tất cả các phương án hoặc khía cạnh theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả hoặc băng các phương pháp, chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu đã biết khác. Khi các điều kiện quy trình thông thường hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, các điều kiện quy trình khác cũng có thể được áp dụng trừ khi được tuyên bố khác. Trong khi các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào chất phản ứng cụ thể hoặc dung môi được sử dụng, các điều kiện như vậy có thể dễ dàng được xác định bởi người có trình độ trung bình về lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường.

Các hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp sau.

Sơ đồ





Quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức I

Các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó Y là nhóm hóa trị hai có công thức Y1 hoặc Y2. Mặc dù các nhóm Y1 và Y2 là khác nhau, các \h tiếp cận cần xem xét để tổng hợp các hợp chất có công thức I trong đó Y là Y1 hoặc Y2 là tương tự nhau và chủ yếu phụ thuộc vào nhóm chức có trong cầu liên kết Y. Quy trình tổng hợp sau đây mô tả cho Y2 có thể mở rộng với các thay đổi nhỏ cho Y1.

Các hợp chất XII là hợp chất trong đó A1 là alkylen được thế bằng oxo, dẫn đến được bảo vệ bằng aldehyt hoặc keton dưới dạng axetal vòng. Nhóm bảo vệ (protecting group - PG) axetal vòng có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức XIII.

Việc tổng hợp các hợp chất có công thức I có thể đòi hỏi việc bảo vệ các nhóm chức phản ứng tiềm năng ngoài các phương pháp đã mô tả. Ví dụ về các nhóm bảo vệ (PG) tương thích và phương pháp bảo vệ và loại bảo vệ cụ thể của chúng được mô tả trong tài liệu "Protecting groups in organic Synthesis" của T.W. Green và P. Wutz (Wiley-Interscience publication, 1999). Các hợp chất I có thể được điều chế ví dụ bằng phản ứng của hợp chất có công thức XIII với hợp chất có công thức XIV. Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện theo một số quy trình khác nhau được mô tả trong tài liệu. Chẳng hạn, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi như metanol, etanol, tetrahydrofuran (THF) hoặc diclometan (DCM) bằng cách sử dụng tác nhân khử như $NaBH_4$, $NaCNBH_3$ hoặc $NaB(AcO)_3H$. Cũng có thể hữu dụng nếu thực hiện imin hóa trước khi bổ sung chất khử. Phản ứng diễn ra trôi chảy ở nhiệt độ trong phòng (room temperature - RT) trong 1 đến 12 giờ.

Hợp chất trung gian XII có thể dễ dàng được điều chế bằng phản ứng của hợp chất XI với hợp chất có công thức $HO-(CH_2)_s-R_2$ trong các điều kiện ngưng tụ đã biết để điều chế các este. Phản ứng diễn ra trôi chảy trong dung môi phân cực không proton như DCM, THF hoặc DMF ở nhiệt độ trong phòng hoặc cao hơn với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ như EDC, DCC, HATU. Theo cách khác axit XI có thể được chuyển thành clorua tương ứng (ví dụ bằng $COCl_2$ trong DMC) hoặc imidazolide (bằng CDI trong DCM hoặc DMF) và sau đó xử lý bằng $HO-(CH_2)_s-R_2$.

Hợp chất trung gian XI có thể dễ dàng thu được bằng cách xà phòng hóa este VIII bằng cách sử dụng các hydroxit kim loại kiềm trong dung môi phân cực, như MeOH, EtOH, và THF trộn với nước theo tỷ lệ thích hợp. Phản ứng xảy ra ở nhiệt độ

trong phòng, nhưng nhiệt độ cao hơn có thể làm tăng tốc độ phản ứng, phản ứng có thể hoàn thành trong khoảng thời gian từ 30 phút đến qua đêm.

Việc tổng hợp hợp chất có công thức VIII có thể thực hiện được bằng nhiều cách khác nhau, tất cả phụ thuộc vào các nhóm chức có trong G. Chẳng hạn, có thể tổng hợp được bằng phản ứng của hợp chất VII với hợp chất III. Trong trường hợp n lớn hơn 0 và E là -O- phản ứng là phản ứng alkyl háo phenol đã biết rõ. Nhóm rời chuyển LG có thể dễ dàng được thay thế bằng cách cho hai hợp chất phản ứng trong dung môi phân cực như ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, ACN hoặc DMF, trong một hoặc nhiều giờ ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao hơn.

Cùng các điều kiên phản ứng này có thể dùng cho việc chuyển hóa hợp chất II thành hợp chất IV bằng cách sử dụng hợp chất có công thức III.

Hợp chất có công thức VII có thể thu được bằng cách sử dụng phản ứng cộng của chất phản ứng Grignard reagent (hoặc dẫn xuất kim loại khác) với các hợp chất chứa keto như VI hoặc II. Việc lựa chọn một trong số hai phản ứng có thể thực hiện tùy thuộc vào độ khả dụng của chất phản ứng Grignard thích hợp hoặc tiền chất để tạo ra nó. Việc chuyển hóa hợp chất VI thành hợp chất VII có thể được thực hiện trong dung môi như Et_2O hoặc THF ở nhiệt độ dưới 0°C. Phản ứng thường trôi chảy và hoàn thành trong khoảng thời gian period từ một giờ đến qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cùng các điều kiên phản ứng này có thể dùng cho phản ứng của hợp chất IV với hợp chất V để tạo ra hợp chất VIII.

Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất trung gian VIII có thể dùng để điều chế hợp chất I theo cách khác.

Đầu tiên hợp chất VIII được loại bảo vệ để tạo ra aldehyt mà có thể dễ dàng phản ứng với hợp chất có công thức XIV trong điều kiện amin hóa khử được mô tả trên đây để chuyển hóa hợp chất XIII thành hợp chất I. Este có công thức IX thu được sau đó được thủy phân, trong điều kiện axit hoặc bazơ trong nước như đã mô tả để điều chế hợp chất XI, để tạo ra hợp chất X mà có thể được cho phản ứng trong điều kiện tạo este với hợp chất có công thức $HO-(CH_2)_s-R_2$.

Sự có mặt của gốc OH và NH, chẳng hạn trong hợp chất có công thức X, có thể ảnh hưởng đế sự tạo thành este I ví các nhóm chức này có thể cạnh tranh với OH trong

$HO-(CH_2)_s-R_2$. Vì lý do này, cần xem xét việc thực hiện phản ứng đã mô tả như vậy, để chuyển hóa hợp chất X thành hợp chất I, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian trong đó OH và NH được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp. Vì mục đích này, các silyl ete dùng cho OH và carbamat dùng cho NH là các nhóm bảo vệ đã biết rõ, việc lựa chọn sẽ không bị giới hạn ở các nhóm này vì thường phụ thuộc vào khả năng tạo phức của phân tử và sự có mặt của các nhóm chức khác trong Y mà có thể không tương thích với các điều kiện phản ứng cần để đưa vào hoặc loại bỏ các nhóm bảo vệ.

Xem xét này cũng áp dụng với gốc Q chứa OH phenol. Ngoài ra, trong trường hợp này khả năng phản ứng có thể quyết định việc bảo vệ nó để tránh phản ứng cạnh tranh bất kỳ và tạo thành các sản phẩm phụ. Benzyl là nhóm bảo vệ thích hợp. Trình tự cụ thể của phản ứng điều chế hợp chất I có thể khác theo từng trường hợp, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận biết được trình tự thích hợp, mà cần được đánh giá có xe xét đến cấu trúc của cầu liên kết Y.

Theo một phương án khác của sáng chế, các hợp chất I mang gốc este trong cầu liên kết Y, có thể được điều chế bằng các xử lý hợp chất XXVIII bằng hợp chất XXIX, trong đó A2 được tạo chức OH, trong điều kiện phản ứng ngưng tụ để điều chế các este. Hợp chất có công thức I, trong đó C là C1, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất XXVIII phản ứng với hợp chất XXIX trong đó A2 được thế bằng $-NR_7$ trong các điều kiện phản ứng đã biết để điều chế amit bắt đầu từ axit carboxylic và các amin. Sử dụng phương pháp tương tự có thể tổng hợp hợp chất có công thức I trong đó C là một trong số các nhóm khác được viện dẫn, bằng các hợp chất trung gian đem đến các nhóm chức chính xác mà có thể phản ứng cùng nhau để tạo ra một trong các nhóm C.

Hợp chất XXVIII có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất XXV với hợp chất trung gian thích hợp mà công thức của nó phụ thuộc vào cấu trúc của cầu liên kết Y. Ví dụ, việc điều chế hợp chất có công thức I trong đó E là -O- có thể dễ dàng thực hiện được bằng cách xử lý hợp chất XXV bằng hợp chất XXVII trong đó LG là nhóm rời chuyển như clo, brom hoặc sulfonat. Phản ứng alkyl hóa có thể được thực hiện trong các dung môi phân cực như DCM, ACN hoặc DMF ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao hơn với sự có mặt của bazơ mà có thể xúc tác cho phản ứng này.

Hợp chất XXV có thể thu được từ hợp chất XXX bằng phản ứng tạo este đã mô tả để chuyển hóa hợp chất XI thành hợp chất XII. Hợp chất XXX dễ dàng thu được từ

hợp chất VII bằng phản ứng chuẩn để thủy phân este.

Các hợp chất VII, XXX và XXV đều là các hợp chất trung gian thích hợp để điều chế các chất đồng phân lập thể đơn của hợp chất có công thức I. Ví dụ, hỗn hợp các chất đồng phân của ba hợp chất trung gian này có thể được tách bằng phương pháp tách sắc ký bất đối. Trong trường hợp, ví dụ, R2 là J1, J2 hoặc J5 tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, hợp chất XXV là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang mà có thể tách được bằng phương pháp tách sắc ký thường.

Cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể có trong hợp chất VII được bảo tồn không đổi trong quy trnfht ổng hợp áp dụng để chuyển hóa hợp chất VII thành hợp chất cuối I.

Theo một phương án khác, các hợp chất I có thể được điều chế theo cách tổng hợp khác trong đó hợp chất XX được cho phản ứng với hợp chất XXII trong điều kiện phản ứng kết hợp chéo có xúc tác kim loại, tiếp theo là khử liên kết đôi $-(CH)_2-$, tạo ra hợp chất có công thức I trong đó n = 2. Theo cách khác, hợp chất này có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất XVII với hợp chất XXIII trong điều liện đã mô tả trên đây cho phản ứng của hợp chất II với hợp chất III.

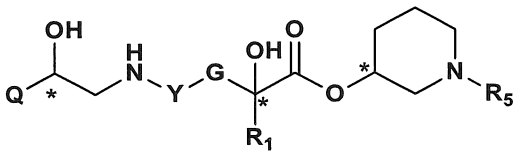
Các hợp chất trung gian XX và XVII có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất XIV trong các điều kiện amin hóa khử, đã mô tả trên ðây cho phản ứng của hợp chất XIII với hợp chất XIV, lần lượt bắt ðầu từ hợp chất XIX và XVIII. Theo cách khác, các hợp chất XX và XVII có thể ðýợc ðiều chế bằng cách alkyl hóa hợp chất XIV bằng lần lýợt hợp chất XXI và XX trong ðiều kiện alkyl hóa ðã mô tả trên đây để điều chế hợp chất VIII bằng phản ứng của hợp chất VII với hợp chất III.

Các hợp chất XIV có thể thu được đơn giản bằng cách khử azit XV. Phản ứng này có thể thực hiện bằng cách hydro hóa có xúc tác với sự có mặt của chất xúc tác paladi. Phản ứng xảy ra, trong dung môi phân cực như metanol hoặc etanol, trong khí quyển hydro hoặc trong điều kiện chuyển hydro, bằng ví dụ 1,4-xyclohexadien hoặc 1-metyl1,4-xyclohexadien làm nguồn hydro. Phản ứng diễn ra ở nhiệt độ trong phòng. Trong trường hợp phản ứng được tiến hành trong điều kiện chuyển hydro, có thể cần nhiệt độ cao hơn. Theo cách khác, sẹ chuyển hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng Staudinger.

Azit XV có thể dễ dàng điều chế được từ XXIV bằng phản ứng thế ái nhân đã biết rõ của alkyl bromua bằng azit kim loại kiềm. Phản ứng diễn ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 80°C và trong dung môi phân cực như ví dụ DMF hoặc NMP và có thể được tăng tốc với sự có mặt của iodua kim loại kiềm.

Theo một phương án khác, các hợp chất XVII có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian XXIV phản ứng với amin XXV. Phản ứng này là phản ứng alkyl hóa thông thường của amin trong đó nhóm rời chuyển LG (thường là clo, brom hoặc sulphat) được thay thế bằng nhóm ái nhân như amin XXV như vậy hoặc được bảo vệ ở gốc amin. Một số phương pháp để thực hiện phản ứng mà thường diễn ra trong dung môi phân cực ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng đã được mô tả trong tài liệu.

Các hợp chất có công thức I trong đó s là 0 và R2 là J1, J2 hoặc J5 chứa ba tâm lập thể, như được chỉ ra dưới đây (trong đó ví dụ J= J2) bằng ký hiệu *. Do đó, cấu trúc có công thức I đặc trưng bởi các chất đồng phân lập thể khác nhau.



Mỗi chất đồng phân không đối quang về mặt lý thuyết có thể thu được bằng cách tách sắc ký hỗn hợp thu được bằng cách cho các hỗn hợp raxemic của các hợp chất trung gian cần thiết phản ứng. Rõ ràng là phương pháp này không thuận tiện và chỉ có thể dùng để tách các hỗn hợp chứa một số chất đồng phân không đối quang.

Theo một phương pháp thuận tiện hơn, việc tổng hợp từng chất đồng phân lập thể đơn có thể được thực hiện bằng cách chỉ sử dụng các hợp chất trung gian tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh trong các phản ứng được mô tả trên đây.

Rượu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh cần để điều chế các hợp chất I trong đó R2 là J1, J2 hoặc J5 có bán trên thị trường.

Việc điều chế các hợp chất XXIV đơn tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh trong đó LG là brom được mô tả trong WO2005/092861 (được viện dẫn trong WO2007/107228).

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất I trong hỗn hợp với

một hoặc nhiều chất mang dược dụng, ví dụ các chất mang được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện theo nhu cầu của bệnh nhân, ví dụ, dùng theo đường miệng, đường mũi, đường ngoài ruột (dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức và bằng cách truyền), theo đường hít, đường trực tràng, đường âm đạo, theo vùng giới hạn, dùng cục bộ, đường qua da, và bằng đường mắt.

Các dạng liều uống dạng rắn khác nhau có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng rắn như các viên nén, gelcap (viên vỏ gel), các viên nang, viên nén dài, bột mịn, viên hình thoi và khối bột. Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng đơn độc hoặc kết hợp với nhiều chất mang, chất pha loãng dược dụng khác nhau (như sucroza, mannitol, lactoza, tinh bột) và các tá dược đã biết, bao gồm các tác nhân tạo huyền phù, chất hòa tan, chất đệm, chất kết dính, chất gây rã, chất bảo quản, chất tạo màu, chất tạo hương, chất làm trơn và các chất tương tự. Các viên nang, viên nén và gel giải phóng theo thời gian là cũng có lợi trong việc dùng các hợp chất theo sáng chế.

Các dạng liều lỏng dùng đường miệng khác nhau cũng có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các dung dịch nước và không chứa nước, các nhũ tương, huyền phù, sirô và cồn ngọt. Các dạng liều như vậy cũng có thể chứa các chất pha loãng trơ thích hợp đã biết như nước và các tá dược thích hợp đã biết như chất bảo quản, tác nhân làm ẩm, chất làm ngọt, chất tạo hương, cũng như các tác nhân làm nhũ hóa và/hoặc tạo huyền phù các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tiêm, ví dụ, theo đường trong tĩnh mạch, ở dạng dung dịch vô trùng đẳng trương. Cũng có thể có các dạng bào chế khác.

Các viên đặt để dùng theo đường trực tràng các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất với tá dược thích hợp như bơ cacao, các salixylat và các polyetylen glycol.

Các dạng bào chế để dùng theo đường âm đạo có thể ở dạng kem, gel, hồ nhão, bọt, hoặc chế phẩm phun ngoài thành phần hoạt tính còn chứa các chất như chất mang thích hợp, cũng đã biết.

Để dùng cục bộ, dược phẩm có thể ở dạng kem, dầu bôi, dầu xoa, thuốc xức, nhũ tương, huyền phù, gel, dung dịch, hồ nhão, bột, dạng phun, và dạng giọt thích hợp để dùng cho da, mắt, tai hoặc mũi. Việc dùng cục bộ có thể bao gồm việc dùng qua da thông qua các dạng như miếng dán qua da.

Để điều trị các bệnh đường hô hấp, các hợp chất theo sáng chế tốt hơn nếu được dùng theo đường hít.

Các chế phẩm hít bao gồm bột hít, các dạng sol khí định lượng chứa chất đẩy hoặc các chế phẩm hít không chứa chất đẩy.

Để dùng dưới dạng bột khô, có thể sử dụng các dụng cụ hít một liều hoặc nhiều liều đã biết. Trong trường hợp đó, bột có thể được nạp vào nang, ống gelatin, chất dẻo hoặc dạng khác hoặc vỉ phồng hoặc trong vật chứa.

Chất pha loãng hoặc chất mang, thường không độc và trơ về mặt hóa học với các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, lactoza hoặc chất phụ gia bất kỳ khác thích hợp để cải thiện phần hít được có thể được bổ sung vào các hợp chất dạng bột theo sáng chế.

Các sol khí để hít chứa các khí đẩy như hydrofloalkan có thể chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng dung dịch hoặc dạng phân tán. Các dạng bào chế được đẩy bằng chất đẩy cũng có thể chứa các thành phần khác như đồng dung môi, chất ổn định hoặc tùy ý tá dược khác.

Các dạng bào chế để hít chứa các hợp chất theo sáng chế không chứa khí đẩy có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù trong môi trường nước, rượu hoặc dung dịch tan trong rượu và có thể được phân phối bằng đầu phun hoặc thiết bị khí dung siêu âm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng thiết bị khí dung tạo sương mịn như Respimat®.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng hoạt chất đơn độc hoặc kết hợp với các thành phần dược tính khác bao gồm các thành phần hiện được sử dụng để điều trị các rối loạn hô hấp, ví dụ các corticosteroit, chất ức chế P38 MAP kinaza, IKK2, chất ức chế HNE, chất ức chế PDE4, chất điều biến leukotrien, các NSAID và chất tiết dịch nhày.

Liều dùng của các hợp chất theo sáng chế tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, đường dùng, tần

suất của các khoảng cách giữa các liều, hợp chất cụ thể được dùng, hiệu lực, profin độc tính và profin dược động học của hợp chất.

Có lợi nếu các hợp chất có công thức I có thể được dùng, ví dụ, với liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000 mg/ngày, tốt hơn là từ 0,1 đến 500 mg/ngày.

Khi các hợp chất có công thức I được dùng qua đường hít, tốt hơn là chúng được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 500 mg/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 200 mg/ngày.

Các hợp chất có công thức I có thể được dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh tắc nghẽn hoặc viêm phế quản, như bệnh hen, viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), tăng phản ứng phế quản, ho, bệnh khí thủng hoặc viêm mũi; các rối loạn tiết niệu như són tiểu, tiểu láo, co thắt bàng quang, viêm bàng quang mạn tính và bàng quang quá hoạt (overactive bladder - OAB); các rối loạn dạ sày-ruột như hội chứng ruột, viêm đại tràng co thắt, viêm túi thừa, loét dạ dày, nhu động dạ dày ruột hoặc tiết axit dạ dày; khô miệng; giãn đồng tử, tim đập nhanh; các can thiệp về mắt, các rối loạn tim mạch như tim đập chậm do xoang bị kích thích bởi thần kinh đối giao cảm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả thêm bằng các ví dụ sau đây.

Các hợp chất trung gian để tổng hợp các hợp chất cuối có công thức chung (I) thu được bằng các quy trình điều chế được mô tả dưới đây.

Điều chế các hợp chất trung gian và hợp chất ví dụ

Danh pháp hóa học của các hợp chất được xác định theo phần mềm Structure To Name Enterprise 10.0 CambridgeSoft đối với tên tất cả các hợp chất cuối hoặc bằng ChemDraw Professional 15 đối với tên các hợp chất trung gian.

Các chữ viết tắt

Et_2O = dietyl ete; Et_3N = trietyl amin; DCE = 1,2-dicloetan; TEA = tryetyl amin; DCC = N,N'-Dixyclohexylcarbodiimit; HOBt = Hydroxybenzotriazol; HATU = (Dimetylamino)-N,N-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metaniminium hexaflophosphat; EDC = 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua;

DMAP = 4-dimetylaminopyridin; DMF = dimetylformamit; EtOAc = etyl axetat; RT = nhiệt độ trong phòng; THF = tetrahydrofuran; DCM = diclometan; MeOH = rượu metylic; EtOH = rượu etylic; LHMDS = Lithi bis(trimetylsilyl)amit; m-CPBA = axit meta-cloperoxybenzoic; TFA = axit trifloaxetic; LC-MS = sắc ký lỏng/phổ khối; HPLC = sắc ký lỏng áp suất cao; MPLC = sắc ký lỏng áp suất trung bình; SFC = sắc ký lỏng siêu tới hạn

Những thông tin chung về thử nghiệm

Đặc trưng NMR:

Phổ ^{1}H-NMR được xác định bằng phổ kế Varian MR-400 vận hành ở 400 MHz (tần số proton), được trang bị: cuộn tự chắn z-gradien 5 mm 1H/nX đầu dò băng rộng để phát hiện ngược, bộ rãnh khóa số đơteri, bô phát hiện số góc vuông với độ dịch chuyển tần số bù truyền qua.

Theo cách khác, thiết bị Bruker được sử dụng (Bruker Avance 400MHz hoặc Bruker Avance III 400 MHz) vận hành ở 400 MHz bằng dung môi đã nêu ở khoảng nhiệt độ trong phòng trừ khi được chỉ định khác.

Trong tất cả các trường hợp, dữ liệu NMR thống nhất với cấu trúc dự kiến. Độ dịch chuyển hóa học được báo cáo dưới dạng các giá trị δ bằng ppm so với trimetyl silan (TMS) làm chất nội chuẩn. Các hằng số kết hợp (giá trị J) được biểu thị bằng hertz (Hz) và được báo cáo dưới dạng các chữ viết tắt sau (s= đơn, d=bô đôi, t=bộ ba, q=bộ bốn, m=đa bộ, br=rộng, nd=không được xác định).

Phương pháp phân tích LC/UV/MS

Thời gia lưu LC/MS được đánh giá là bị ảnh hưởng bởi sai số thực nghiệm ± 0,5 phút.

Phương pháp 1 – 2 – 3 - 4:

Thiết bị LC-UV-MS (hệ Waters Acquity UPLC) được trang bị UV (bộ dò PDA) và phổ khối kế (Acquity QDa Detector). Khoảng thu nhận UV 210 - 400 nm. Khoảng thu nhận MS 110 – 1200 amu.

LC-UV

Chất giải hấp A: nước/ACN 95/5 (0,05% HCOOH), Chất giải hấp B:

ACN/nước 95/5 (0,05% HCOOH)

Dòng 1 mL/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Gradien 1:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	99	1
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	99	1

Gradien 2:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	99	1
3,50	0,1	99,9
3,90	0,1	99,9
4,00	99	1

Phương pháp:

Phương pháp	Gradien	Cột
1	Gradien 1	Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 50x2,1 mm
2	Gradien 1	Acquity UPLC CSH C18 1,7 um 50x2,1 mm
3	Gradien 2	Kinetex UPLC C8 1,7 um 50x2,1 mm
4	Gradien 2	Acquity UPLC CSH C18 1,7 um 50x2,1 mm

Thiết bị MS: Waters ZQ (hoặc tương đương)

<u>Độ phân cực ES</u>

Mao quản (kV) 3,20

Nón (V) 25,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 0,1

<u>Độ phân cực ES-</u>

Mao quản (kV) 3,40

Nón (V) 24,00

Bộ chiết (V) 2,00

Thấu kính RF (V) 0,2

Nhiệt độ nguồn (°C) 130

Nhiệt độ cản sovat hóa (°C) 400

Dòng khí ống nón (L/giờ) 80

Dòng khí cản solvat hóa (L/giờ) 800

Khoảng khối lượng: 60 đến 1200

Thời gian quét (giây): 0,4

Phương pháp 5

Thiết bị LC-UV-MS (hệ Waters Acquity UPLC) được trang bị UV (bộ dò PDA) và phổ khối kế (Waters TQS Detector). Khoảng thu nhận UV 210 - 400 nm. Khoảng thu nhận MS 100 – 1000 amu ESI+ và ESI-

Dung môi:

A% đệm HCOONH4 0,025 M độ pH = 3

B% ACN + 0,1% HCOOH

Dòng (ml/phút) 0,5 mL/phút

Thời gian ngừng (phút) 10 phút

Nhiệt độ cột 55°C

Khoảng thu nhận UV (nm): 254

Thể tích bơm (µl): 2

Cột: Kinetex 1,7u C8 100A 100 x 2,1 mm

Gradien:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	99	1
0,5	99	1
3	70	30
6,5	50	50
7,5	20	80
8	20	80
8,1	99	1
10	99	1

Phương pháp 6

10cm_Formic_ACE 3 C18 AR_HPLC_CH3CN

Thiết lập HPLC

Dung môi: - Axetonitril (cấp độ UV xa) với 0,1% (thể tích/thể tích) axit formic

- Nước (độ tinh khiết cao thu từ bộ PureLab Ultra) với 0,1% axit formic

Cột: - Cột loại hỗn hợp ACE 3 C18-AR 100x4,6mm

Tốc độ dòng: - 1 ml/phút

Gradien:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	98	2
3	98	2
12	0	100
15,4	0	100
15,5	98	2
17	98	2

Bơm 0,2-10ul

Áp suất tối đa đặt ở 40 MPa (400 bar).

Thiết bị: Agilent 1100, Binary Pump, Agilent Sampler và bộ dò Agilent DAD

Phát hiện bằng mảng điôt: (300nm, độ rộng băng 200nm; tham chếu 450nm, độ rộng băng 100nm)

Phương pháp 7

15cm_Formic_Ascentic_HPLC_CH3CN

Thiết lập HPLC

Dung môi: - Axetonitril (cấp độ UV xa) với 0,1% (thể tích/thể tích) axit formic
- Nước (độ tinh khiết cao thu từ bộ PureLab Ultra) với 0,1% axit formic

Cột: - Supelco, Ascentis® Express C18 hoặc Hichrom Halo C18, 2,7µm C18, 150 x 4,6mm.

Tốc độ dòng: - 1 ml/phút

Gradien:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	96	4
3	96	4
9	0	100
13,6	0	100
13,7	96	4
15	96	4

Bơm 0,2-10 ul

Áp suất tối đa đặt ở 40 MPa (400 bar).

Thiết bị: Agilent 1100, Binary Pump, Agilent Sampler và bộ dò Agilent DAD

Phát hiện bằng mảng điôt: (300nm, độ rộng băng 200nm; tham chiếu 450nm, độ rộng băng 100 nm)

Phương pháp 8

10cm_ESCI_Formic_MeCN

Thiết lập HPLC

Dung môi: - Axetonitril (cấp độ UV xa) với 0,1% (thể tích/thể tích) axit formic

Nước (độ tinh khiết cao thu từ bộ PureLab Option) với 0,1% axit formic

Cột: - Phenomenex Luna 5µ C18 (2), 100 x 4,6mm. (Cột bảo vệ Plus)

Tốc độ dòng: - 2ml/phút

Gradien:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	95	5
3,5	5	95
5,5	5	95
5,6	95	5
6,5	95	5

Bơm 2-7ul (nồng độ khoảng ~ 0,2 -1mg/ml).

Phát hiện UV bằng HP hoặc Waters DAD

Khoảng ban đầu (nm) 210

Khoảng kết thúc (nm) 400

Khoảng cách (nm) 4,0

Các vết bước sóng khác thu được từ dữ liệu DAD.

Phát hiện ELS tùy ý bằng thiết bị Polymer Labs ELS-1000.

Phát hiện MS: Micromass ZQ, LC-MS bốn cực đơn hoặc Quattro Micro LC-MS-MS.

Bộ tách dòng tạo ra khoảng 300ul/phút cho phổ khối

Khoảng quét đối với dữ liệu MS (m/z)

Bắt đầu (m/z) 100

Kết thúc (m/z) 650 hoặc 1500 nếu cần

Có chuyển đổi +ve /-ve

Việc ion hóa là ESCI thông thường, tùy chọn tạo ra cả dữ liệu ESI và dữ liệu APCI từ một lần chạy.

Các điện thế và nhiệt độ ESI thường là:

Nguồn 120-150C 3,5KV mao quản 25V nón

Các điện thế và nhiệt độ APCI thường là:

Nguồn 140-160C 17uA vành 25V nón

Phương pháp 9. HPLC-AB

- HPLC với bộ dò UV-Vis hoặc DAD
- cột: Waters Symmetry C18, 3,9x150mm, 5,0µm

Chất giải hấp:

- (A) dung dịch 0,1% axit formic - nước
- (B) dung dịch 0,1% axit formic - ACN
- thể tích bơm: 3µL
- dòng: 1,0 phút

Gradien:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	95	5
3	95	5

9	83	17
15	83	17
25	20	80
27	20	80
28	95	5
30	95	5

Ngăn cột:

- nhiệt độ cột: 25˚C

- thời gian phân tích: 30 phút

Bộ dò:- bước sóng: 220 nm

Phương pháp 10. HPLC bất đối

Thiết bị:

- HPLC với bộ dò UV-Vis hoặc DAD

- cột: Chiralpak IC, 4,6mmx250mmx 5um

Chất giải hấp:

- (A)IPA + 0,1% TFA

- (B)Hexan + 0,1% TFA

Bộ lấy mẫu tự động:

- thể tích bơm: 3µL

Bơm:

- dòng: 1,0 phút

-90% B

Ngăn cột:

- nhiệt độ lò cột: 25 ˚C

- thời gian phân tích: 30 phút

Bộ dò:

- bước sóng: 220 nm

Phương pháp 11

10cm_Formic_AQ

Thiết lập UPLC

Dung môi: - B Axetonitril (cấp độ UV xa) với 0,1% (thể tích/thể tích) axit formic

A Nước (độ tinh khiết cao thu từ bộ PureLab Option) với 0,1% axit formic

Cột: - Acquity UPLC HSS C18 1,8um 100 x 2,1mm. (Cột bảo vệ Plus)

Tốc độ dòng: - 0,5 ml/phút

Gradien:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	95	5
1,2	95	5
3,5	0	100
4,9	0	100
5	95	5
6	95	5

Bơm 0,5-2ul

Phát hiện UV bằng Waters DAD

Khoảng ban đầu (nm) 210 Khoảng kết thúc (nm) 400 Độ phân giải (nm) 1,2

Phát hiện MS: Waters SQD2, UPLC-MS bốn cực đơn

Khoảng quét đối với dữ liệu MS (m/z)

Bắt đầu (m/z) 100

Kết thúc (m/z) 700 hoặc 1500 nếu cần

Có chuyển đổi +ve /-ve

Ion hóa là ESI.

Các điện thế và nhiệt độ ESI là:

Nguồn 150C 3,5KV mao quản 25V nón

Phương pháp 12

10cm_Bicarb_AQ

Thiết lập UPLC

Dung môi: - Axetonitril (cấp độ UV xa)

Nước (có độ tinh khiết cao thu từ bộ PureLab Option) với 10mM amoni bicacbonat (amoni hydro cacbonat)

Cột: - Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7um 100 x 2,1mm. (Cột bảo vệ Plus)

Tốc độ dòng: - 0,5 ml/phút

Gradien: - A: Nước/có tính bazơ B: MeCN/có tính bazơ

Thời gian	A%	B%
0,00	95	5
1,20	95	5
3,5	0	100
4,90	0	100
5,00	95	5
6,00	95	5

Bơm thông thường 0,5-2ul (nồng độ ~ 0,2 -1mg/ml).

Phát hiện UV bằng Waters DAD

Khoảng ban đầu (nm) 210

Khoảng kết thúc (nm) 400

Độ phân giải (nm) 1,2

Các vết bước sóng khác thu được từ dẽ liệu DAD.

Phát hiện MS: Waters SQD2, UPLC-MS bốn cực đơn

Bộ tách dòng tạo ra khoảng 300ul/phút cho phổ khối

Khoảng quét đối với dữ liệu MS (m/z)

Bắt đầu (m/z) 100

Kết thúc (m/z) 700 hoặc 1500 nếu cần

Có chuyển đổi +ve /-ve

Điều kiện HPLC điều chế pha đảo

Phương pháp HPLC điều chế

Waters Micromass Zq/thiết bị quản lý mẫu 2767

Bộ dò mảng điôt quang 2996;

Cột: XTerra Prep MS C18 Column (5 µm, 19 x 150 mm, Waters)

Tốc độ dòng: 20 ml/phút có phát hiện MS

Bước sóng UV: 254nm.

Pha động: Dung môi A (nước:MeCN:HCOOH 95:5:0,05); Dung môi B (nước:MeCN:HCOOH 5:95:0,05)

Gradien:

Thời gian (phút)	%A	%B
0,00	100,0	0,00
1,00	100	0,00
10,00	0,00	100,0
11,00	0,00	100,0
12,00	100,0	0,00

Khi việc điều chế các nguyên liệu ban đầu không được mô tả, thì chúng sẵn có trên thị trường, được biết trong các tài liệu chuyên ngành, hoặc dễ dàng thu được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng việc thực hiện các quy trình tiêu chuẩn.

Phương pháp sắc ký nhanh được thực hiện bằng hệ thống Isolera MPLC (do hãng Biotage sản xuất) bằng cách sử dụng cột silica gel đóng sẵn hoặc cột đảo pha (do hãng Biotage cũng cấp).

Nhiều hợp chất được mô tả trong các ví dụ dưới đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu tinh khiết về hóa học lập thể, ví dụ lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) là 95%.

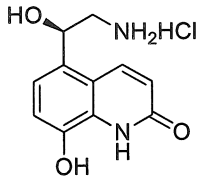
Hóa học lập thể của các hợp chất trong các ví dụ, khi được chỉ ra, được gán dựa trên giả thiết rằng cấu hình tuyệt đối ở các tâm lập thể được phân tích của các nguyên liệu ban đầu được duy trì trong các phản ứng sau đó bất kỳ.

Trong các quy trình dưới đây, sau mỗi nguyên liệu ban đầu có thể là số hợp chất. Việc tham chiếu như vậy đơn thuần để trợ giúp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nguyên liệu ban đầu không nhất thiết là nguyên liệu được điều chế từ các mẻ được tham chiếu đến.

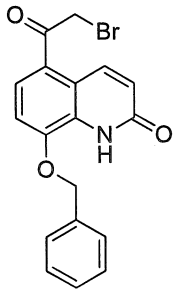
Khi đề cập đến việc sử dụng quy trình "giống" hoặc "tương tự", gai trong lĩnh

vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ rằng quy trình như vậy có thể bao gồm những cải biến nhỏ, chẳng hạn nhiệt độ phản ứng, lượng chất phản ứng/dung môi, thời gian phản ứng, điều kiện xử lý hoặc các điều kiện tinh chế bằng sắc ký.

Điều chế *(R)*-5-(2-Amino-1-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua



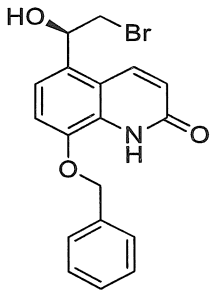
Bước 1: 8-(Benzyloxy)-5-(2-bromoaxetyl)quinolin-2(1*H*)-on



Huyền phù chứa 5-axetyl-8-(benzyloxy)quinolin-2(1*H*)-on (19,4 g, 66,4 mmol) trong THF khan (240 mL) và metanol khan (165 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa *tetra*-n-butylamoni tribromua (54,5 g, 113,0 mmol) trong THF khan (130 mL) trong vòng 1,5 giờ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm mà không đun nóng. Phần cặn được hòa tan lại trong metanol (200 mL). Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (390 mL) được bổ sung nước đá làm mát. Huyền phù thu được được lọc và chất rắn được rửa bằng nước và làm khô bằng không khí trong chân không. Chất rắn được tạo huyền phù trong DCM và metanol (1:1 thể tích/thể tích, 100 mL) trong 90 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng DCM và làm khô bằng không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18,0 g, 73%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,07 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,94-7,83 (m, 1 H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,44-7,27 (m, 4 H), 6,79-6,65 (m, 1 H), 5,53-5,39 (s, 2 H), 4,93 (s, 2 H)

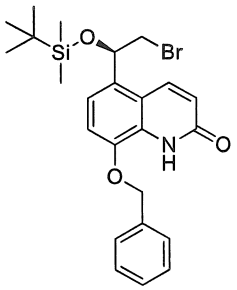
Bước 2: *(R)*-8-(Benzyloxy)-5-(2-bromo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1*H*)-on



8-(Benzyloxy)-5-(2-bromoaxetyl)quinolin-2(1*H*)-on (26,0 g, 69,9 mmol) và *(R)*-3,3-diphenyl-1-metyltetrahydro-3*H*-pyrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (21,3 g, 76,8 mmol) được tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (× 3) sau đó tạo huyền phù trong THF khan (400 mL) trong khí quyển nitơ. Huyền phù này được làm mát đến -20 °C (nhiệt độ bên ngoài) và dung dịch phức boran dimetyl sulfua (45,4 mL, 90,8 mmol, dung dịch 2,0 M trong THF) được bổ sung vào bằng bơm xilanh trong vòng 3 giờ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong một giờ trước khi ngừng phản ứng bằng metanol (25 mL). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong vòng 20 phút. Hỗn hợp này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tạo huyền phù dung dịch nước axit clohydric (500 mL, dung dịch 1 M) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau thời gian này, chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước (3 × 100 mL). Chất rắn được hòa tan một phần trong etyl axetat và đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Phần chất rắn còn lại được lấy ra bằng cách lọc nóng và dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. Chất rắn thu gom từ etyl axetat nóng lại được hòa tan một phần trong etyl axetat và đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ sau đó lọc để tạo ra dịch lọc chứa sản phẩm tinh khiết. Quy trình này được lặp lại thêm bốn lần. Các chất rắn kết hợp được kết tinh lại từ etyl axetat và ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20,0 g, 76%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,68 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 7,34-7,29 (m, 1 H), 7,23-7,19 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H); 5,25-5,19 (m, 1 H), 3,71-3,58 (m, 2 H).

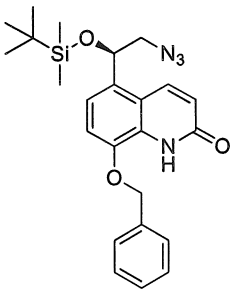
Bước 3: *(R)*-8-(Benzyloxy)-5-(2-bromo-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy) etyl)quinolin-2(1*H*)-on



2,6-Lutidin (6,9 mL, 59,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *(R)*-8-(benzyloxy)-5-(2-bromo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1*H*)-on (10,1 g, 27,0 mmol) trong DCM (100 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút sau đó *tert*-butyldimetylsilyl triflometansulfonat (13,0 mL, 56,8 mmol) được bổ sung vào từng giọt trong vòng 15 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau thời gian này, phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM (x 3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. *Iso*-hexan (500 mL) được bổ sung vào nguyên liệu thô và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được kết tinh lại từ etyl axetat và ete dầu mỏ (40: 60) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11,3 g, 85%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,19 (s, 1 H), 8,23 (dd, *J* = 9,9, 4,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 5 H), 7,17 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, *J* = 9,9, 3,7 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 4,5 Hz, 3 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,49 (dd, *J* = 10,4, 4,8 Hz, 1 H), 0,88 (t, *J* = 4,4 Hz, 9 H), 0,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 3 H), -0,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 3 H).

Bước 4: *(R)*-5-(2-Azido-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1*H*)-on

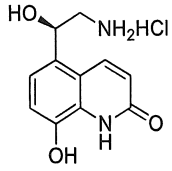


(R)-8-(Benzyloxy)-5-(2-bromo-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-quinolin-

2(1*H*)-on (10,0 g, 20,5 mmol) được hòa tan trong DMF (180 mL) và nước (20 mL). Natri iodua (3,39 g, 22,6 mmol) và natri azit (1,47 g, 22,6 mmol) lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến khi tất cả chất rắn đều nằm trong dung dịch. Dung dịch này được đun nóng ở 80°C trong 40 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat (300 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước, nước muối (x2) và phần chiết hữu cơ được làm khô (magie sulfat), lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được nghiền tinh chế bằng *iso*-hexan để tạo ra hợp chất mong muốn (8,16 g, 88%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,19 (s, 1 H), 8,18 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 7,45-7,36 (m, 5 H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,70 (dd, *J* = 9,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,19-5,13 (m, 3 H), 3,48 (dd, *J* = 12,7, 8,1 Hz, 1 H), 3,26 (dd, *J* = 12,7, 3,8 Hz, 1 H), 0,89 (s, 9 H), 0,14 (s, 3 H), -0,11 (s, 3 H).

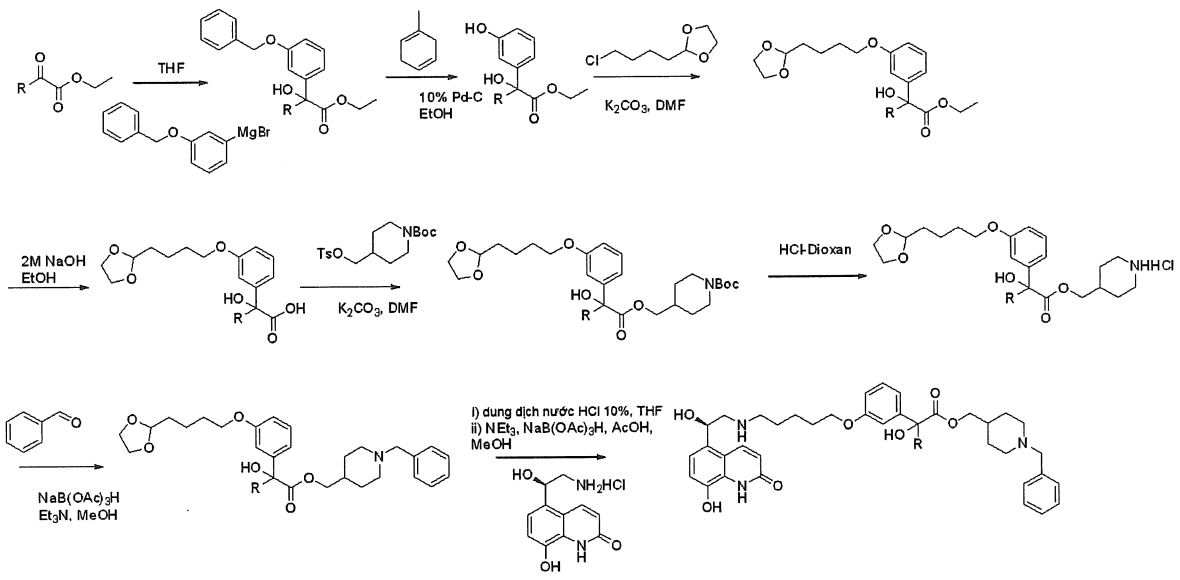
Bước 5: *(R)*-5-(2-Amino-1-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua



Dung dịch chứa *(R)*-5-(2-azido-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1*H*)-on (4,50 g, 10,0 mmol) trong etanol (50 mL) được bổ sung 10% paladi trên than (4,50 g) tiếp theo là 1-metyl-1,4-xyclohexadien (11,0 mL, 97,9 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 60 °C và sau đó khuấy ở 60 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để cho mát và lọc qua tấm xelit. Bánh lọc được rửa bằng thêm etanol và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được làm bay hơi từ *iso*-propanol (x2) và hòa tan trong *iso*-propanol (30 mL). HCl-dioxan (4M, 50 mL, 200 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Huyền phù thu được được lọc, bánh lọc được rửa bằng ete và chất rắn được làm khô trong chân không với sự có mặt của P_2O_5 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,65 g, 62%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,71 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1

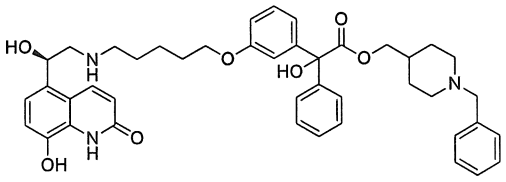
H), 6,31 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,02 (dd, J = 9,8, 6,5 Hz, 1 H), 4,58 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1 H), 2,47-2,31 (m, 2 H).



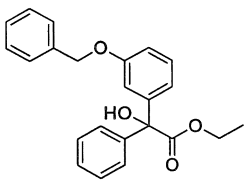
Sơ đồ chung để tổng hợp các hợp chất theo ví dụ 1 – Sơ đồ 1

Ví dụ 1

(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl-2-hydroxy-2-(3-((5-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 1)



Bước 1: etyl 2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

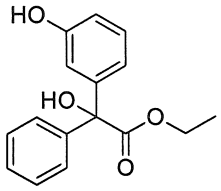


Dung dịch có khuấy chứa etyl benzoylformat (1,78 g, 10,0 mmol) trong THF (30 mL) ở -78 °C được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 3-benzyloxyphenyl magie bromua (dung dịch 1,0M trong THF, 11,0 mL, 11,0 mmol) trong vòng 20 phút. Hỗn

hợp phản ứng được để cho ấm từ từng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch nước HCl 10% và sau đó chiết bằng etyl axetat. Phần chiết trong etyl axetat được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 12:1 *iso*-hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,23 g, 62 %).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ 7,44 – 7,23 (m, 11 H), 7,13 – 7,09 (m, 1 H), 7,05 – 7,04 (m, 1 H), 6,95 – 6,92 (m, 1 H), 5,04 (s, 2H), 4,34 – 4,32 (m, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 1,28 – 1,25 (m, 3 H).

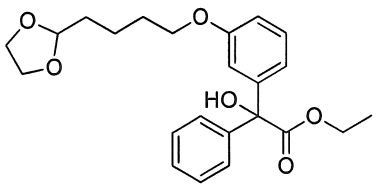
Bước 2: etyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat



10% Pd-C (2,0 g) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (2,22 g, 6,13 mmol) trong etanol (20 mL). Sau 5 phút 1-metyl-1,4-xyclohexadien (3,5 mL, 31,1 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng cẩn thận đun nóng đến 70 °C [Cẩn trọng – khí thoát ra rất mạnh]. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ này trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng được để cho mát. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng thêm etanol. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 4:1 *iso*-hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,20 g, 72 %).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,36 – 7,29 (m, 3 H), 7,22 – 7,19 (m, 1 H), 7,02 – 6,99 (m, 1 H), 6,93 - 6,92 (m, 1 H), 6,80 – 6,78 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,35 – 4,27 (m, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 1,30 – 1,26 (m, 3 H).

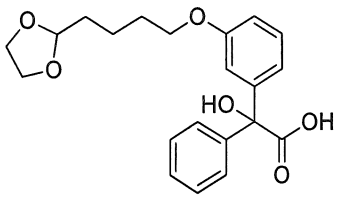
Bước 3: etyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Dung dịch có khuấy chứa etyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat (1,19 g, 4,38 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,907 g, 6,57 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó bổ sung 2-(4-clobutyl)-1,3-dioxolan (0,78 mL, 5,25 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80 °C trong 42 giờ. Dung dịch nước kali hydro sulfat 10% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 4:1 *iso*-hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,07 g, 61 %).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,34 – 7,31 (m, 3 H), 7,25 – 7,21 (m, 1 H), 7,02 – 6,98 (m, 2 H), 6,85 – 6,82 (m, 1 H), 4,88 – 4,86 (m, 1 H), 4,35 – 4,30 (m, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 3,97 – 3,83 (m, 6 H), 1,83 – 1,71 (m, 4 H), 1,61 – 1,59 (m, 2H), 1,28 – 1,22 (m, 3H).

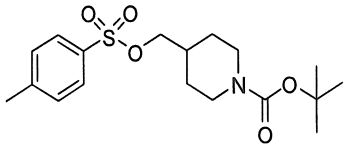
Bước 4: axit 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Dung dịch có khuấy chứa etyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (1,06 g, 2,65 mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch nước kali hydro sulfat 10% và chiết bằng DCM (x2) và etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,09 g, >100%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,34 – 7,31 (m, 3 H), 7,25 – 7,21 (m, 1 H), 7,02 – 6,98 (m, 2 H), 6,85 – 6,82 (m, 1 H), 4,88 – 4,86 (m, 1H), 4,10 – 3,83 (m, 6H), 1,83 – 1,71 (m, 4 H), 1,61 – 1,55 (m, 2H).

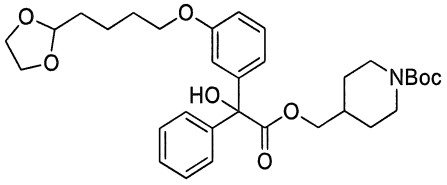
Bước 5: *tert*-Butyl 4-(tosyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch có khuấy chứa *tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (5,0 g, 23,2 mmol) trong pyridin khan (18,5 mL) ở 0 ^{0}C trong nitơ được bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (4,87 g, 25,55 mmol) theo một phần. Phản ứng được khuấy ở 0 ^{0}C trong 100 phút trước khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat (x3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 1M (x2), nước muối, làm khô (magie sulfat), lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (7,87 g, 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,85 (d, J=6,5 Hz, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,16 - 1,04 (m, 2H).

Bước 6: *tert*-Butyl 4-((2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

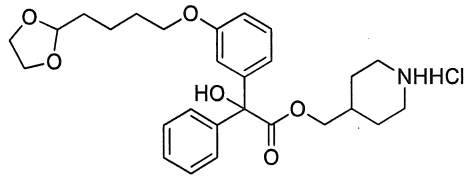


Dung dịch có khuấy chứa axit 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (1,0 g, 2,69 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,558 g, 4,04 mmol). Sau 10 phút *tert*-butyl 4-(tosyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat (1,29 g, 3,50 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối (hai lần). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch

lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 4:1 *iso*-hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,42 g, 93 %).

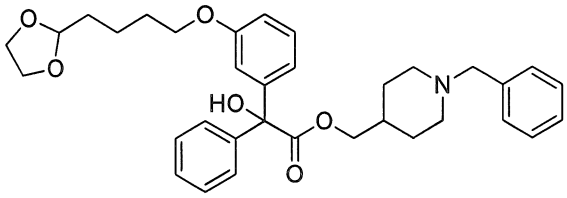
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,34 – 7,31 (m, 3 H), 7,25 – 7,21 (m, 1 H), 7,02 – 6,98 (m, 2 H), 6,85 – 6,82 (m, 1 H), 4,88 – 4,86 (m, 1 H), 4,19 – 3,83 (m, 11H), 2,60 (m, 2H), 1,88 – 1,71 (m , 4H), 1,61 – 1,58 (m, 3H), 1,54 - 1,46 (m, 11H), 1,26 -1,24 (m, 2H).

Bước 7: Piperidin-4-ylmetyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat hydroclorua



Dung dịch chứa HCl trong dioxan (4M, 10 mL) được bổ sung vào *tert*-butyl 4-((2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl) piperidin-1-carboxylat (1,40 g, 2,46 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn dược sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 8: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl) butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Dung dịch có khuấy chứa piperidin-4-ylmetyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat hydroclorua trong axetonitril (15 mL) được bổ sung trietylamin (0,683 mL, 4,91 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Benzaldehyt (0,325 mL, 3,20 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy thêm 30 phút nữa. Hỗn hợp này được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (1,04 g, 4,91 mmol) tiếp theo là axit axetic (0,562 mL, 9,82 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng

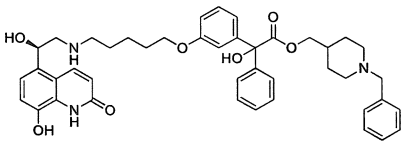
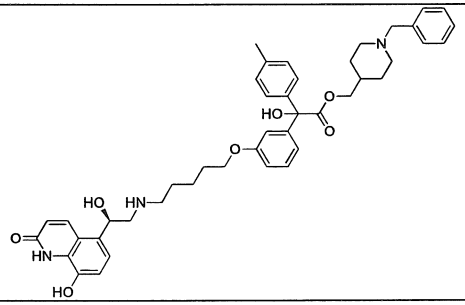
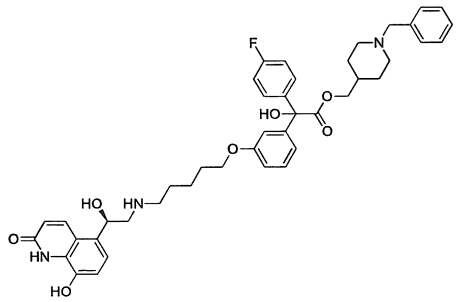
được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat 10% và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% DCM đến DCM/metanol 25:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,804 g, 58 %).

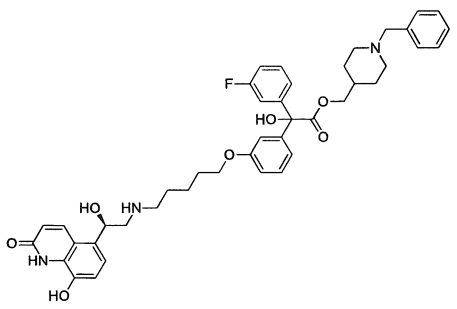
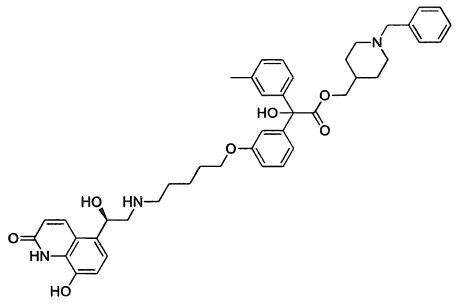
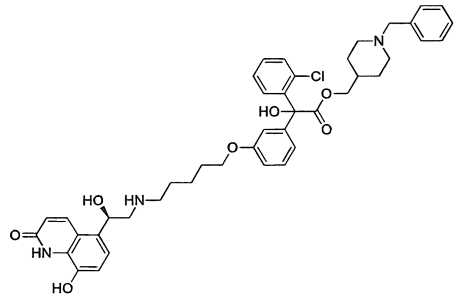
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 9H), 7,00 – 6,94 (m, 2H), 6,83 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,80 (m, 6H), 3,45 (s, 2H), 2,81 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,92 – 1,66 (m, 6H), 1,70 – 1,46 (m, 3H), 1,28 – 1,13 (m, 2H).

Bước 9: (hợp chất 1)

Dung dịch có khuấy chứa (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (0,390 g, 0,70 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung dung dịch nước axit clohydric 10% (8 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước kali cacbonat 10% và sau đó chiết bằng etyl axetat (hai lần). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (3 mL) và bổ sung (10 phút) vào hỗn hợp có khuấy trước chứa *(R)*-5-(2-amino-1-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (0,193 g, 0,60 mmol, độ tinh khiết 80%) và trietylamin (0,167 mL, 1,20 mmol) trong metanol (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,254 g, 1,20 mmol) sau đó là axit axetic (0,137 mL, 2,39 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng *iso*-butanol và rửa bằng nước. Pha nước được chiết bằng thêm *iso*-butanol. Các phần chiết trong *iso*-butanol kết hợp được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1).

Các hợp chất sau đây được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 với etyl benzoylformat được thế tương ứng có bán trên thị trường thay cho etyl benzoylformat ở bước 1. Nếu etyl benzoylformat được thế cần thiết không có sẵn, hợp chất này có thể được điều chế theo sơ đồ 2 và quy trình 1 bằng các sử dụng chất phản ứng Grignard thích hợp.

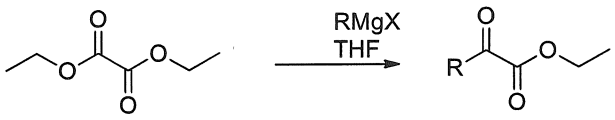
	Thời gian lưu R_t (phút)	Công thức cấu tạo	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
1	8,46		6	(DMSO-d_6/D_2O); δ 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,45 (s, 5 H); 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 6 H); 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,86-6,79 (m, 3 H); 6,60 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,31-5,24 (m, 1 H); 4,20 (s, 3 H); 4,05-3,71 (m, 4 H); 3,32-3,24 (m, 2 H); 3,07 (s, 2 H); 2,96 (s, 2 H); 2,87 (s, 2 H); 1,85 (s, 1 H); 1,76-1,61 (m, 5 H); 1,45-1,27 (m, 3 H)	TFA
2	7,29		7	(DMSO-d_6); δ 8,31 (s, 2H), 8,19 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 9H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 3H), 6,53 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,20 (dd, J=4,5, 8,2 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,89 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,83 (dd, J=9,5, 11,8 Hz, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,60 - 1,37 (m, 7H), 1,17 - 1,04 (m, 2H).	Format
3	7,23		7	(DMSO-d_6); δ 10,54 - 10,49 (m, 2H), 8,60 - 8,59 (m, 2H), 7,48 (s, 5H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 3H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 3H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,33-6,01 (s, 1H), 5,32 (dd, J=2,2, 9,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 4,01 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,91 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,34 (d, J=14,1 Hz, 2H), 3,12 - 2,86 (m, 6H), 1,85 - 1,83 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 6H), 1,48 - 1,30 (m, 4H).	TFA

4	7,23		7	(DMSO-d_6); δ 10,52 (s, 2H), 9,49 - 9,49 (m, 1H), 8,60 - 8,59 (m, 2H), 8,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 6H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,26 (dd, J=7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 4H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 4H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,14 - 6,14 (m, 1H), 5,30 (dd, J=2,2, 9,7 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 3H), 4,02 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,91 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 3,34 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,10 - 2,86 (m, 5H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 5H), 1,48 - 1,30 (m, 4H).	TFA
5	7,28		7	(DMSO-d_6); δ 10,52 - 10,46 (2H, m), 9,49 - 9,36 (1H, m), 8,57 - 8,56 (2H, m), 8,16 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,48 (5H, s), 7,26 - 7,19 (2H, m), 7,15 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,09 (2H, dd, J=8,3, 8,3 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,89 - 6,83 (3H, m), 6,58 (2H, dd, J=1,9, 9,9 Hz), 6,17 - 6,16 (1H, m), 5,31 (1H, d, J=8,9 Hz), 4,26 (2H, d, J=4,9 Hz), 4,01 (2H, d, J=6,4 Hz), 3,91 (2H, dd, J=6,3, 6,3 Hz), 3,34 (2H, d, J=11,5 Hz), 3,11 - 2,86 (6H, m), 2,27 (3H, s), 1,84 (1H, d, J=3,1 Hz), 1,76 - 1,64 (6H, m), 1,48 - 1,34 (4H, m);	TFA
6	8,12		7	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 5H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,41 (t, J=6,9 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,12 - 4,02 (m, 4H), 3,50 - 3,44 (m, 2H), 3,25 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,12 (t, J=9,1 Hz, 2H), 2,97 (t, J=12,2 Hz, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 6H), 1,63 (t, J=17,3 Hz, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 2H).	TFA

7	8,15		7	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 5H), 7,32 - 7,19 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 3H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,43 - 5,38 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,10 (d, J=6,5 Hz, 2H), 4,01 (dd, J=6,1, 6,1 Hz, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,25 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 2,97 (dd, J=10,8, 13,1 Hz, 2H), 2,29 -2,21 (m, 4H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 5H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 2H).	TFA
8	7,36		7	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 5H), 7,33 - 7,23 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 6,99 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,41 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 2H), 4,09 (d, J=6,5 Hz, 2H), 4,00 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,25 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 2,96 (t, J=12,7 Hz, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 6H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,49 - 1,24 (m, 2H), 1,08 (t, J=8,2 Hz, 3H).	TFA
9	7,15		7	(DMSO-d$_6$); δ 10,49 (d, J=10,4 Hz, 2H), 9,52 - 9,52 (m, 1H), 8,59 - 8,58 (m, 2H), 8,17 (d, 9,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 6H), 7,25 (dd, J=7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 4H), 6,86 (dd, J=2,2, 8,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=1,6, 9,9 Hz, 1H), 6,17 - 6,17 (m, 1H), 5,30 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J=4,9 Hz, 2H), 4,01 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,91 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 3,10 - 2,86 (m, 6H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 4H).	TFA

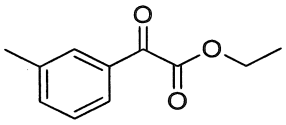
10	7,36		7	(DMSO-d_6, 90 °C); δ 8,15 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 5H), 7,20 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=8,2, 8,2 Hz, 3H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 1H), 6,54 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=4,4, 8,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,95 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 4H), 3,58 – 3,19 (m, 5H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 3,02 (dd, J=7,7, 7,7 Hz, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,13 (dd, J=10,9, 10,9 Hz, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 6H), 1,58 (d, J=9,3 Hz, 2H), 1,52 - 1,33 (m, 6H), 1,23 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,14 - 0,98 (m, 4H).	TFA
11	7,35		7	(DMSO-d_6); δ 10,52 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,15 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,24 (dd, J=7,4, 7,4 Hz, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 7,10 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 3H), 6,61 - 6,56 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,17 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,30 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 4,01 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 3,16 – 2,81 (m, 9H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 6H), 1,47 - 1,30 (m, 4H), 1,13 (dd, J=7,5, 7,5 Hz, 3H).	TFA

Sơ đồ 2



Quy trình 1

Điều chế etyl 3-metylbenzoylformat

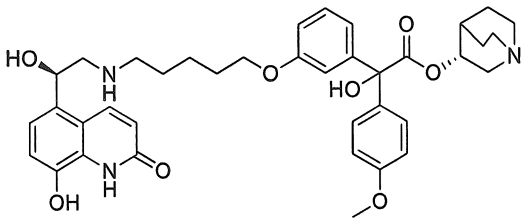


Dung dịch có khuấy chứa dietyl oxalat (5 g, 32,2 mmol) trong THF (100 mL) được làm mát đến -78 °C và sau đó dung dịch chứa 3-metylphenyl magie bromua (0,5M trong THF, 75 mL, 37,5 mmol) được bổ sung vào từng giọt trong vòng 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở -78 °C trong 30 phút và sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó làm mát đến 0 °C. Dung dịch nước axit clohydric 10% được bổ sung vào tiếp theo là etyl axetat. Hỗn hợp này được khuấy mãnh liệt trong 30 phút và pha hữu cơ được lấy ra. Pha nước được chiết bằng thêm etyl axetat và các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng magie sulfat khan. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến *iso*-hexan/etyl axetat 5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,0 g, 49 %).

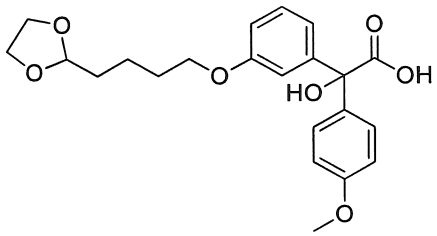
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ 7,81 -7,79 (m, 2H), 7,48 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,42 (m, 3H).

Ví dụ 2

(R)-Quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((*(R)*-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(4-metoxyphenyl)axetat (hợp chất 12)



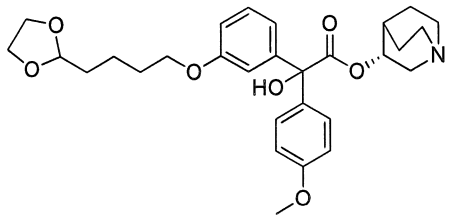
Bước 1: axit 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-(4-metoxyphenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 các bước từ 1 đến 4 với etyl 4-metoxybenzoylformat thay cho etyl benzoylformat ở bước 1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,34 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,16 (dd, J=8,2, 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,82 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 4,78 (dd, J=4,7, 4,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 9H), 1,75 - 1,57 (m, 4H), 1,51 - 1,44 (m, 2H).

Bước 2: *(R)*-Quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-(4-metoxyphenyl)axetat



Dung dịch chứa axit 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-(4-metoxyphenyl)axetic (0,200 g, 0,50 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung cacbonyldiimidazol (0,105 g, 0,65 mmol) và hỗn hợp phản ứng đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để cho mát đến nhiệt độ trong phòng và (*R*)-quinuclidinol (0,215 g, 1,69 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri cacbonat 10% và nước muối, và làm khô bằng magie sulfat khan. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện

áp suất giảm và nguyên liệu thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

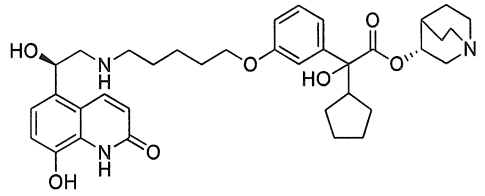
Bước 3: (hợp chất 12)

Hợp chất nêu ở đề mục (12) được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 Bước 9.

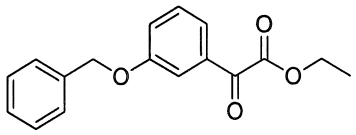
N	Thời gian lưu R_t (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
12	6,96	7	(MeOD); δ 8,53 (s, 2H), 8,38 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 4H), 7,06 - 6,99 (m, 3H), 6,97 - 6,89 (m, 3H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 5,40 (t, J=9,7 Hz, 1H), 5,13 - 5,11 (m, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 3,23 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,10 (t, J=9,7 Hz, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 3H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,19 (d, J=1,6 Hz, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 6H), 1,65 - 1,52 (m, 4H).	Format

Ví dụ 3

(R)-Quinuclidin-3-yl 2-xyclopentyl-2-hydroxy-2-(3-((5-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)-phenyl)axetat (hợp chất 12A)



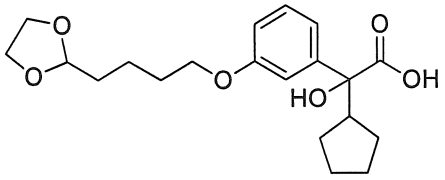
Bước 1: etyl 2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-oxoaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả quy trình 1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,49 - 7,39 (m, 5H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,42 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,33 (dd, J=7,2, 7,2 Hz, 3H).

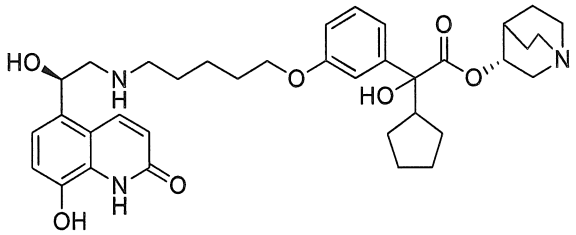
Bước 2: axit 2-(3-(4-(1,3-Dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-xyclopentyl-2-hydroxyaxetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 các bước 1 đến 4 với etyl 2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-oxoaxetat và xyclopentyl magie bromua lần lượt thay cho etyl benzoylformat và 3-benzyloxyphenyl magie bromua ở bước 1.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 7,34 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,16 (dd, J=8,2, 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,2 Hz, 2H), 6,82 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 4,78 (dd, J=4,7, 4,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 9H), 1,75 - 1,57 (m, 4H), 1,51 - 1,44 (m, 2H).

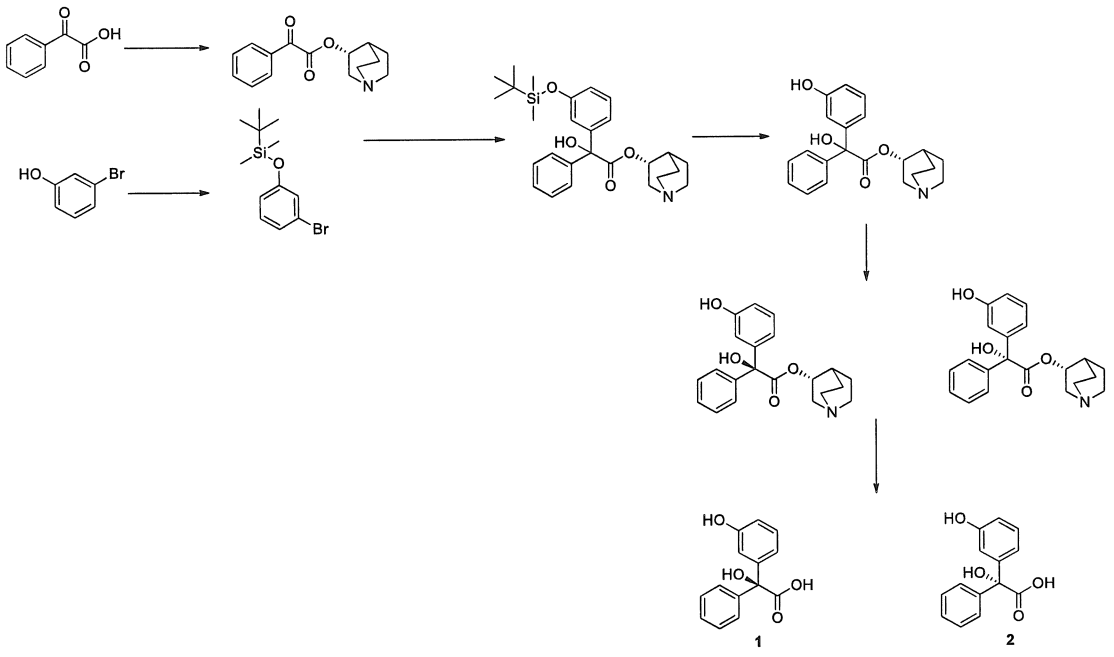
Bước 3: *(R)*-Quinuclidin-3-yl 2-xyclopentyl-2-hydroxy-2-(3-((5-(((*(R)*-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat (hợp chất 12A)



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 2 bước 2 và 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12A).

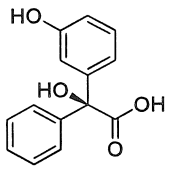
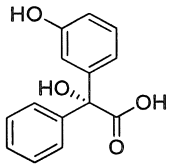
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
12A	7,05	6	(MeOD) δ 8,39 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 4H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 6,70 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 (t, J=6,7 Hz, 1H), 5,14 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,04 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 3,37 – 3,20 (m, 6H), 3,18 -3,10 (m, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,94 – 1,80 (m, 6H), 1,72 - 1,62 (m, 8H), 1,58 – 1,47 (m,1H), 1,43 - 1,33 (m, 2H)	TFA

Sơ đồ chung để điều chế hợp chất trung gian 1 và 2 tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh – Sơ đồ 3

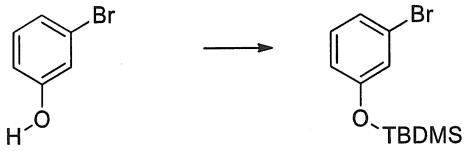


Quy trình 2

Điều chế axit *(S)*-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic và axit *(R)*-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic

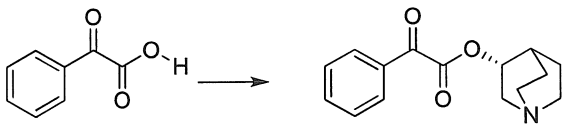
Bước 1: (3-Bromophenoxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan



Dung dịch chứa 3-bromophenol (100,00 g, 580 mmol) và imidazol (78,70 g, 1,16 mmol) trong DCM (1,2 L) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được làm mát (bể nước đá/NaCl) chứa *tert*-butyldimetylsilyl clorua (95,83 g, 630 mmol) trong DCM (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, nước muối và pha hữu cơ được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến *iso*-hexan/etyl axetat 5:1) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (163,7 g, 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 – 7,10 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 2,2, 1,4, 0,8 Hz, 1H), 6,81 – 6,76 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

Bước 2: *(R)*-Quinuclidin-3-yl 2-oxo-2-phenylaxetat

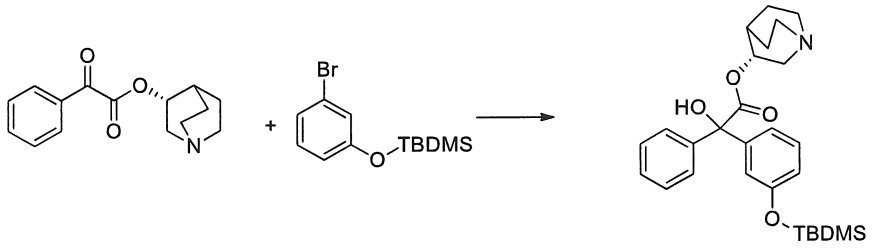


Axit benzoylformic (50,00 g, 0,33 mol) được hòa tan trong cloroform (400 mL) và oxalyl clorua (40,02 mL, 0,47 mol) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng khuấy trong 1 giờ và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong cloroform (305 mL) và làm mát đến 0 °C, dung dịch chứa 3-*(R)*-quinuclidinol (50,83 g, 0,40 mmol) trong cloroform (200 mL) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ

trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0 °C và ngừng phản ứng bằng dung dịch nước kali cacbonat 10%. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước (2x), nước muối (3x) và làm khô trên magie sulfat khan. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (77,2 g, 89%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 – 7,95 (m, 2H), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 14,7, 8,2 Hz, 1H), 2,79 – 2,58 (m, 5H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,72 – 1,53 (m, 3H), 1,42 – 1,33 (m, 1H).

Bước 3: *(R)*-Quinuclidin-3-yl 2-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Phoi tiện magie (8,58 g, 0,36 mol, 1,5 dương lượng) và iot (xúc tác) được tạo huyền phù trong THF khan (460 mL) trong argon và dung dịch chứa (3-bromophenoxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan (88,01g, 0,306 mol, 1,2 đương lượng) trong THF khan (175 mL) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung từng giọt qua bơm xi lanh vào dung dịch chứa *(R)*-quinuclidin-3-yl 2-oxo-2-phenylaxetat (66,2 g, 0,26 mol, 1 đương lượng) trong THF khan (660 mL) ở -75 °C trong vòng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0 °C và ngừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (500 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% DCM đến DCM / metanol 20:1) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (66,2 g, 78,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 – 7,28 (m, 5H), 7,25 – 7,20 (m, 1H),

7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 3H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,59 – 1,42 (m, 2H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,21 – 1,12 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 9H), 0,12 (d, J = 1,0 Hz, 6H).

Bước 4: *(R)*-Quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat



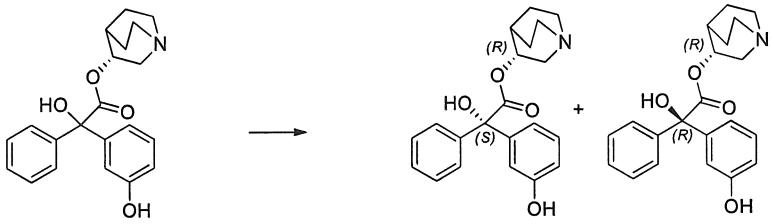
(R)-Quinuclidin-3-yl 2-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (93,72 g, 200 mmol) được hòa tan trong THF (937 mL) và TBAF*3H2O (69,54 g, 11,5 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. THF được làm bay hơi và sản phẩm thô thu được được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng 0,5M axit clohydric (3 x 350 mL). Các lớp nước kết hợp được trung hòa bằng natri hydro cacbonat (đến độ pH = 8). Chất kết tủa thu được được lọc để tạo ra 26,05 g HPLC 100% (51,9:48,1). Lớp nước (dịch lọc) được rửa bằng etyl axetat (3 x 1 L) và các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc để tạo ra sản phẩm mong muốn (38,64 g, hiệu suất 55,6, tỷ lệ 75:25).

Phương pháp 10. HPLC bất đối

Chất đồng phân không đối quang đầu tiên, thời gian lưu 12,18 phút

Chất đồng phân không đối quang thứ hai, thời gian lưu 12,87 phút

Bước 5: *(S,R)*- và *(R,R)*-Quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat



(R)-Quinuclidin-3-yl 2-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (26 g, tỷ lệ 1:1) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (25 g

SiO_2/1 g sản phẩm thô, chất giải hấp: DCM; Axeton; TEA; 7:2,5:0,5) tạo ra

i) *(S)-(R)*-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat (7,00 g, de=99,2%).

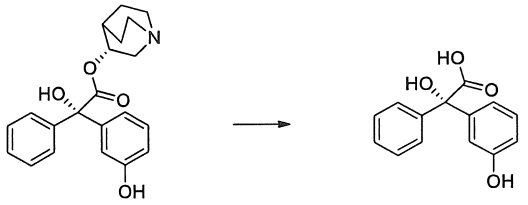
Phương pháp 9 HPLC-AB: t_R 12,1 phút.

ii) *(R)-(R)*-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat (1,7 g, de=95%).

Phương pháp 9 HPLC-AB: t_R 12,5 phút.

Cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể chưa biết được gán bằng phương pháp nhiễu xạ tia X tinh thể đơn.

Bước 6: axit *(S)*-2-Hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic

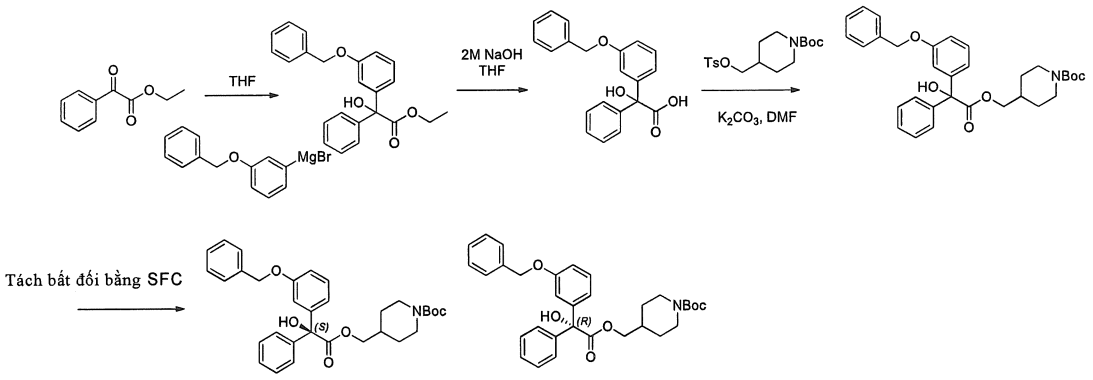


Dung dịch chứa *(S)-(R)*-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat (28,24 g, 79,91 mmol) trong metanol (282,40 mL, 10 thể tích) ở 0°C, được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu và khuấy trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng điều chỉnh đến độ pH=8 bằng axit clohydric 1M và rửa bằng etyl axetat (2 x 100 mL). Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric 1M đến độ pH = 4-5 và chiết bằng etyl axetat (3 x 250 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp làm khô (magie sulfat), cô đặc và sau đó làm khô trong chân không trong 3 ngày ở 35°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17,58 g, hiệu suất 90%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (bs, 1H), 9,33 (bs, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 5H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,84 – 6,78 (m, 2H), 6,69 – 6,64 (m, 1H).

Phương pháp 10 HPLC bất đối: t_R 12,95 phút,

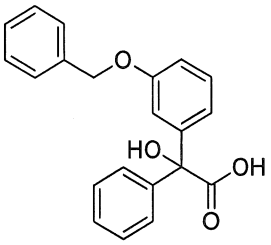
Sơ đồ chung để điều chế hợp chất trung gian 3 và 4 tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh – Sơ đồ 4



Quy trình 3

Điều chế *(S)-tert*-butyl 4-((2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat và *(R)-tert*-butyl 4-((2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

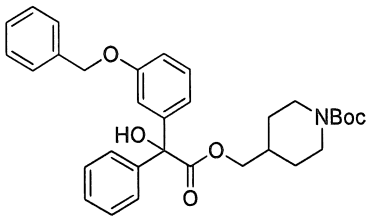
Bước 1: axit 2-(3-(Benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Dung dịch có khuấy chứa etyl 2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (như được mô tả trong ví dụ 1, bước 1) (20,3 g, 56,1 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Độ pH được điều chỉnh đến 1 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M và sau đó chiết bằng etyl axetat (x2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (18,4 g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,45 - 7,23 (m, 11H), 7,02 (dd, J=2,1, 2,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,34 (s, 1H).

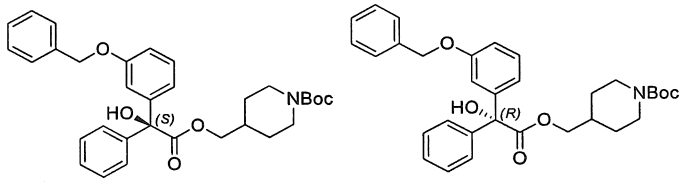
Bước 2: *tert*-Butyl 4-((2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy) metyl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch có khuấy chứa axit 2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (10,1 g, 30,2 mmol) trong DMF (100 mL) được bổ sung kali cacbonat (5,0 g, 36,2 mmol). Sau 10 phút *tert*-butyl 4-(tosyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat (như được mô tả trong ví dụ 1, bước 5) (11,1 g, 30,2 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 4:1 *iso*-hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,51 g, 59 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,42 - 7,24 (m, 11H), 7,08 (dd, J=2,1, 2,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 4H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,50 – 1,40 (m, 11H), 1,09 - 0,89 (m, 2H).

Bước 3: *(S)-tert*-Butyl 4-((2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat và *(R)-tert*-butyl 4-((2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat



tert-Butyl 4-((2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl) piperidin-1-carboxylat được tách bằng phương pháp SFC bất đối.

Phương pháp SFC:

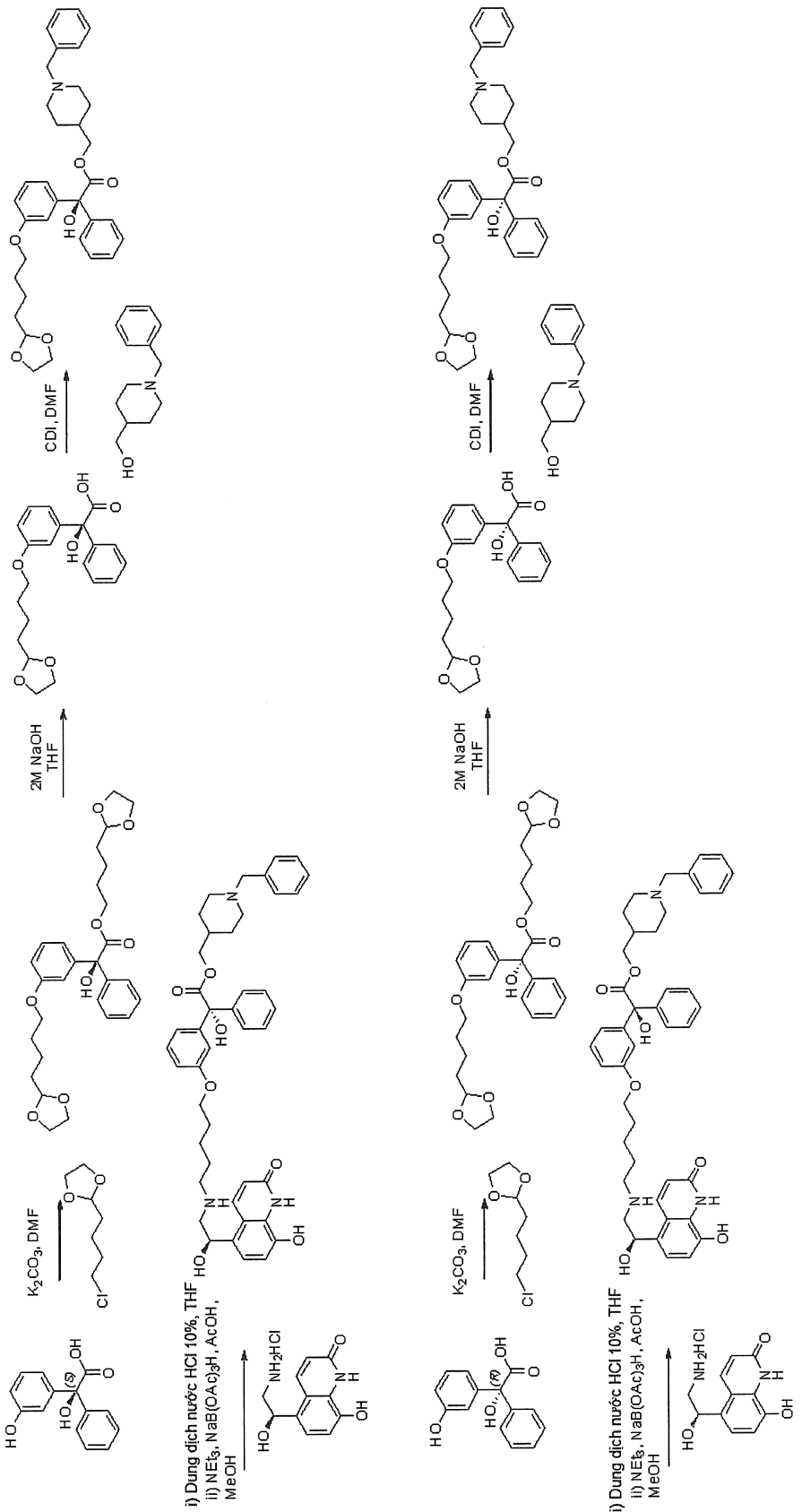
Thiết bị: Waters Prep 100

Cột: YMC Amyloza-C

Chất rửa giải: rượu *iso*-propylic / CO_2 30 / 70 ở tốc độ dòng 100 ml/phút, 12 MPa (120 bar) và 40°C.

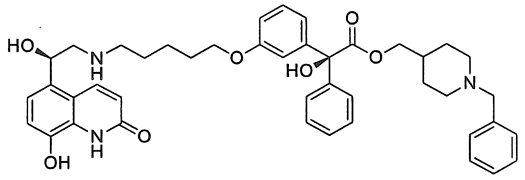
Sơ đồ chung để điều chế các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh theo ví dụ 4

Sơ đồ 5

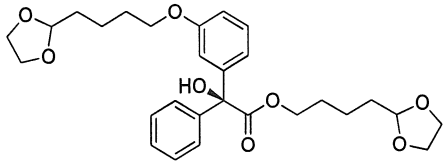


Ví dụ 4

(S)-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 13)



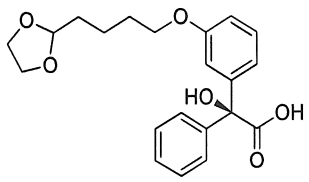
Bước 1: *(S)*-4-(1,3-Dioxolan-2-yl)butyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl) butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Dung dịch có khuấy chứa axit *(S)*-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic (1,90 g, 7,78 mmol) trong DMF (30 mL) được bổ sung kali cacbonat (3,22 g, 23,3 mmol). Hỗn hợp này được bổ sung 2-(4-clobutyl)-1,3-dioxolan (2,89 mL, 19,45 mmol) và hỗn hợp phản ứng đun nóng ở 85 °C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 1:1 *iso*-hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,8 g, 72 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,33 (d, J=4,1 Hz, 6H), 6,89 - 6,85 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,78 (dd, J=4,8, 4,8 Hz, 1H), 4,69 (dd, J=4,8, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J=6,4, 6,4 Hz, 2H), 3,93 - 3,71 (m, 10H), 1,74 - 1,44 (m, 10H), 1,32 - 1,16 (m, 2H).

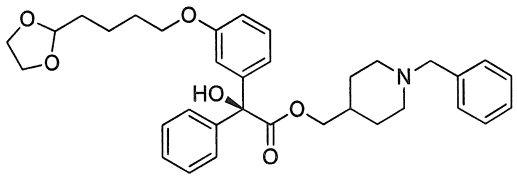
Bước 2: axit *(S)*-2-(3-(4-(1,3-Dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Dung dịch có khuấy chứa *(S)*-4-(1,3-dioxolan-2-yl)butyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (2,8 g, 5,59 mmol) trong THF (25 mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn chứa nước được rửa bằng ete và độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 5 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 1:1 *iso*-hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,46 g, 70 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,45 - 7,25 (m, 6H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 4,83 (dd, J=4,8, 4,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 6H), 1,81 - 1,62 (m, 4H), 1,57 - 1,49 (m, 2H).

Bước 3: *(S)*-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl) butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Dung dịch có khuấy chứa axit *(S)*-2-(3-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (0,119 g, 0,32 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung cacbonyl diimidazol (0,078 g, 0,48 mmol) và hỗn hợp này được đun nóng ở 50 °C trong 30 phút. Dung dịch chứa N-benzyl piperidin-4-metanol (0,098 g, 0,32 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 50 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước

muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột đảo pha để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,075 g, 38 %).

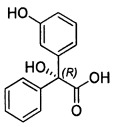
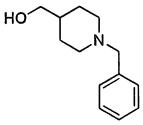
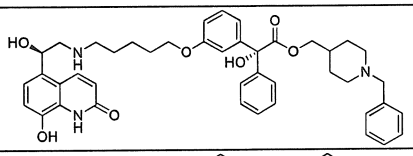
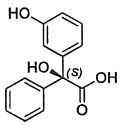
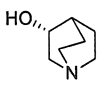
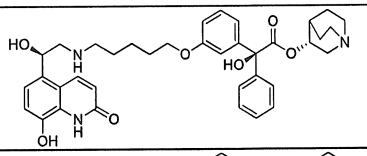
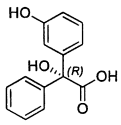
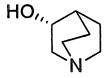
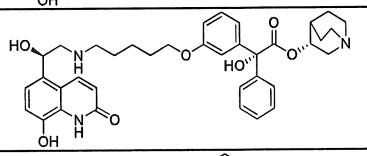
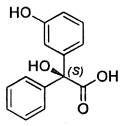
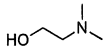
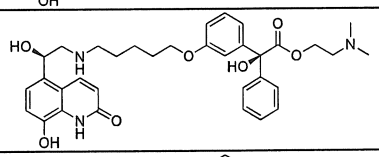
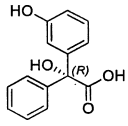
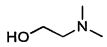
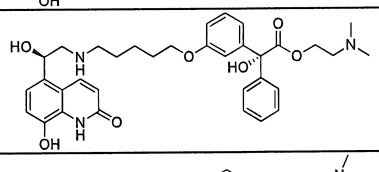
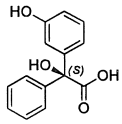
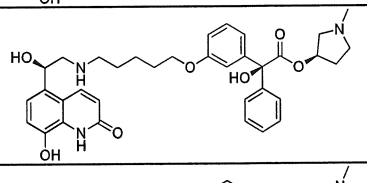
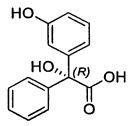
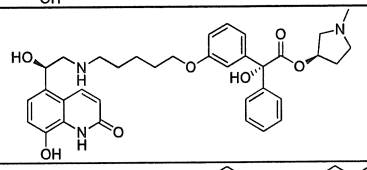
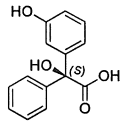
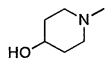
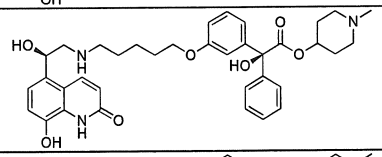
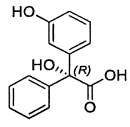
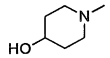
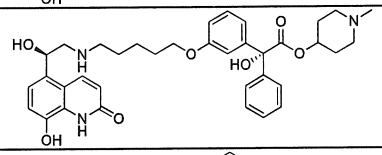
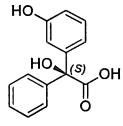
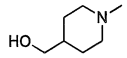
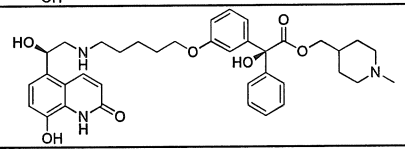
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$,); δ 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 9H), 7,00 – 6,94 (m, 2H), 6,83 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,80 (m, 6H), 3,45 (s, 2H), 2,81 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,92 – 1,66 (m, 6H), 1,70 – 1,46 (m, 3H), 1,28 – 1,13 (m, 2H).

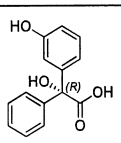
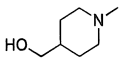
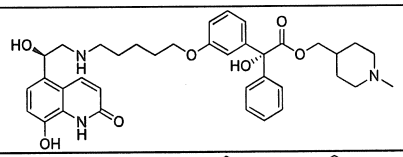
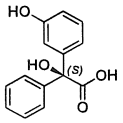
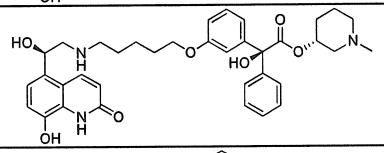
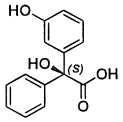
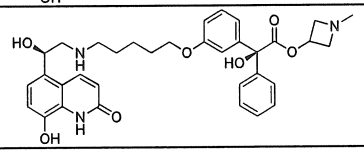
Bước 4: (hợp chất 13)

Hợp chất nêu ở đề mục (13) được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 bước 9

N	Thời gian lưu R_t (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
113	2,32	8	(DMSO-d6, 90°C); δ 8,15 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,35 - 7,31 (m, 5H), 7,24 (dd, J=7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 3H), 6,63 - 6,57 (m, 2H), 5,30 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 3H), 4,01 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,90 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 3,34 (d, J=11,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 5H), 2,90 (d, J=12,4 Hz, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 5H), 1,47 - 1,30 (m, 4H).	TFA

Các hợp chất sau đây được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 4 với chất đồng phân lập thể tương ứng *(R)* hoặc *(S)* của axit 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic được sử dụng ở bước 1 và amin cần thiết có bán trên thị trường thay cho N-benzyl piperidin-4-metanol ở bước 3.

Hợp chất số	Chất đồng phân lập thể tương ứng	Amin	Công thức cấu tạo
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			

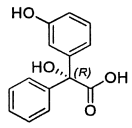
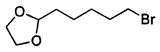
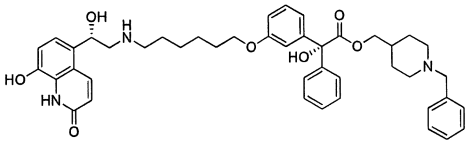
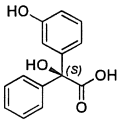
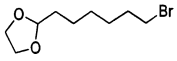
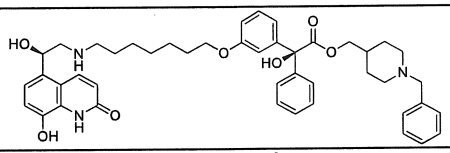
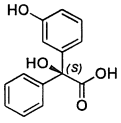
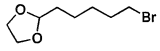
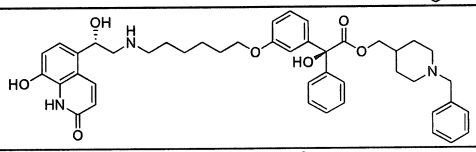
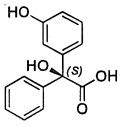
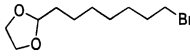
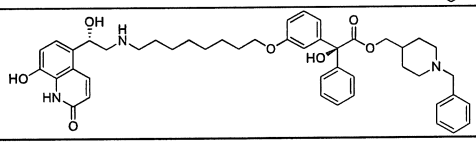
24			
25			
26			

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
14	7,19	7	(DMSO-d_6); δ 10,54 (d, J=15,7 Hz, 2H), 9,44 (s, 1H), 8,61 - 8,60 (m, 2H), 8,20 (d, J=11,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 5H), 7,40 - 7,36 (m, 6H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 3H), 6,69 - 6,62 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,37 - 5,34 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 3H), 4,06 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,95 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 3,38 (d, J=10,9 Hz, 2H), 3,16 - 2,90 (m, 5H), 1,93 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 6H), 1,53 - 1,34 (m, 4H)	TFA
15	6,94	7	(DMSO-d_6); δ 10,54 (d, J=15,9 Hz, 2H), 9,66 (s, 1H), 8,60 - 8,60 (m, 2H), 8,21 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J=4,5 Hz, 4H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (dd, J=1,9, 10,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,21 - 5,19 (m, 1H), 3,97 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,28 - 2,98 (m, 9H), 2,27 (d, J=2,5 Hz, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 6H), 1,53 - 1,44 (m, 2H)	TFA
16	6,95	7	(DMSO-d_6); δ 10,54 (d, J=12,9 Hz, 2H), 9,74 - 9,71 (m, 1H), 8,61 - 8,60 (m, 2H), 8,21 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 6H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=8,1, 14,9 Hz, 2H), 6,95 - 6,91 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (dd, J=1,9, 10,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,35 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,23 -	TFA

			5,18 (m, 1H), 3,97 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,74 (td, J=5,2, 17,9 Hz, 1H), 3,27 - 2,98 (m, 9H), 2,27 (d, J=3,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 6H), 1,53 - 1,43 (m, 2H)	
17	2,14	8	(DMSO-d_6); δ 10,50 (d, J=18,1 Hz, 2H), 9,59 (s, 1H), 8,56 - 8,56 (m, 2H), 8,15 (d, J=10,7 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,59 (dd, J=2,1, 9,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J=3,4 Hz, 1H), 5,31 - 5,28 (m, 1H), 4,47 (dd, J=5,0, 5,0 Hz, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 6H), 2,69 (s, 6H), 1,74 - 1,64 (m, 4H), 1,48 - 1,40 (m, 2H).	TFA
18	6,89	7	(DMSO-d_6); δ 10,49 (d, J=14,1 Hz, 2H), 9,62 (s, 1H), 8,57 - 8,56 (m, 2H), 8,15 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J=4,3 Hz, 4H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (dd, J=1,8, 9,9 Hz, 1H), 6,17 - 6,16 (m, 1H), 5,30 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=5,1, 5,1 Hz, 2H), 3,91 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 1,75 - 1,64 (m, 4H), 1,48 - 1,40 (m, 2H).	TFA
19	6,90	7	(DMSO-d_6); δ 10,54 (d, J=13,9 Hz, 2H), 10,17 (s, 1H), 8,62 - 8,60 (m, 2H), 8,20 (d, J=11,5 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 6H), 7,20 (d, J=10,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,64 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,50 (d, J=16,6 Hz, 1H), 5,36 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,18 - 3,01 (m, 4H), 2,95 - 2,72 (m, 3H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 2H).	TFA
20	6,90	7	(DMSO-d_6); δ 10,49 (d, J=13,2 Hz, 2H), 10,15 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,15 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J=3,3 Hz, 4H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,88 (d, J=7,5 Hz, 2H), 6,59 (dd, J=1,8, 9,8 Hz, 2H), 6,17 - 6,17 (m, 1H), 5,44 (d, J=22,5 Hz, 1H), 5,31 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,92 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,41 - 3,40 (m, 0,5H), 3,13 - 2,97 (m, 5H), 2,77 (d, J=63,6 Hz, 4H), 2,25 (m, 0,5H), 2,09 - 2,08 (m, 0,5H), 1,91 (m, 0,5H), 1,74 - 1,64 (m, 4H), 1,48 - 1,40 (m, 2H).	TFA
21	6,89	7	(DMSO-d_6, 90°C); δ 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,24 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03	TFA

			- 6,94 (m, 3H), 6,89 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=4,4, 8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,95 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 8H), 2,71 (s, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 6H), 1,53 - 1,46 (m, 2H).	
22	6,90	7	(DMSO-d_6, 90°C); δ 8,19 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 6,55 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=4,5, 8,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J=1,9 Hz, 1H), 3,95 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 2,05 (d, J=8,9 Hz, 2H), 1,86 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 4H), 1,53 - 1,45 (m, 2H).	TFA
23	6,96	7	(DMSO-d_6, 90°C); δ 8,19 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 2H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 6,56 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,26 - 6,26 (m, 1H), 5,35 (dd, J=4,5, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,96 (dd, J=6,4, 6,4 Hz, 2H), 3,31 (d, J=11,0 Hz, 2H), 3,16 - 2,96 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 6H), 1,54 - 1,42 (m, 4H).	TFA
24	6,97	7	(DMSO-d_6); δ 8,30 (s, 2H), 8,19 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 6H), 7,11 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 3H), 6,53 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, J=4,3, 8,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,90 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,61 - 1,39 (m, 8H), 1,18 - 1,09 (m, 2H).	Format
25	6,95	7	(DMSO-d_6, 90°C); δ 8,18 (d, J=10,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 5H), 7,25 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 6,87 (dd, J=2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=4,5, 8,5 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 10H), 2,74 (s, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 6H), 1,53 - 1,45 (m, 2H).	TFA
26	6,87	7	(DMSO-d_6, 90°C); δ 8,19 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=1,5, 8,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 4H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 3H), 6,88 (dd, J=2,3, 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,37 - 5,31 (m, 2H), 4,43 - 4,37 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 4H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 2H).	TFA

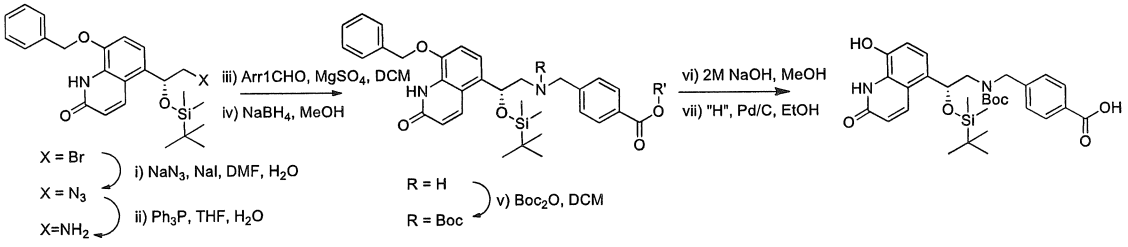
Các hợp chất sau đây được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 4 với chất đồng phân lập thể tương ứng *(R)* hoặc (S) của axit 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic được sử dụng ở bước 1 và tác nhân alkyl hóa thích hợp thay cho 2-(4-clobutyl)-1,3-dioxolan ở bước 1.

N	Chất đồng phân lập thể tương ứng	Alkyl hóa Chất	Công thức cấu tạo
27			
28			
29			
30			

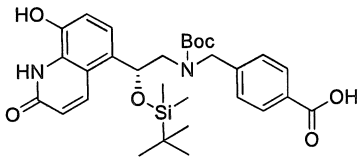
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
27	7,25	7	(DMSO-d_6); δ 10,54 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,56 (s, 1 H), 8,61 - 8,61 (m, 2H), 8,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 5H), 7,35 - 7,31 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,18 - 6,18 (m, 1H), 5,31 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 4,01 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,90 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,97 - 2,88 (m, 4H), 1,75 - 1,61 (m, 7H), 1,36 (dd, J=11,5, 11,5 Hz, 6H).	TFA

28	7,34	77	(DMSO-d_6); δ 10,50 (m, 2H), 9,51 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 5H), 7,33 (s, 5H), 7,23 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 3H), 6,64 - 6,57 (m, 2H), 6,18 (d, J=2,5 Hz, 1H), 5,31 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 2H), 4,01 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,90 (dd, J=6,4, 6,4 Hz, 2H), 2,98 - 2,98 (m, 10H), 1,68 - 1,64 (m, 5H), 1,38 - 1,31 (m, 8H)	TFA
29	7,44	77	(DMSO-d_6); δ 10,51 (s, 2H), 9,56 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 5H), 7,33 - 7,22 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 3H), 6,59 (t, J=11,1 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,31 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 4,01 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,90 (dd, J=6,1, 6,1 Hz, 2H), 3,14 - 2,85 (m, 7H), 1,75 - 1,62 (m, 7H), 1,40 - 1,34 (m, 7H).	TFA
30	7,43	77	(DMSO-d_6); δ 10,53 (d, J=21,3 Hz, 2H), 9,79 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (d, J=12,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 5H), 7,35 - 7,31 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,34 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 4,00 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,89 (dd, J=6,4, 6,4 Hz, 2H), 3,11 - 2,83 (m, 7H), 1,83 - 1,64 (m, 8H), 1,43 - 1,23 (m, 10H).	TFA

Quy trình 4

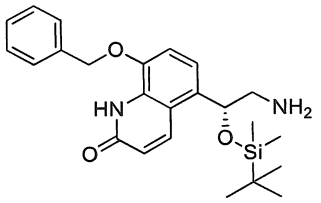


Điều chế axit *(R)*-4-(((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic



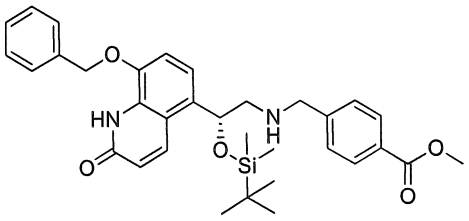
Bước 1: *(R)*-5-(2-amino-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-

(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on



Dung dịch chứa (*R*)-5-(2-azido-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1*H*)-on (3,83 g, 8,5 mmol) trong THF / nước (30 mL / 1 mL) được bổ sung triphenylphosphin liên kết polyme (7,3 g, 1,4 mmol/g tải, 10,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong điều kiện hồi lưu mà không khuấy trong 18 giờ. Huyền phù được lọc, bánh lọc được rửa bằng etyl axetat và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. Nguyên liệu này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: *(R)*-Metyl 4-(((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)metyl)benzoat

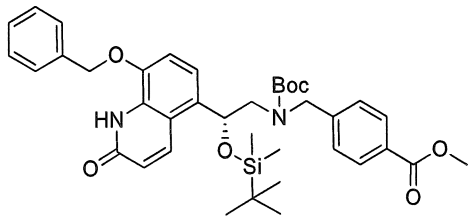


Hỗn hợp có khuấy chứa *(R)*-5-(2-amino-1-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on (2,9 g, 6,83 mmol) và metyl 4-formylbenzoat (1,23 g, 7,49 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung magie sulfat khan và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Huyền phù được lọc qua đệm magie sulfat khan, bánh lọc được rửa bằng thêm DCM và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (30 mL) và hỗn hợp này được làm mát đến 0°C, natri bohydrua (0,517 g, 13,7 mmol) được bổ sung vào từng phần và hỗn hợp phản ứng khuấy ở 0 °C trong 30 phút. Tác nhân làm mát được lấy đi và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thêm 2 giờ. Hỗn hợp này được ngừng phản ứng bằng dung dịch nước kali cacbonat 10% và chiết bằng DCM (x2). Các phần chiết trong DCM kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan

và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% DCM đến DCM/metanol 25:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,26 g, 83 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,20 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,13 (dd, J=4,7, 7,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,78 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,72 (dd, J=7,8, 12,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,21 (s, 3H).

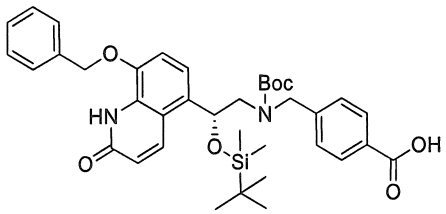
Bước 3: *(R)*-Metyl 4-(((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl) benzoat



Dung dịch có khuấy chứa *(R)*-metyl 4-(((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)metyl)benzoat (3,25 g, 5,67 mmol) trong DCM (25 mL) được bổ sung dung dịch chứa di-*tert*-butyl dicacbonat (1,49 g, 6,83 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến *iso*-hexan/etyl axetat 3:2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,84 g, 75 %).

LCMS (Phương pháp 11); thời gian lưu 4,33 phút; M+1 673,4

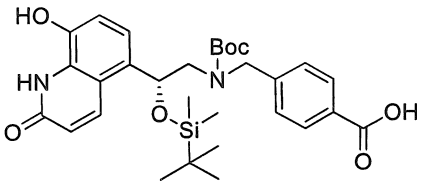
Bước 4: axit *(R)*-4-(((2-(8-(Benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzoic



Dung dịch có khuấy chứa *(R)*-metyl 4-(((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl)-amino)metyl)benzoat (2,84 g, 4,22 mmol) trong metanol (10 mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (10 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tách giữa DCM và dung dịch nước kali hydro sulfat 10%. Pha hữu cơ được lấy ra và pha nước được chiết bằng thêm DCM. Các phần chiết trong DCM kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,58 g, 93%).

LCMS (Phương pháp 11); thời gian lưu 4,05 phút; M+1 659

Bước 5: axit *(R)*-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic



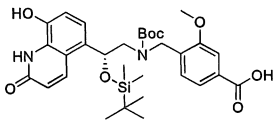
10% paladi trên cacbon (2 g) được bổ sung vào dung dịch có khuấy chứa axit (R)-4-(((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzoic (2,06 g, 3,12 mmol) trong etanol (25 mL) trong khí quyển nitơ trơ. 1-Metyl-1,4-xyclohexadien (1,75 mL, 15,6 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được cẩn thận đun nóng đến hồi lưu [Cẩn trọng – khí thoát ra rất mạnh]. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Huyền phù này được lọc, bahs lọc được rửa bằng thêm etanol và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất

nêu ở đề mục (1,66 g, 94%).

LCMS (Phương pháp 11); thời gian lưu 3,61 phút; M+1 569,5.

Các hợp chất sau đây cũng được điều chế bằng cùng phương pháp;

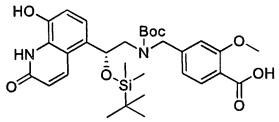
Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzoic



Bắt đầu từ metyl 4-formyl-3-metoxybenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,75 phút; ES^+ 599,4

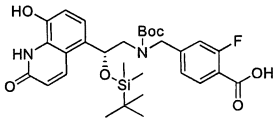
Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzoic



Bắt đầu từ metyl 4-formyl-2-metoxybenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,61 phút; ES^+ 599,4

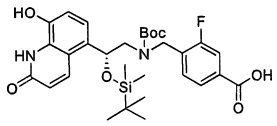
Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-flobenzoic



Bắt đầu từ metyl 2-flo-4-formylbenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,64 phút; ES^+ 587,3

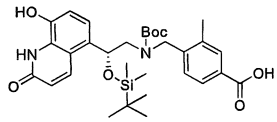
Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-flobenzoic



Bắt đầu từ metyl 3-flo-4-formylbenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,70 phút; ES^+ 587,4

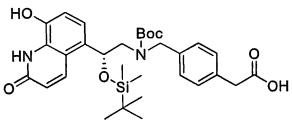
Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metylbenzoic



Bắt đầu từ metyl 4-formyl-3-metylbenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,70 phút; ES^+ 587,4

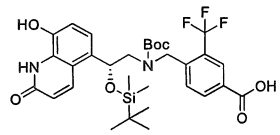
Axit (R)-2-(4-(((tert-Butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)phenyl)axetic



Bắt đầu từ metyl 2-(4-formylphenyl)axetat.

LCMS Phương pháp 12; thời gian lưu 2,93 phút; ES^+ 583,4

Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometyl)benzoic



Bắt đầu từ metyl 3-triflometyl-4-formylbenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,79 phút; ES^+ 637,3

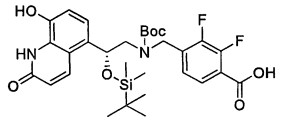
Tổng hợp metyl 3-triflometyl-4-formylbenzoat

Dung dịch chứa axit 4-metyl-3-triflometylbenzoic (1,71 g, 8,37 mmol) trong

DMF (20 mL) được bổ sung kali cacbonat (1,39 g, 10,1 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong năm phút. Iodometan (0,78 mL, 12,5 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc được làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra metyl 4-metyl-3-triflometylbenzoat. Nguyên liệu này được hòa tan trong cacbon tetraclorua (10 mL) và xử lý lần lượt bằng N-bromosucxinimit (2,74 g, 15,4 mmol) và benzoyl peroxit (xúc tác) và đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được để cho mát và pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được rót qua frit kỵ nước và dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra metyl 4-(dibromometyl)-3-triflometylbenzoat. Nguyên liệu này được hòa tan trong axeton / nước (25 mL / 5 mL) và bạc nitrat (2,38 g, 14,0 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm xelit và dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat. Dung dịch này được rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong axeton / nước (25 mL / 5 mL) và bạc nitrat (2,38 g, 14,0 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù được lọc qua tấm xelit và dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat. Dung dịch này được rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% i-hexan đến i-hexan/etyl axetat 8:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,537 g, 33%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 10,46 - 10,45 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2,3-diflobenzoic

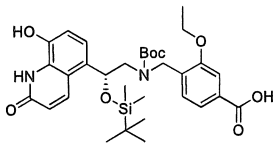


Bắt đầu từ metyl 2,3-diflo-4-formylbenzoat (được điều chế như đã mô tả đối

với metyl 3-triflometyl-4-formylbenzoat).

LCMS (10cm_Formic_Aq); thời gian lưu 3,66; ES^+ 605 / 607.

Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-etoxybenzoic



Bắt đầu từ etyl 3-etoxy-4-formylbenzoat.

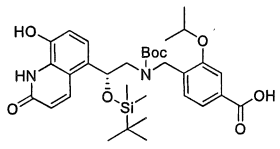
LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,76 phút; ES^+ 613,7.

Tổng hợp etyl 3-etoxy-4-formylbenzoat.

Dung dịch chứa axit 4-formyl-3-hydroxybenzoic (1,0 g, 6,02 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung kali cacbonat (2,49 g, 18,1 mmol) và etyl iodua (2,82 g, 18,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm và phần cặn được tách giữa etyl axetat và nước. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (x2), rót qua frit kỵ nước và dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% i-hexan đến i-hexan/etyl axetat 4:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,41 g, 100%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 10,55 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,40 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,23 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,51 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 3H), 1,41 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 3H).

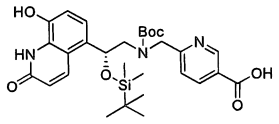
Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-isopropoxybenzoic



Bắt đầu từ isopropoxy 3-isopropoxy-4-formylbenzoat (được điều chế như etyl 3-etoxy-4-formylbenzoat).

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,82 phút; ES^+ 627,6.

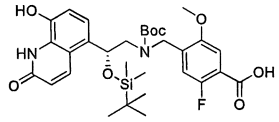
Axit (R)-6-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)nicotinic



Bắt đầu từ metyl 6-formylnicotinat.

LCMS Phương pháp 12; thời gian lưu 2,83 phút; ES^+ 570,4

Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-flo-5-metoxybenzoic



Bắt đầu từ metyl 2-flo-4-formyl-5-metoxybenzoat.

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,66 phút; ES^+ 617,6.

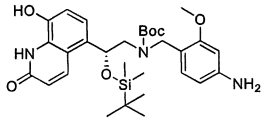
Tổng hợp metyl 2-flo-4-formyl-5-metoxybenzoat.

Dung dịch chứa metyl 2-flo-5-metoxy-4-metylbenzoat (0,576 g, 2,91 mmol) trong cacbon tetraclorua (20 mL) được bổ sung N-bromosucxinimit (0,57 g, 3,2 mmol) và benzoyl peroxit (xúc tác). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 70 °C trong 6 giờ và sau đó để cho mát. Huyền phù này được lọc và dịch lọc được làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng nước, dung dịch nước natri thiosulfat 1M và pha hữu cơ được cho qua frit kỵ nước. Dịch lọc được cô đặc ở áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% i-hexan đến i-hexan/etyl axetat 4:1) để tạo ra metyl 4-(bromometyl)-2-flo-5-metoxybenzoat (0,591 g, 2,13 mmol). Nguyên liệu này được hòa tan trong axetonitril (20 mL) và xử lý bằng pyridin N-oxit (0,203 g, 2,13 mmol) và bạc (I) oxit (0,247 g, 1,07 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Huyền phù này được lọc qua tấm xelit và tấm lọc được rửa bằng thêm axetonitril. Dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong DCM. Dung dịch DCM được rửa

bằng nước và sau đó cho qua frit kỵ nước và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% i-hexan đến i-hexan/etyl axetat 4:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,230 g, 37%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 10,45 – 10,44 (m, 1H), 7,39 – 7,52 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

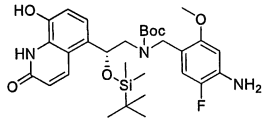
tert-Butyl (R)-(4-amino-2-metoxybenzyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl) oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)carbamat



Từ 2-metoxy-4-nitrobenzaldehyt

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,57 phút; ES^+ 570,4

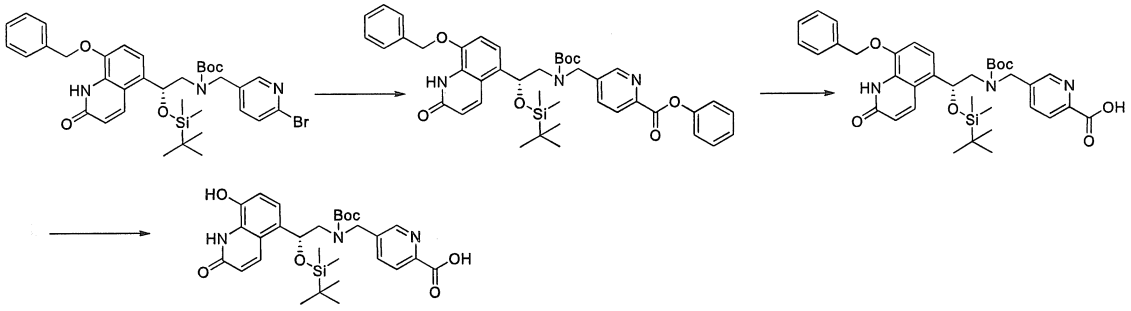
tert-Butyl (R)-(4-amino-5-flo-2-metoxybenzyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)carbamat



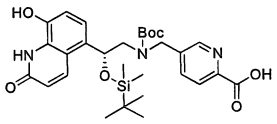
Từ 5-flo-2-metoxy-4-nitrobenzaldehyt

LCMS Phương pháp 12; thời gian lưu 3,60 phút; ES^+ 588,5

Quy trình 4A



Axit (R)-5-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)picolinic

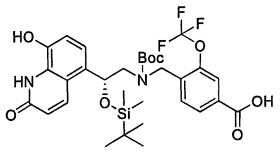


Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)((6-bromopyridin-3-yl)metyl)carbamat (được điều chế như mô tả trong quy trình 4 bằng cách sử dụng 2-bromo-5-formylpyridin ở bước 2) (1,47 g, 2,12 mmol) trong toluen (50 mL) được bổ sung phenyl format (1,03 g, 8,47 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,294 g, 0,24 mmol), trietylamin (0,59 mL, 4,24 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được loại khí 15 phút bằng nitơ. Paladi axetat (0,057 g, 0,25 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Thêm phenyl format (1,03 g, 8,47 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,294 g, 0,24 mmol), trietylamin (0,59 mL, 4,24 mmol) và paladi axetat (0,057 g, 0,25 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được đun nóng ở 80 °C trong thêm 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi ở áp suất giảm đến khoảng 1/3 thể tích ban đầu và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan to 100% etyl axetat) để tạo ra thành phần chính. Nguyên liệu này được hòa tan trong metanol (20 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2M được bổ sung vào (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và nước được bổ sung vào. Dung dịch nước này được rửa bằng ete và sau đó được điều chỉnh đến độ pH = 5. Dung dịch nước này được chiết bằng DCM (x3), các phần chiết trong DCM kết hợp được cho qua frit kỵ nước và làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etanol (30 mL) và 10% Pd-C (0,064 g) được bổ sung vào tiếp theo là 1-metyl-1,4-xyclohexadien (0,282 g, 3,00 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu và đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong ba giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,314 g, 26%).

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,37 phút; ES^+ 570,6

Các hợp chất sau đây cũng được điều chế bằng phương pháp này;

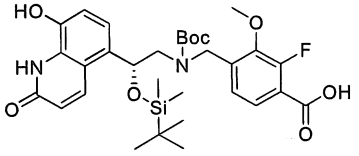
Axit *tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometoxy)benzoic



Bắt đầu từ 4-bromo-2-(triflometoxy)benzaldehyt.

LCMS Phương pháp 12; thời gian lưu 3,02 phút; ES^+ 653,5.

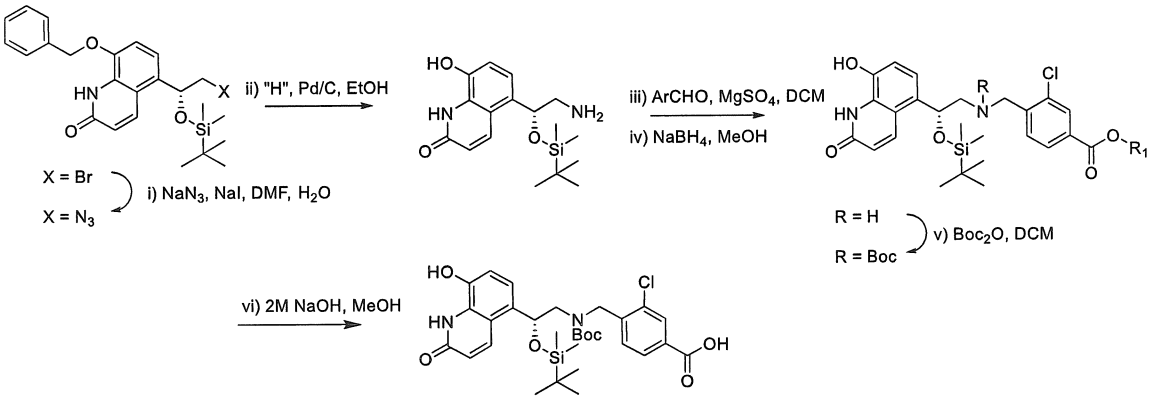
Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-flo-3-metoxybenzoic



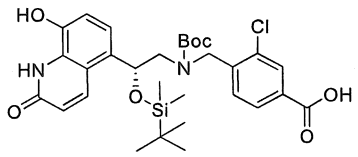
Bắt đầu từ 4-bromo-3-flo-2-metoxybenzaldehyt.

LCMS Phương pháp 12; thời gian lưu 3,02 phút; ES^+ 653,5.

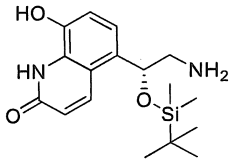
Quy trình 4B



Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-clobenzoic



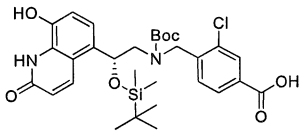
Bước 1: (R)-5-(2-Amino-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on



Dung dịch chứa (*R*)-5-(2-azido-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1*H*)-on (8,5 g, 18,9 mmol) trong etanol (120 mL) được bổ sung 10% paladi trên than (8,5 g) tiếp theo là 1-metyl-1,4-xyclohexadien (21 mL, 186,9 mmol) và hỗn hợp phản ứng đun nóng đến 60 °C trong một giờ. Phản ứng được để cho mát đến nhiệt độ trong phòng và huyền phù được lọc. Bánh lọc được rửa bằng thêm etanol và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được nghiền tinh chế bằng i-hexan, chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,55 g, 88%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 8,22 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J=9,3 Hz, 1H), 5,03 (dd, J=4,9, 4,9 Hz, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 9H), 0,20 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

Bước 2: axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-clobenzoic



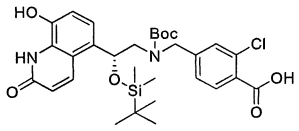
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình 4 sử dụng bước 3 và 5.

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,76 phút; ES^+ 603,3/ 605,4.

Các hợp chất sau đây cũng được điều chế bằng cùng phương pháp;

Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-

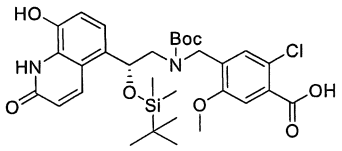
hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-clobenzoic



Bắt đầu từ metyl 2-clo-4-formylbenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,70 phút; ES^+ 603,3/ 605,4

Axit (R)-4-(((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-clo-5-metoxybenzoic



Bắt đầu từ phenyl 2-clo-4-formyl-5-metoxybenzoat

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,88 phút; ES^+ 633,5/ 635,6

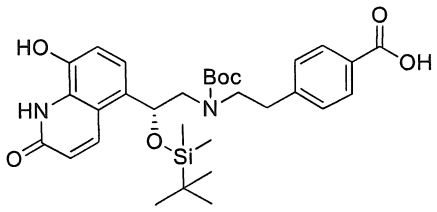
Tổng hợp phenyl 2-clo-4-formyl-5-metoxybenzoat

Dung dịch có khuấy chứa 4-bromo-2-metoxybenzaldehyt (1,0 g, 4,56 g) trong axetonitril (15 mL) được bổ sung N-closucxinimit (0,731 g, 5,48 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong toluen (20 mL) và phenyl format (2 mL, 18,3 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,642 g, 1,11 mmol), trietylamin (1,27 mL, 9,13 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được loại khí trong 15 phút bằng nitơ. Paladi axetat (0,122 g, 0,54 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi ở áp suất giảm đến khoảng 1/3 thể tích ban đầu và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 100% etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,554 g, 42%).

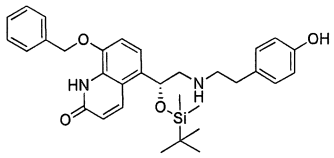
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 10,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 4,02 (s, 3H).

Quy trình 5

Điều chế axit *(R)*-4-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoic



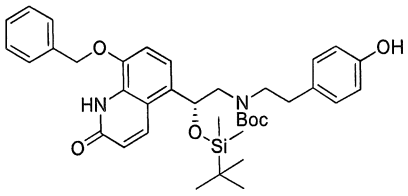
Bước 1: (*R*)-8-(Benzyloxy)-5-(1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-((4-hydroxyphenetyl)amino)etyl)quinolin-2(1H)-on



Hỗn hợp chứa *(R)*-8-(benzyloxy)-5-(2-bromo-1-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)etyl)quinolin-2(1*H*)-on (1,0 g, 2,05 mmol) trong NMP (2 mL) được bổ sung tyramin (1,41 g, 10,2 mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng dung dịch nước kali hydrosulfat 10% và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,58 g, 93%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 9,30 - 9,30 (m, 1H), 8,27 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 6H), 7,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=4,8, 8,4 Hz, 3H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,65 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,78 - 2,68 (m, 3H), 1,65 (br s, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,22 (s, 3H).

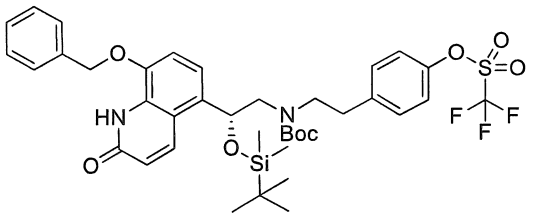
Bước 2: (*R*)-*tert*-Butyl (2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(4-hydroxyphenetyl)carbamat



Dung dịch có khuấy chứa (*R*)-8-(benzyloxy)-5-(1-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)-2-((4-hydroxyphenetyl)amino)etyl)quinolin-2(1H)-on (6,0 g, 11,02 mmol) trong DCM (75 mL) được bổ sung dung dịch chứa di-*tert*-butyldicacbonat (2,18 g, 16,5 mmol) trong DCM (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến *iso*-hexan/etyl axetat 3:2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,30 g, 89 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 100 °C); δ 9,94 - 9,92 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,70 - 6,67 (m, 2H), 6,56 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 3H), 3,37 – 3,23 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

Bước 3: *(R)*-4-(2-((2-(8-(Benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)phenyl triflometansulfonat

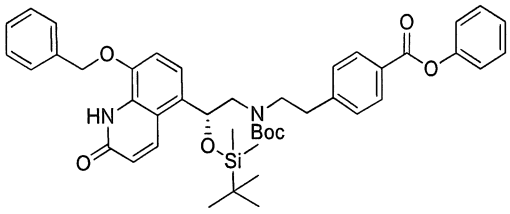


Dung dịch đã làm mát chứa (*R*)-*tert*-butyl (2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(4-hydroxyphenetyl) carbamat (6,3 g, 9,78 mmol) trong DCM (100 mL) ở 0 °C được bổ sung trietylamin (2,72 mL, 19,56 mmol) tiếp theo là 2-[N,N-bis(triflometansulfonyl) amino]-5-clopyridin (4,21 g, 10,76 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Tác nhân làm mát được loại bỏ và dung dịch nước natri hydroxit 2M (25 mL) được bổ

sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,3 g, 96%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,74 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,70 - 6,67 (m, 2H), 6,56 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 3H), 2,96 (s, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

Bước 4: *(R)*-Phenyl 4-(2-((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)benzoat

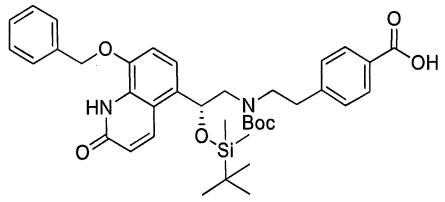


Dung dịch chứa *(R)*-4-(2-((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)phenyl triflometansulfonat (7,29 g, 9,4 mmol) toluen (75 mL) được bổ sung phenyl format (4 mL, 37,57 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (1,3 g, 2,25 mmol), trietylamin (2,61 mL, 18,81 mmol) và hỗn hợp này được loại khí trong 15 phút bằng nitơ. Paladi axetat (0,242 g, 1,12 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 80 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm đến khoảng 1/3 thể tích ban đầu và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến 100% etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,5 g, 64%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 100 °C); δ 9,98 - 9,96 (m, 1H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 8H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,35 (d,

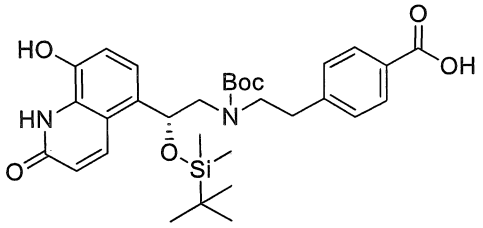
J=1,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 4H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

Bước 5: axit *(R)*-4-(2-((2-(8-(Benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)benzoic



Dung dịch chứa (*R*)-phenyl 4-(2-((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl) amino)etyl)benzoat (4,5 g, 6,0 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (30mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm đến một nửa thể tích ban đầu và sau đó pha loãng bằng nước (25 mL). Hỗn hợp thu được được axit hóa đến độ pH = 3 bằng dung dịch nước axit clohydric 2M và sau đó chiết bằng etyl axetat (x3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước, nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4 g, 100 %). Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 6: axit *(R)*-4-(2-((*tert*-Butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoic

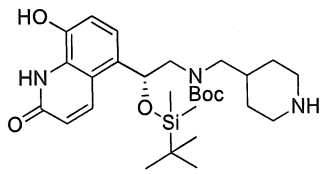


Dung dịch chứa axit *(R)*-4-(2-((2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(*tert*-butoxycacbonyl) amino)etyl)benzoic (4 g, 5,95 mmol) trong etanol (100 mL) được bổ sung 10% Pd-C (2 g) và 1-metyl-1,4-xyclohexadien (3,29 ml, 29,76 mmol) và hỗn hợp này được đun nóng ở 80 °C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và xelit được rửa bằng thêm etanol. Dịch

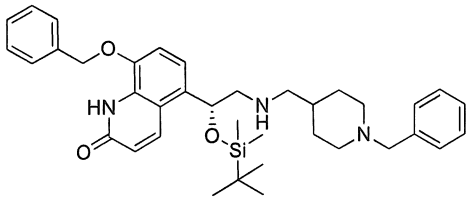
lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,5 g, 100%).

Quy trình 6

Điều chế *(R)-tert*-butyl (2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)(piperidin-4-ylmetyl)carbamat



Bước 1: *(R)*-8-(Benzyloxy)-5-(2-(((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)quinolin-2(1H)-on

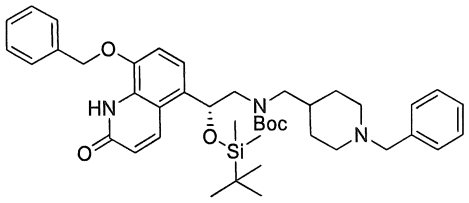


Hỗn hợp chứa *(R)*-8-(benzyloxy)-5-(2-bromo-1-((*tert*-butyldimetylsilyl) oxy)etyl)quinolin-2(1*H*)-on (2,39 g, 4,90 mmol) trong NMP (4 mL) được bổ sung (1-benzylpiperidin-4-yl)metanamin (5 g, 24,5 mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở 80 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa lần lượt bằng nước (x2) và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% DCM to 40:1 DCM / 7M NH_3/MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,65 g, 88%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 9,19 - 9,15 (m, 1H), 8,30 - 8,28 (s, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 5H), 7,31 (d, J=4,4 Hz, 5H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H); 5,16 (s, 2H), 5,15 – 5,10 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 2,71 (dd, J=4,0, 12,2 Hz, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 2H), 1,94 (dd, J=11,7, 11,7 Hz, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,19 (s, 3H).

Bước 2: *(R)-tert*-Butyl (2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-

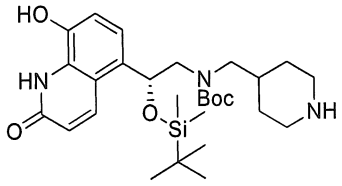
((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)carbamat



Dung dịch có khuấy chứa *(R)*-8-(benzyloxy)-5-(2-(((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)quinolin-2(1H)-on (2,65 g, 4,33 mmol) trong DCM (25 mL) được bổ sung dung dịch chứa di-*tert*-butyldicacbonat (1,13 g, 5,18 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% DCM đến DCM / 7M NH_3/MeOH 30:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,83 g, 92 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 100 °C); δ 9,96 (s, 1H), 8,30 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,21 (m, 9H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,38 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,40 (s, 10H), 1,22 - 1,09 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

Bước 3: *(R)-tert*-Butyl (2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)(piperidin-4-ylmetyl)carbamat

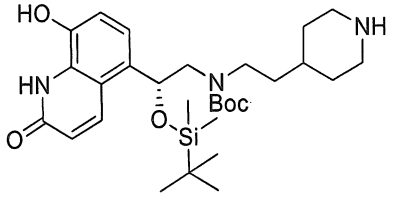


Dung dịch có khuấy chứa *(R)-tert*-butyl (2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)((1-benzylpiperidin-4-yl)metyl)carbamat (2,80 g, 4,33 mmol) trong etanol (30 mL) được bổ sung 10% Pd/C (2,8 g) và 1-metyl-1,4-xyclohexadien (4,86 mL, 43,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu [Cẩn trọng – khí thoát ra rất mạnh] và đun nóng trong điều kiện

hồi lưu trong 1 giờ. Huyền phù này được lọc và dịch lọc làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,26 g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,26 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,53 - 6,49 (m, 1H), 5,37 - 5,35 (m, 1H), 3,22 (d, J=12,8 Hz, 2H), 3,08 (ddd, J=7,0, 14,3, 17,8 Hz, 2H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,43 - 1,41 (m, 14H), 0,87 - 0,85 (m, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,14 (d, J=2,1 Hz, 3H).

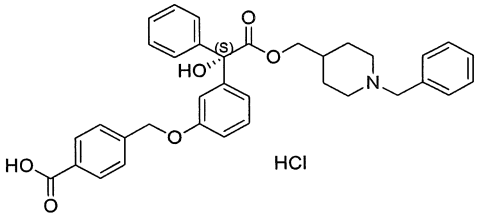
Hợp chất (R)-tert-butyl (2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)(2-(piperidin-4-yl)etyl)carbamat cũng được điều chế bằng phương pháp này



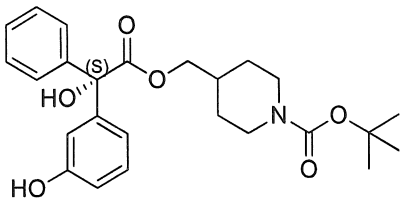
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 90 °C); δ 8,26 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,53 - 6,49 (m, 1H), 5,37 - 5,35 (m, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 3,25 – 3,10 (m, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 1,60 – 1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 – 1,30 (m, 2H), 1,20 – 0,95 (m, 3H), 0,87 - 0,85 (m, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,14 (d, J=2,1 Hz, 3H).

Quy trình 7

Điều chế hydroclorua của axit *(S)*-4-((3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)benzoic



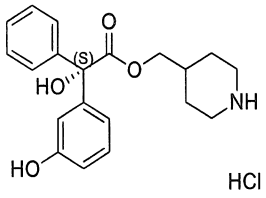
Bước 1: *(S)-tert*-Butyl 4-((2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch có khuấy chứa axit *(S)*-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic (10,69 g, 43,77 mmol) trong DMF (30 mL) được bổ sung kali hydro cacbonat (8,76 g, 87,5 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(tosyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat (như được mô tả trong ví dụ 1, Bước 5) (16,17 g, 43,77 mmol) trong DMF (55 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng đun nóng ở 60 °C trong 27 giờ. Pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat (x2), nước muối và làm khô bằng magie sulfat khan. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% *iso*-hexan đến *iso*-hexan/etyl axetat 2:3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13,42 g, 69 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 9,35 (s, 1H), 7,33 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,12 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 2H), 6,69 - 6,66 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,87 (d, J=11,4 Hz, 2H), 2,68 - 2,63 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,48 (d, J=12,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,10 - 0,83 (m, 2H).

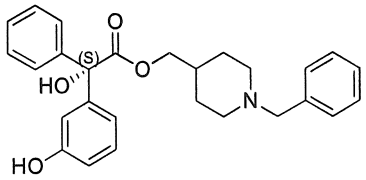
Bước 2: *(S)*-Piperidin-4-ylmetyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat hydroclorua



Dung dịch chứa *(S)*-*tert*-butyl 4-((2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (7,07 g, 16,01 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl-dioxan (4M, 80 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,9 g, 97%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 9,38 (s, 1H), 8,69 - 8,68 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,34 (d, J=4,0 Hz, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 2H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,02 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,21 (d, J=12,4 Hz, 2H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,68 (d, J=13,9 Hz, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 2H).

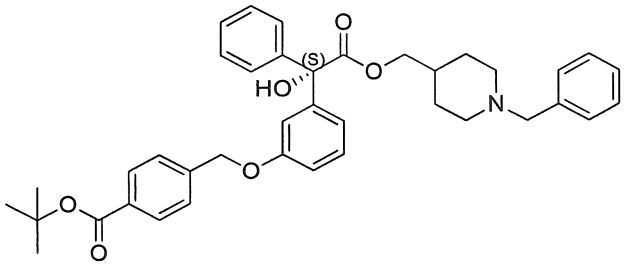
Bước 3: *(S)*-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat



Huyền phù có khuấy chứa *(S)*-piperidin-4-ylmetyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat hydroclorua (5,9 g, 15,61 mmol) trong DCM (160 mL) được bổ sung benzaldehyt (2,38 mL, 23,4 mmol) và khuấy ở 30 °C trong 1 giờ. Natri triaxetoxybohydrua (6,62 g, 31,2 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng khuấy ở 30 °C trong 2 giờ. Thêm natri triaxetoxybohydrua (1,65 g, 7,8 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 30 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và pha hữu cơ được lấy ra. Pha nước được chiết bằng thêm DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% DCM đến DCM/metanol 9:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13,42 g, 69 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 9,33 (s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 9H), 7,11 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,73 (m, 2H), 6,68 - 6,65 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,99 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,72 (d, J=11,4 Hz, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 3H), 1,12 (q, J=11,8 Hz, 2H).

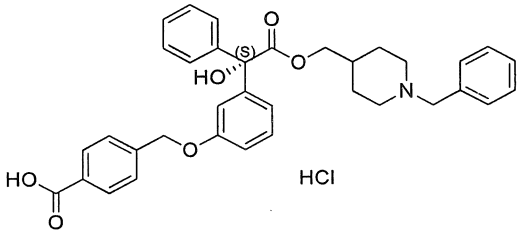
Bước 4: *(S)-tert*-Butyl 4-((3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)benzoat



Dung dịch có khuấy chứa *(S)*-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat (1,23 g, 2,84 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung kali cacbonat (0,785 g, 5,69 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. *tert*-Butyl 4-(bromometyl)benzoat (0,924 g, 6,83 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 40 °C trong 8 giờ. Pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat (x2), nước muối và làm khô bằng magie sulfat khan. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% DCM đến DCM / metanol 7:3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,89 g, 100 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 11H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,53 - 1,43 (m, 3H), 1,18 - 1,06 (m, 2H).

Bước 5: hydroclorua của axit *(S)*-4-((3-(2-((1-Benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)benzoic



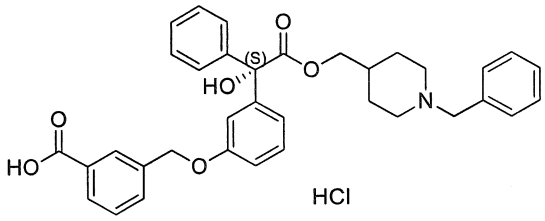
Dung dịch có khuấy chứa *(S)-tert*-butyl 4-((3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)benzoat (1,89 g, 3,04 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl-dioxan (4M, 15 mL) và hỗn hợp phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,83 g,

100%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,95 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 4H), 7,48 - 7,44 (m, 3H), 7,32 (dd, J=3,4, 3,4 Hz, 6H), 6,99 - 6,90 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 4,00 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,90 - 2,88 (m, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,71 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,44 (d, J=11,7 Hz, 2H).

Quy trình 8

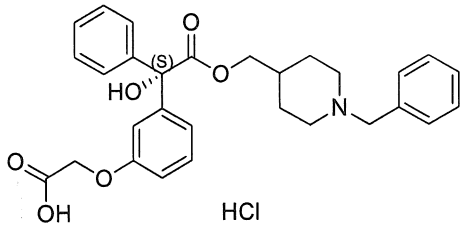
Điều chế hydroclorua của axit *(S)*-3-((3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như theo quy trình 7 với *tert*-butyl 3-(bromometyl)benzoat thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

Quy trình 9

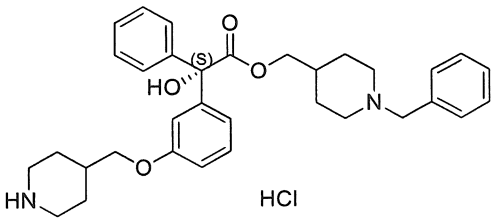
Điều chế hydroclorua của axit *(S)*-2-(3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như theo quy trình 7 với *tert*-butyl bromoaxetat thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

Quy trình 10

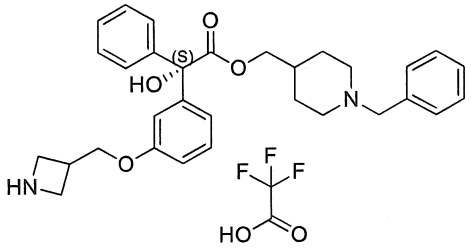
Điều chế *(S)*-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(3-(piperidin-4-ylmetoxy)phenyl)axetat hydroclorua



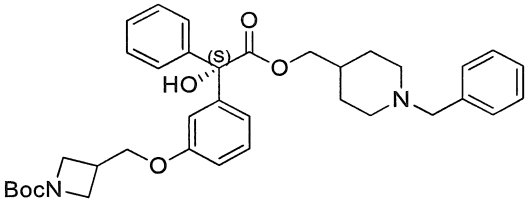
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như theo quy trình 7 với *tert*-butyl 4-(tosyloxymetyl)piperidin-1-carboxylat (như được mô tả trong ví dụ 1, bước 5) thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

Quy trình 11

Điều chế *(S)*-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(azetidin-3-ylmetoxy) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat 2,2,2-trifloaxetat



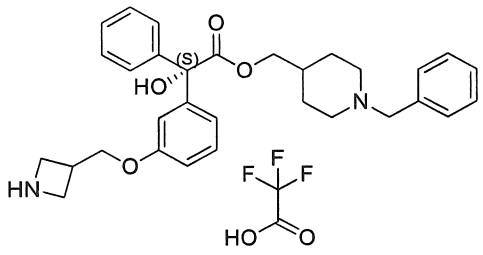
Bước 1: *(S)*-*tert*-Butyl 3-((3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như theo quy trình 7 với *tert*-butyl 3-(bromometyl)azetidin-1-carboxylat thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,35 – 7,21 (6H), 6,89 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 6H), 3,82 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,71 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,71 (d, J=11,8 Hz, 2H), 1,83 (dd, J=11,4, 11,4 Hz, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,22 - 1,08 (m, 2H).

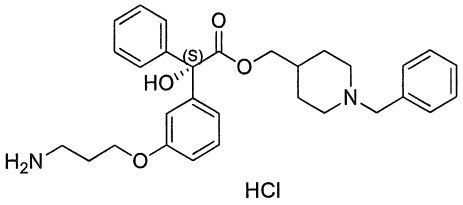
Bước 2: *(S)*-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(azetidin-3-ylmetoxy) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat 2,2,2-trifloaxetat



Dung dịch chứa *(S)-tert*-butyl 3-((3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (0,388 g, 0,65 mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình 12

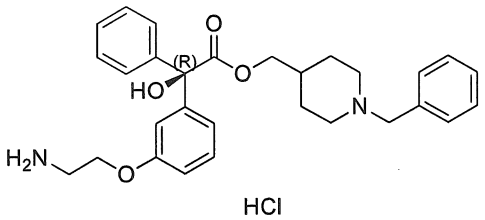
Điều chế *(S)*-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-aminopropoxy) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như theo quy trình 7 với *tert*-butyl (3-bromopropyl)carbamat thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

Quy trình 13

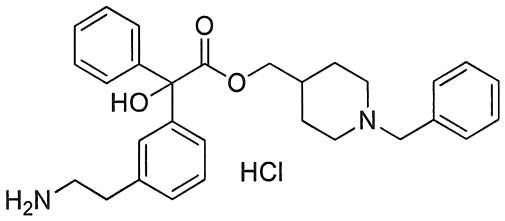
Điều chế *(R)*-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-aminoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat hydroclorua



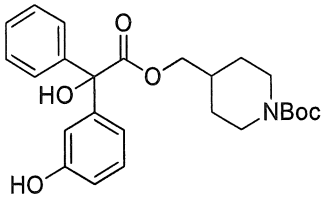
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như theo quy trình 7 với axit *(R)*-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic thay cho axit *(S)*-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic ở bước 1 và *tert*-butyl (2-cloetyl)carbamat thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

Quy trình 14

Điều chế (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(2-aminoetyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Bước 1: *tert*-Butyl 4-((2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

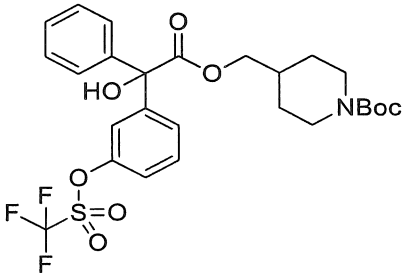


Dung dịch có khuấy chứa *tert*-butyl 4-((2-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (18,4 g, 34,6 mmol) trong etanol (300 mL) được bổ sung 10% Pd/C (4,6 g) và 1-metyl-1,4-xyclohexadien (19,6 mL, 173,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong hai giờ. Huyền phù này được lọc qua xelit và dịch lọc làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (15,5 g, 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,41 - 7,30 (m, 6H), 7,20 (dd, J=8,0, 8,0 Hz,

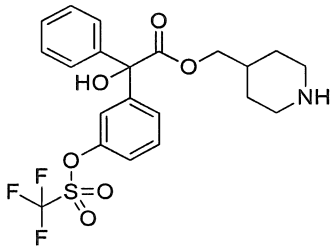
1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (dd, J=2,1, 8,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,10 (d, J=5,9 Hz, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,49 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,21 - 1,04 (m, 1H).

Bước 2: *tert*-Butyl 4-((2-hydroxy-2-phenyl-2-(3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy) phenyl)axetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong quy trình 5 bước 3 với *tert*-butyl 4-((2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetoxy) metyl)piperidin-1-carboxylat thay cho (*R*)-*tert*-Butyl (2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(4-hydroxyphenetyl) carbamat. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 3: Piperidin-4-ylmetyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(3-(((triflometyl) sulfonyl)oxy)phenyl)axetat hydroclorua

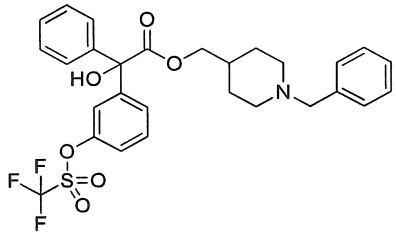


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong quy trình 7 bước 2.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,57 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 6H), 7,05 (s, 1H), 4,06 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,21 (d, J=12,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H).

Bước 4: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(3-(((triflometyl)

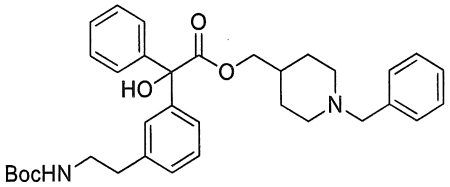
sulfonyl)oxy)phenyl)axetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong quy trình 7 bước 3.

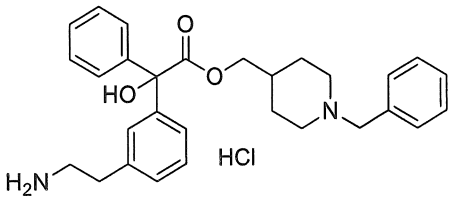
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,52 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 11H), 4,33 (s, 1H), 4,12 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,82 (d, J=11,5 Hz, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,27 - 1,15 (m, 2H).

Bước 5: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(2-((*tert*-butoxycacbonyl) amino)etyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hỗn hợp chứa (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)phenyl)axetat (1,56 g, 2,77 mmol), kali *tert*-butyl N-[2-(trifloboranuidyl)etyl]carbamat (0,7 g, 2,79 mmol), paladi (II) axetat (0,09 g, 0,41 mmol), RuPhos (0,39 g, 0,83 mmol) và xesi cacbonat (2,92 g, 8,3 mmol) trong toluen / nước (30 mL, 3 to 1) được loại khí kỹ bằng nitơ và sau đó đun nóng ở 95 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa DCM và nước muối. Pha hữu cơ cho qua frit kỵ nước và dịch lọc làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% hexan to 100% etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,21 g, 78 %).

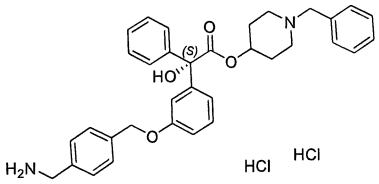
Bước 6: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(2-aminoetyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như theo quy trình 7 bước 2.

Quy trình 15

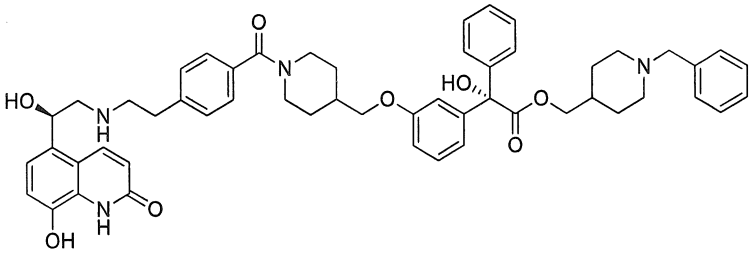
Điều chế 1-Benzylpiperidin-4-yl (S)-2-(3-((4-(aminometyl)benzyl) oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình 7 với *tert*-butyl (4-(bromometyl)benzyl)carbamat thay cho tert-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

Ví dụ 5

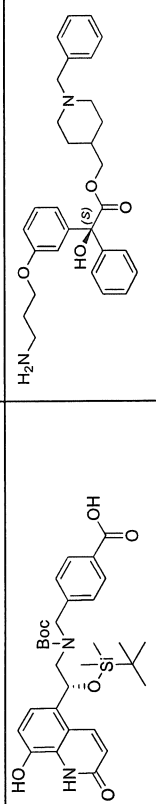
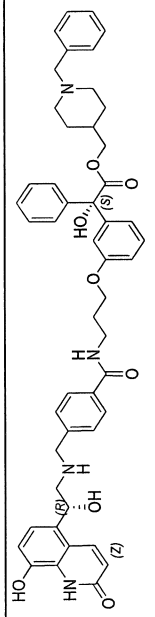
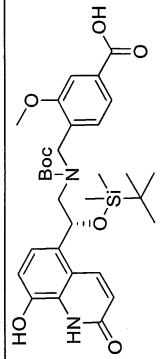
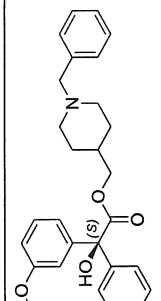
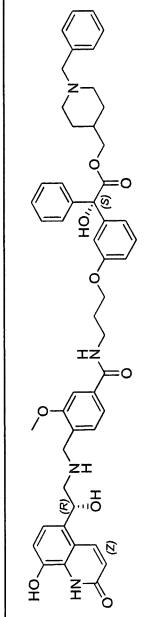
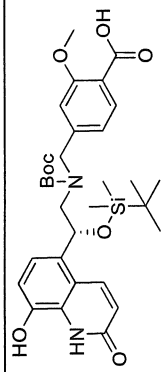
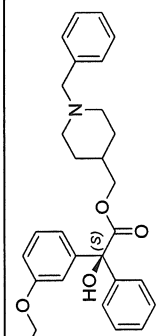
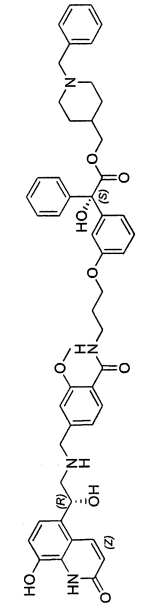
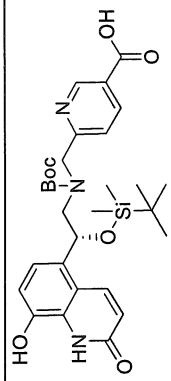
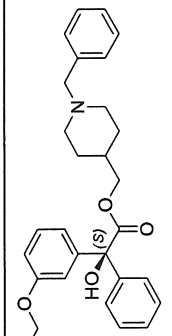
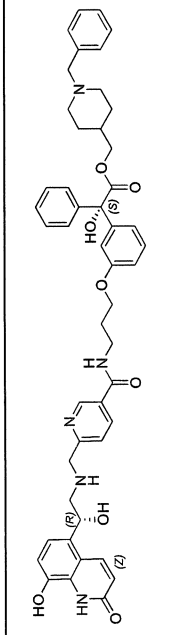
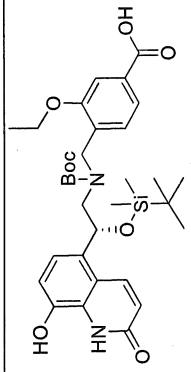
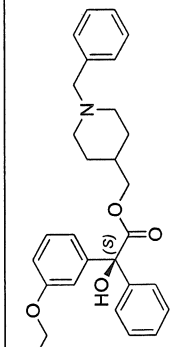
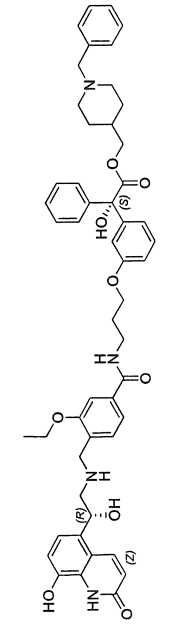
(*S*)-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((1-(4-(2-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl) benzoyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 31)



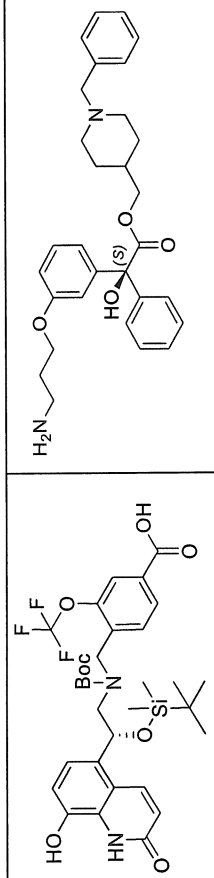
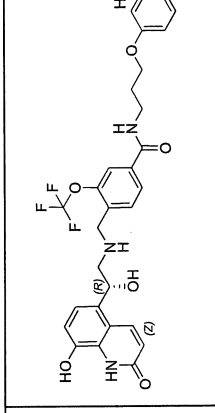
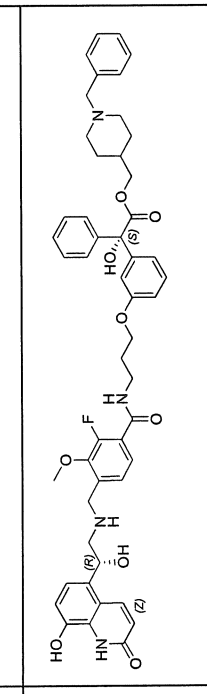
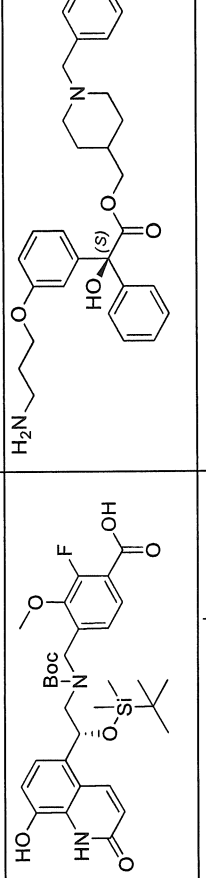
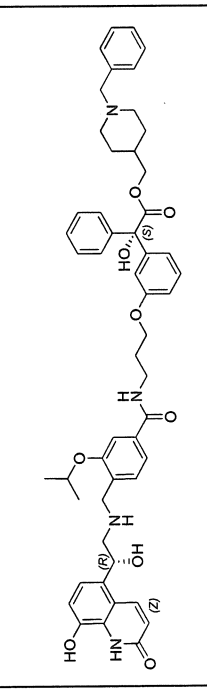
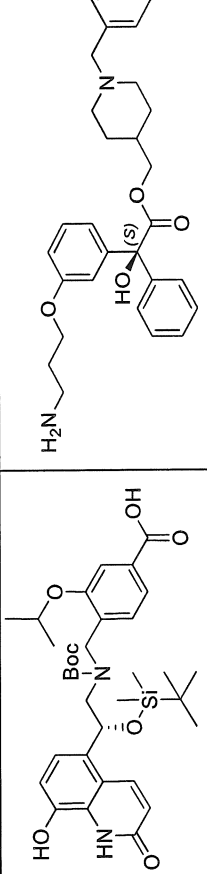
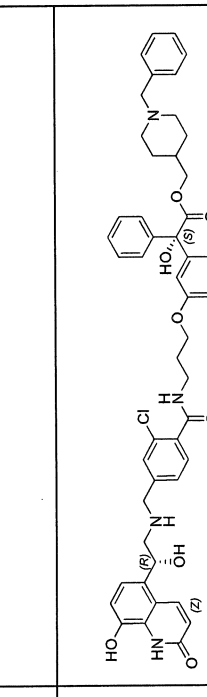
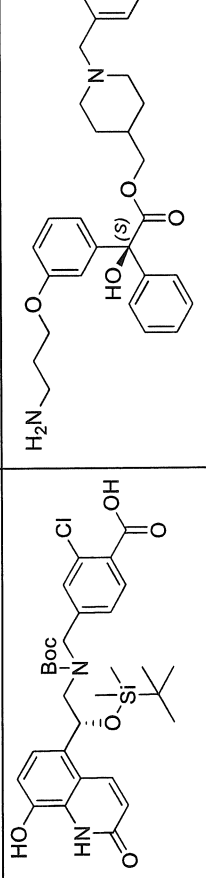
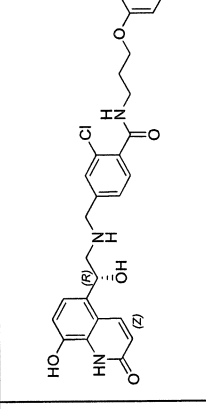
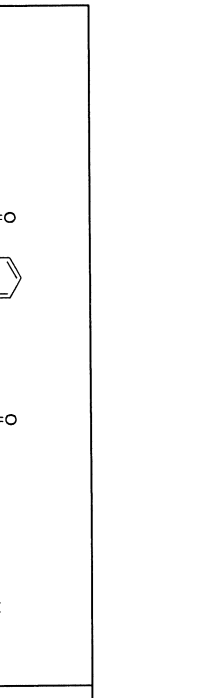
Dung dịch có khuấy chứa axit (*R*)-4-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino) etyl)benzoic (0,13 g, 0,23 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,066 mL, 0,38 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (0,11 g, 0,29 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa (*S*)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(3-(piperidin-4-ylmetoxy) phenyl)axetat hydroclorua

(0,11 g, 0,19 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch chứa HCl-dioxan (4M, 15 mL) và hỗn hợp phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha. Để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (31).

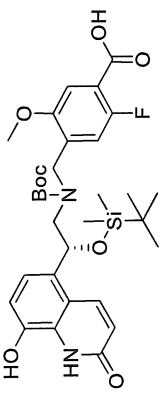
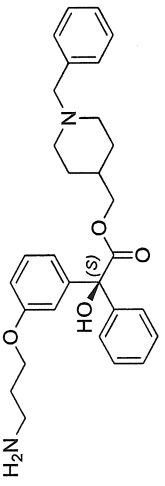
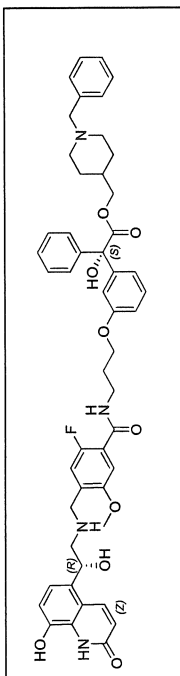
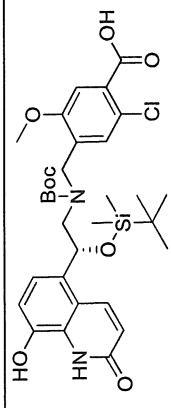
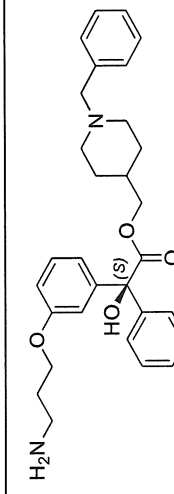
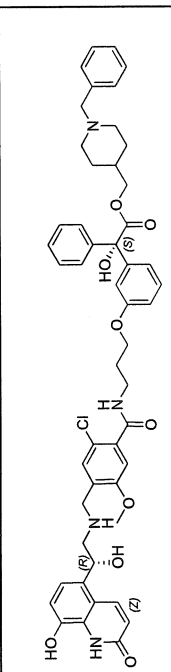
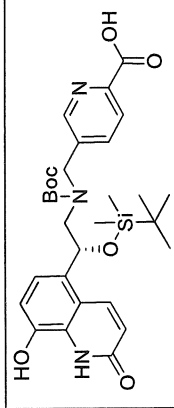
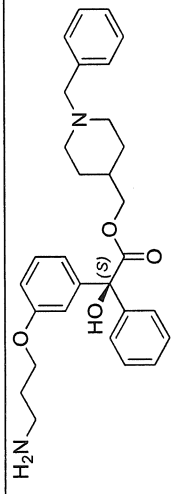
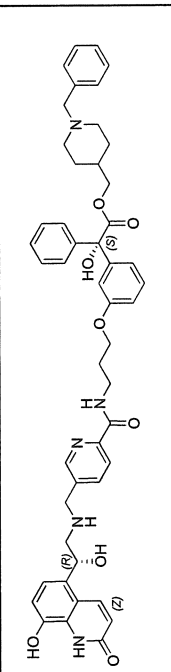
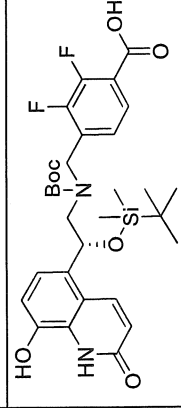
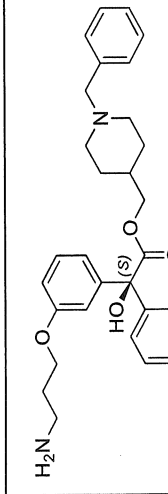
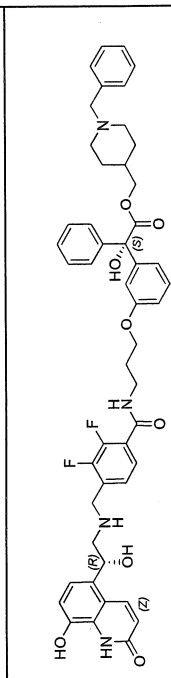
Các hợp chất sau đây dược điều chế như được mô tả trong ví dụ 4 với axit tương ứng được kết hợp với amin thích hợp.

N	Axit tương ứng	Amin tương ứng	Công thức cấu tạo
32			
32A			
32B			
32C			
32D			

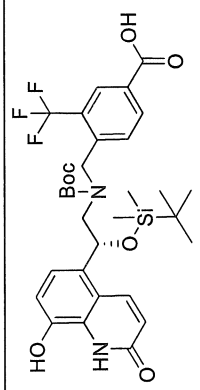
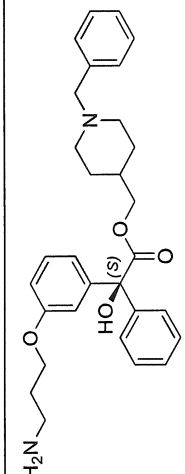
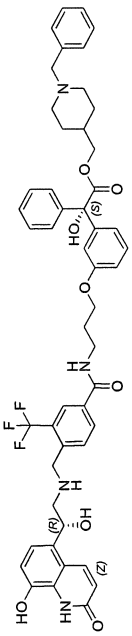
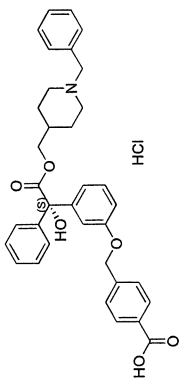
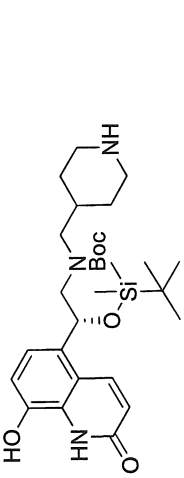
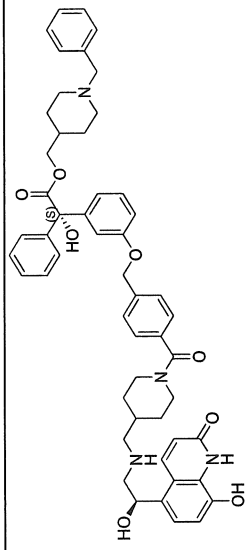
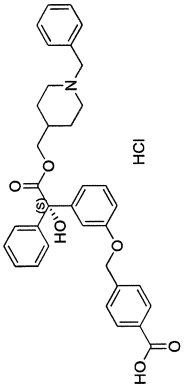
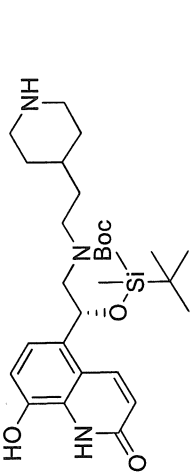
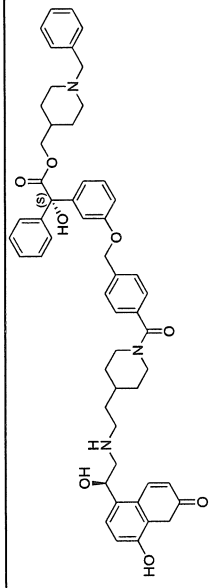
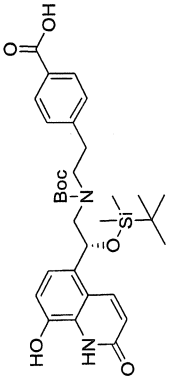
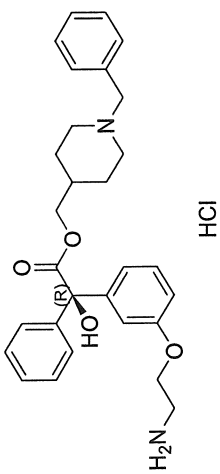
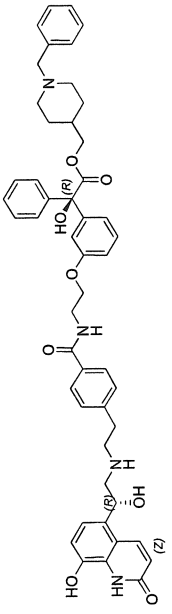
(tiếp theo)

32E			
32F			
32G			
32H			

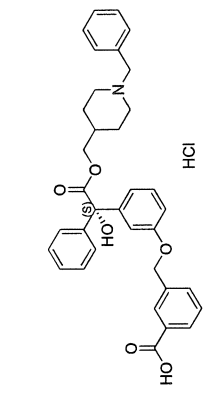
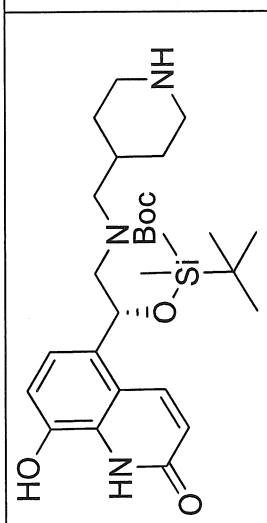
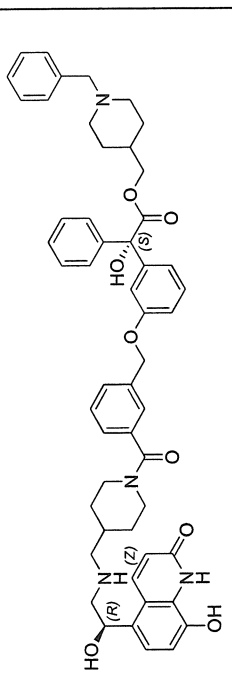
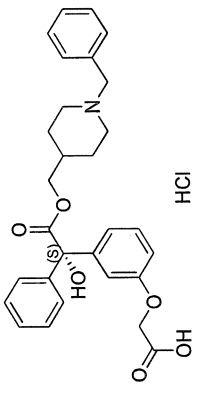
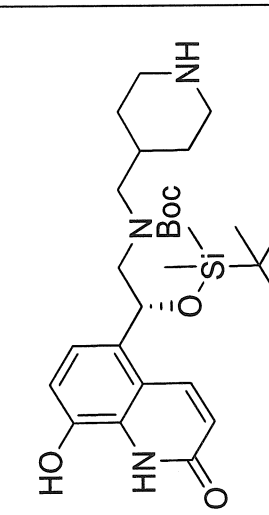
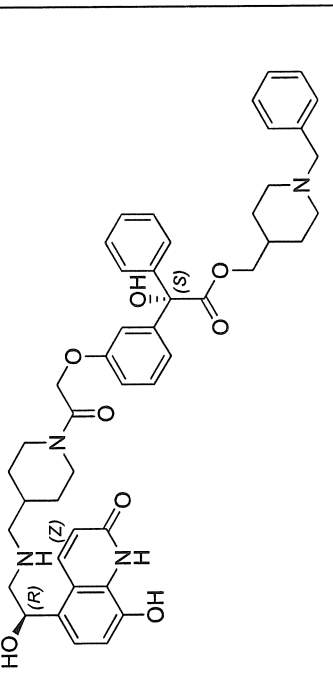
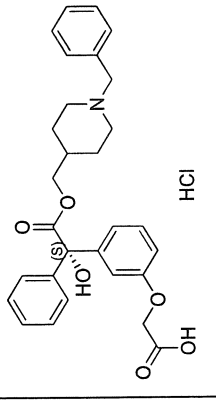
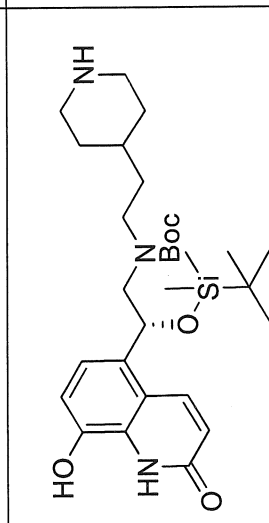
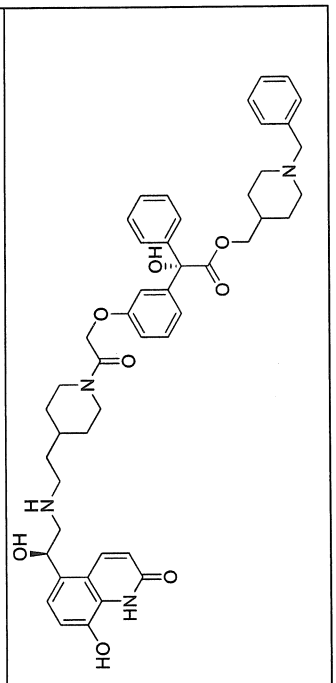
(tiếp theo)

32I			
32J			
32K			
32L			

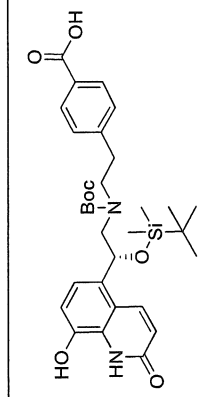
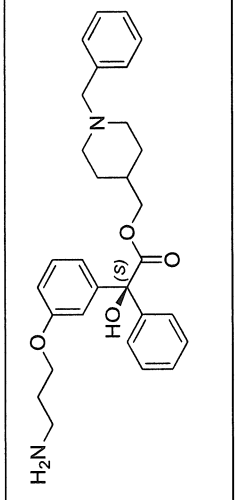
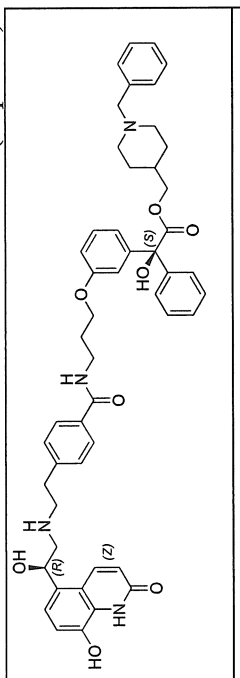
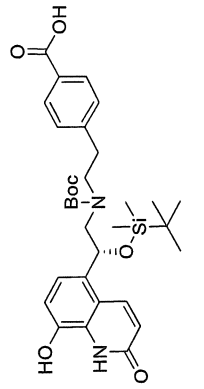
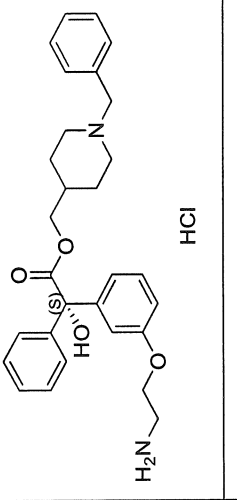
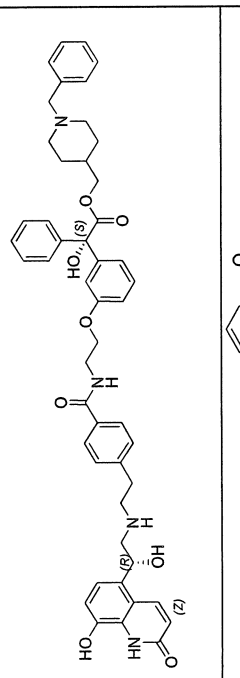
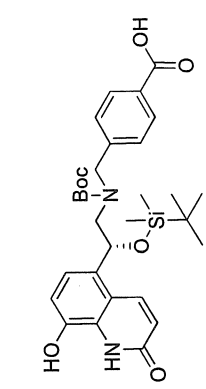
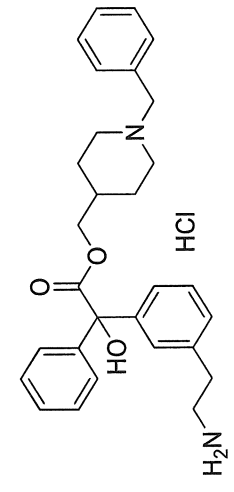
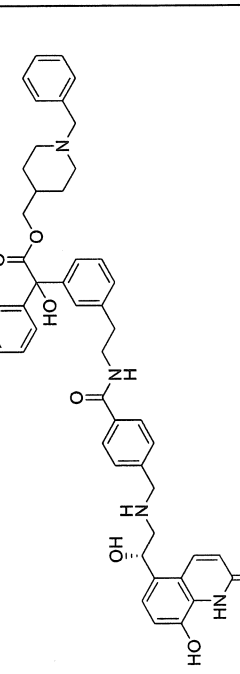
(tiếp theo)

32M			
33			
33A			
34			

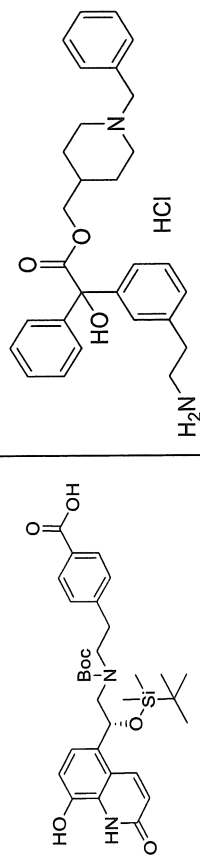
(tiếp theo)

35			
36			
36A			

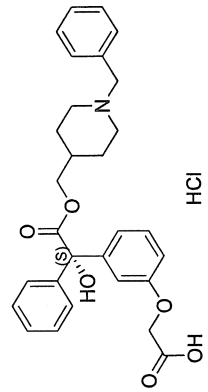
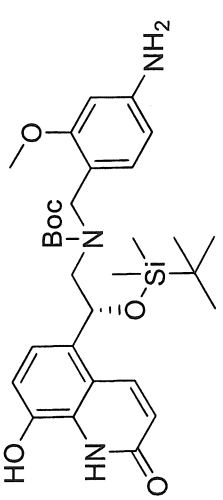
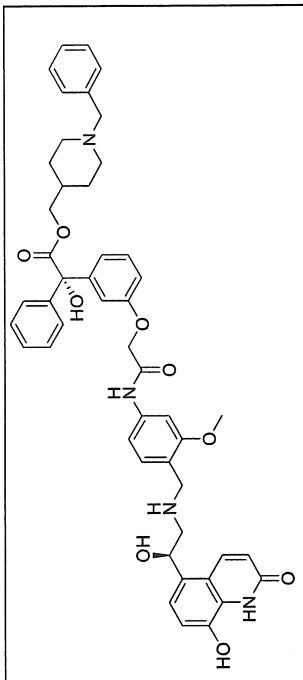
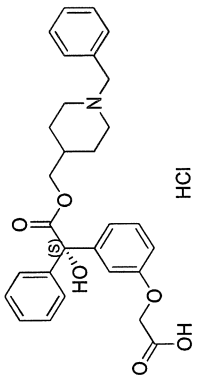
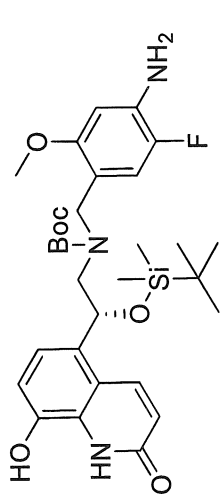
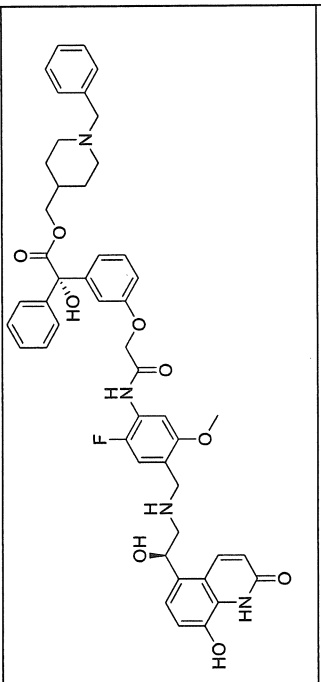
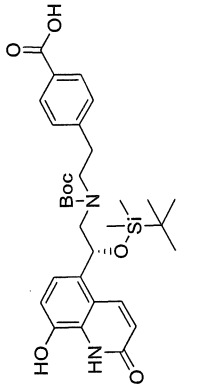
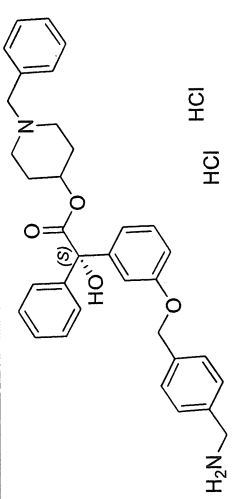
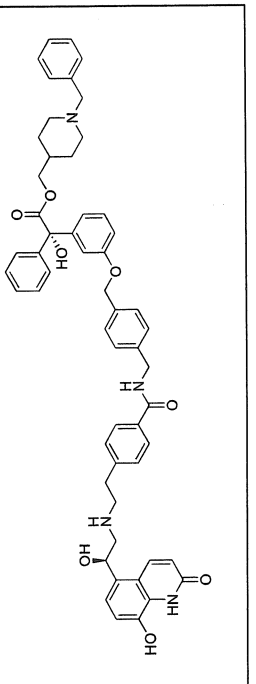
(tiếp theo)

37			
38			
39			

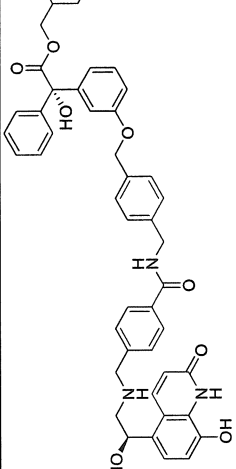
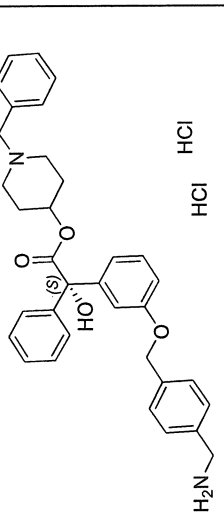
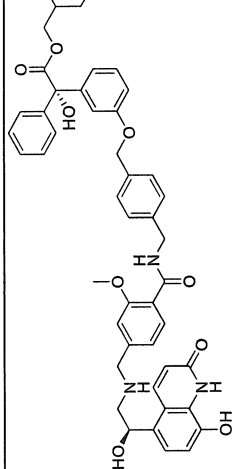
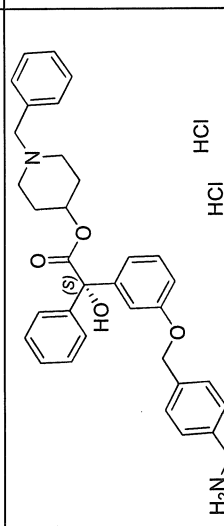
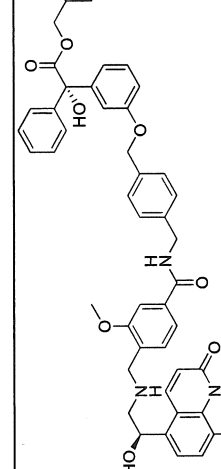
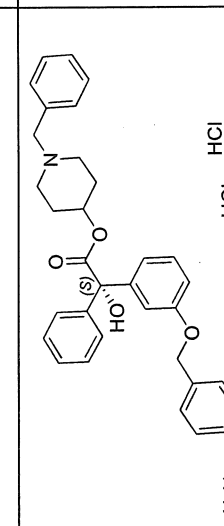
(tiếp theo)

40			
41			
42			

(tiếp theo)

42A			
42B			
42C			

(tiếp theo)

42D			
42E			
42F			

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
31	7,32	7	(DMSO-d_6, 90 °C); δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 15H), 7,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 3H), 6,52 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,79 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 4H), 2,84 - 2,76 (m, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,53 - 1,42 (m, 3H), 1,24 - 1,07 (m, 4H).	mono format
32	7,18	7	(MeOD); δ 8,50 (s, 2H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 6H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 3H), 6,90 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=4,4, 8,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,57 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 2,55 (dd, J=10,4, 12,3 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,70 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,36 (q, J=12,5 Hz, 2H).	Format
32A	2,47	11	(MeOD); δ 8,47 (s, 2H), 8,26 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,25 (m, 14H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 6,91 (dd, J=2,2, 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,46 - 5,38 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 6H), 3,97 (s, 3H), 3,59 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H), 3,29 (d, J=12,7 Hz, 2H), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,74 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 2H).	Format
32B	2,51	11	(MeOD); δ 8,53 (s, 1H), 8,30 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 13H), 7,14 (dd, J=1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 3H), 6,93 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=4,8, 8,3 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,11 - 4,05 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 4H), 2,53 (dd, J=10,2, 12,2 Hz, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 2H).	mono-format

(tiếp theo)

32C	2,46	11	(MeOD); δ 8,99 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J=2,3, 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 12H), 7,02 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 2H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,39 (dd, J=5,2, 7,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,12 - 4,04 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,59 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 4H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 2H).	mono-format
32D	2,53	11	(MeOD); δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 7H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 7,24 (dd, J=8,3, 8,3 Hz, 2H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 6,90 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, J=6,6, 6,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 4H), 4,11 - 4,03 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,57 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 4H), 2,37 (dd, J=11,9, 11,9 Hz, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,44 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,37 - 1,27 (m, 2H).	mono-format
32E	2,55	11	(MeOD); δ 8,39 (s, 2H), 8,33 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 5H), 7,41 - 7,30 (m, 5H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,03 - 6,95 (m, 3H), 6,90 (dd, J=2,4, 8,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=4,3, 8,6 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 6H), 4,05 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,57 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,76 (d, J=13,4 Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H).	format
32F	2,51	11	(MeOD); δ 8,43 (s, 2H), 8,31 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 5H), 7,42 - 7,24 (m, 9H), 7,05 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (dd, J=2,5, 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 - 5,37 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 9H), 3,58 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 3,14 (d, J=6,8 Hz, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,76 (d, J=12,6 Hz, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 2H).	format
32G	2,55	11	(MeOD); δ 8,36 (s, 2H), 8,14 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 12H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 6,92 - 6,83 (m, 3H), 6,78 (dd, J=2,1, 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, J=4,5, 8,6 Hz, 1H), 4,71 - 4,64 (m, 1H), 4,12 (d, J=2,8 Hz, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,45 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 4H), 2,43 (dd, J=11,0, 12,0 Hz, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,58 (d, J=13,1 Hz, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 8H).	format

(tiếp theo)

32H	2,49	11	(MeOD); δ 8,46 (s, 2H), 8,32 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,23 (m, 14H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (dd, J=2,1, 8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=4,2, 9,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 8H), 3,56 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,09 - 2,05 (m, 2H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H).	format
32I	2,48	11	(MeOD) d 8,46 (s, 2H), 8,30 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 12H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,91 (dd, J=2,1, 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,36 (t, J=6,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 2H), 3,23 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,10 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,72 (d, J=12,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 2H).	format
32J	2,48	11	(MeOD); δ 8,50 (s, 2H), 8,30 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 12H), 7,09 (s, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (dd, J=2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=5,2, 8,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 6H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (t, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 3,04 (m, 2H), 2,57 (dd, J=11,7 Hz, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,68 (d, J=12,1 Hz, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H).	format
32K	2,47	11	(MeOD); δ 8,66 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,31 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=2,1, 8,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 6H), 7,37 - 7,22 (m, 6H), 7,10 (dd, J=2,0, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,63 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=4,5, 8,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 6H), 3,62 (t, J=6,6, 6,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 2,69 (dd, J=11,5, 11,5 Hz, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,72 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 2H).	format
32L	2,49	11	(MeOD); δ 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 6H), 7,36 - 7,21 (m, 6H), 7,02 - 6,96 (m, 3H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 6,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,27 (dd, J=4,0, 8,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 6H), 3,95 (s, 2H), 3,57 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,99 - 2,86 (m, 2H), 2,57 (dd, J=10,0, 12,5 Hz, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,69 (d, J=12,4 Hz, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H).	mono-format

(tiếp theo)

32M	2,53	11	(MeOD) d 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, J=1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 7H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 3H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,63 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,27 (dd, J=4,2, 8,5 Hz, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 4H), 4,05 (t, J=6,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,58 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,24 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,71 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 2H).	mono-format
33	7,28	7	(DMSO-d_6, 90 °C); δ 8,23 (s, 2H), 8,19 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 13H), 7,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 4H), 6,53 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,19 - 5,13 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,00 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,84 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 4H), 1,88 - 1,61 (m, 5H), 1,56 - 1,43 (m, 3H), 1,17 - 1,09 (m, 4H).	Format
33A	2,52	1	(DMSO-d_6); δ 8,35 (s, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,18 – 7,26 (m, 15 H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 3H), 6,61 - 6,59 (m, 1H), 5,31 (d, J=6,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,54 - 4,53 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,04 - 2,78 (m, 8H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,59 - 1,52 (m, 6H), 1,24 - 1,13 (m, 4H).	Format
34	7,39	7	(DMSO-d_6, 90 °C); δ 8,63 (t, J=7,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,17 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 11H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 3H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,53 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,15 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 4H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,86 (d, J=6,5 Hz, 4H), 2,71 (d, J=11,4 Hz, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 3H), 1,16 - 1,06 (m, 2H).	Format
35	2,50	11	(DMSO--d_6); δ 10,54 - 10,48 (m, 2H), 9,57 - 9,47 (m, 1H), 8,64 - 8,64 (m, 2H), 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 8H), 7,36 - 7,24 (m, 6H), 7,16 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 1H), 6,59 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,25 - 6,14 (m, 1H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,26 (dt, J=6,0, 18,4 Hz, 2H), 4,00 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,54 - 3,54 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 4H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 3H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,27 - 1,11 (m, 3H).	TFA

(tiếp theo)

36	2,38	11	(DMSO-d_6, 100°C); δ 8,24 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 5H), 7,44 - 7,25 (m, 6H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 3H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,61 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=4,7, 8,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 3H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 6H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,76 (m, 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 2H).	TFA
36A	2,53	11	(DMSO-d_6); δ 8,35 (s, 2H), 8,26 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 12H), 7,18 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,60 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=3,5, 8,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J=4,3 Hz, 2H), 4,32 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,83 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,05 - 2,86 (m, 5H), 2,78 (d, J=11,4 Hz, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,69 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 7H), 1,23 - 1,12 (m, 3H), 1,00 - 0,97 (m, 1H).	Format
37	2,48	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 6H), 7,44 - 7,23 (m, 9H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 6,91 (dd, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,5, 8,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=6,6, 24,6 Hz, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 4H), 3,56 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 4H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,97 (dd, J=10,7, 12,7 Hz, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 1,94 (dd, J=3,1, 8,9 Hz, 1H), 1,83 (d, J=14,6 Hz, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 2H).	TFA
38	2,46	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 6H), 7,44 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,25 (m, 5H), 7,06 - 6,93 (m, 4H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,6, 7,9 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 4H), 3,75 (dd, J=5,7, 5,7 Hz, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 5H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 2,96 (dd, J=12,5, 12,5 Hz, 2H), 2,00 - 1,78 (m, 4H), 1,50 - 1,35 (m, 2H).	TFA
39	2,41	11	(MeOD); δ 8,28 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 5H), 7,39 - 7,26 (m, 10H), 7,03 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=1,7, 9,9 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=5,8, 7,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,08 (d, J=3,5 Hz, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,49 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 4H), 1,95 (s, 1H), 1,82 (d, J=14,1 Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H).	TFA

(tiếp theo)

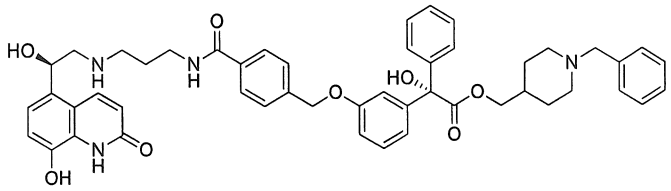
40	2,47	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 5H), 7,43 - 7,35 (m, 5H), 7,35 - 7,25 (m, 7H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,10 (dd, J=1,5, 6,3 Hz, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 3H), 3,02 - 2,88 (m, 5H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 2H).	TFA
41	2,47	11	(DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 2H), 9,58 (s, 1H), 9,19 (d, J=27,2 Hz, 2H), 8,10 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48 (s, 5H), 7,32 (s, 6H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,57 (d, J=9,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,36 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,41 (t, J=8,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 5H), 4,12 (d, J=7,2 Hz, 3H), 4,01 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 4H), 2,90 - 2,89 (m, 2H), 1,75 (d, J=14,8 Hz, 3H), 1,37 (d, J=13,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,21 (m, 2H).	TFA
42	2,46	11	(MeOD) δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,50 (dd, J=4,0, 4,0 Hz, 6H), 7,43 (dd, J=3,9, 8,2 Hz, 3H), 7,39 - 7,27 (m, 5H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,45 - 5,40 (m, 1H), 4,53 - 4,48 (m, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,15 - 4,09 (m, 5H), 3,49 - 3,35 (m, 3H), 3,29 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 4H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,13 - 1,72 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 2H).	TFA
42A	2,43	11	(MeOD); δ 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 14H), 7,13 (dd, J=2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 6,63 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=6,5, 6,5 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,08 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,14 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,05 (d, J=11,8 Hz, 2H), 2,39 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,61 (d, J=12,7 Hz, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 2H).	mono-format
42B	2,49	11	(MeOD); δ 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 11H), 7,23 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,63 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=5,6, 7,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,10 - 4,05 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 4H), 2,24 (dd, J=11,5, 11,5 Hz, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,58 (d, J=12,0 Hz, 2H), 1,34 - 1,27 (m, 2H).	mono-format

(tiếp theo)

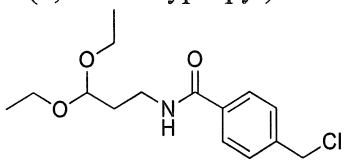
42C	2,57	11	(DMSO-d_6, 90 °C) d 8,69 (t, J=5,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,46 (s, 5H), 7,38 - 7,24 (m, 12H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=4,4, 8,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,51 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 4H), 3,24 - 3,18 (m, 3H), 2,86 - 2,86 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,73 - 1,72 (m, 2H), 1,42 - 1,42 (m, 2H).	TFA
42D	2,64	11	(DMSO-d_6) δ 10,53 (m, 2H), 9,45 - 9,40 (m, 1H), 9,17 (m, 3H), 8,13 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,42 - 7,35 (m, 10H), 7,17 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,63 (dd, J=1,8, 9,9 Hz, 1H), 6,23 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,39 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,54 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,38 - 4,25 (m, 4H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 3H), 1,44 - 1,35 (m, 2H).	TFA
42E	2,60	11	(MeOD); δ 8,38 (s, 2H), 8,19 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,12 (m, 17H), 7,05 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 4H), 6,54 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,31 - 5,26 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,97 (dd, J=1,8, 6,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,14 - 3,02 (m, 4H), 2,54 (dd, J=11,0, 11,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 1H), 1,57 (d, J=12,2 Hz, 2H), 1,31 - 1,19 (m, 2H).	format
42F	2,59	11	(MeOD); δ 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 - 7,24 (m, 16H), 7,05 - 6,92 (m, 5H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,45 - 5,37 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (dd, J=1,3, 6,4 Hz, 2H), 3,98 (s, 5H), 3,82 (s, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,67 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,37 (q, J=11,9 Hz, 2H).	mono-format

Ví dụ 6

(*S*)-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl) carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 43)



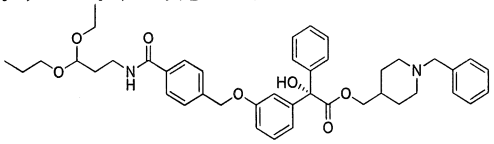
Bước 1: 4-(Clometyl)-N-(3,3-dietoxypropyl)benzamit



Dung dịch chứa 4-(clometyl)-benzoyl clorua (1,17 g, 6,21 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung dung dịch chứa 3,3-dietoxypropan-1-amin (0,914 g, 6,21 mmol) và trietylamin (1,04 mL, 7,77 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, nước muối và làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,83 g, 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 8,45 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,56 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,59 (ddd, J=7,1, 9,5, 14,1 Hz, 2H), 3,45 (ddd, J=7,1, 9,5, 14,1 Hz, 2H), 3,29 (dd, J=6,0, 7,4 Hz, 2H), 1,79 (dd, J=6,4, 13,6 Hz, 2H), 1,12 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 6H).

Bước 2: (2*S*)-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((4-((3-etoxy-3-propoxypropyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong quy trình 7 bước 4 với 4-(clometyl)-N-(3,3-dietoxypropyl)benzamit thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 8,43 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 11H), 6,97 - 6,90 (m, 3H), 6,60 (s,

1H), 5,11 (s, 2H), 4,56 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,58 (ddd, J=7,1, 9,5, 14,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 5H), 2,73 - 2,67 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 3H), 1,12 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 6H).

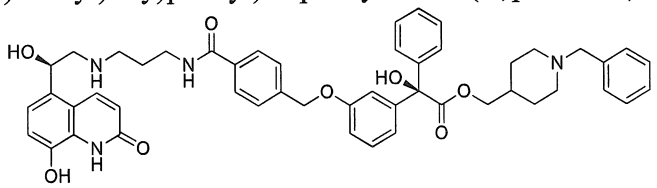
Bước 3: Hợp chất (43)

Hợp chất nêu ở đề mục (43) được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 Bước 9.

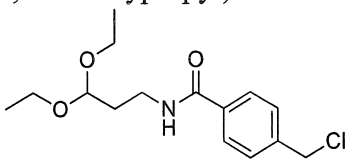
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
43	7,26	7	(DMSO-d_6, 90°C); δ 8,37 (dd, J=5,6, 5,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 8H), 7,38 - 7,24 (m, 6H), 7,16 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 3H), 6,56 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=4,5, 8,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 4H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 2,88 - 2,88 (m, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,74 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,42 (m, 2H).	TFA

Ví dụ 7

(*R*)-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino) propyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 44)



Bước 1: 4-(Clometyl)-N-(3,3-dietoxypropyl)benzamit

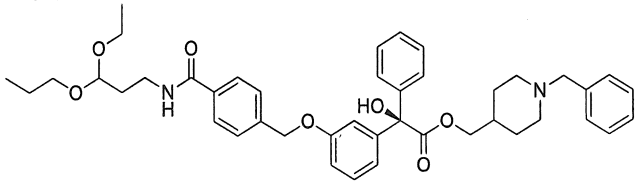


Dung dịch chứa 4-(clometyl)-benzoyl clorua (1,17 g, 6,21 mmol) trong DCM

(10 mL) được bổ sung dung dịch chứa 3,3-dietoxypropan-1-amin (0,914 g, 6,21 mmol) và trietylamin (1,04 mL, 7,77 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, nước muối và làm khô bằng magie sulfat khan và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,83 g, 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 8,45 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,56 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,59 (ddd, J=7,1, 9,5, 14,1 Hz, 2H), 3,45 (ddd, J=7,1, 9,5, 14,1 Hz, 2H), 3,29 (dd, J=6,0, 7,4 Hz, 2H), 1,79 (dd, J=6,4, 13,6 Hz, 2H), 1,12 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 6H).

Bước 2: (2*R*)-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((4-((3-etoxy-3-propoxypropyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong quy trình 7 với axit (*R*)-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic thay cho axit (*S*)-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic ở bước 1 và 4-(clometyl)-N-(3,3-dietoxypropyl)benzamit thay cho *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 4.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 8,43 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 11H), 6,97 - 6,90 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,56 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,58 (ddd, J=7,1, 9,5, 14,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 5H), 2,73 - 2,67 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 3H), 1,12 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 6H).

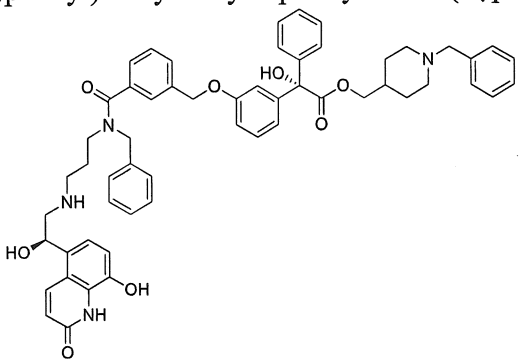
Bước 3: (hợp chất 44)

Hợp chất nêu ở đề mục (44) được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 1 bước 9.

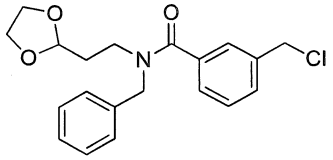
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
44	7,25	6	(DMSO-d6, 90°C); δ 8,36 (dd, J=5,5, 5,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,48 (m, J=5,5 Hz, 8H), 7,38 - 7,24 (m, 6H), 7,16 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 3H), 6,57 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=4,5, 8,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 4H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,77 - 1,74 (m, 2H), 1,42 - 1,42 (m, 2H).	TFA

Ví dụ 8

(*S*)-(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-(benzyl(3-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl) carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (hợp chất 45)



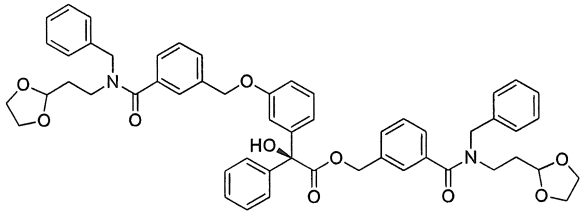
Bước 1: N-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)etyl)-N-benzyl-3-(clometyl)benzamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 5 bước 1 với *N*-benzyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)etanamin thay cho 3,3-dietoxypropan-1-amin và 3-(clometyl)benzoyl clorua thay cho 4-(clometyl)benzoyl clorua.

Bước 2: (*S*)-3-((2-(1,3-Dioxolan-2-yl)etyl)(benzyl)carbamoyl)benzyl 2-(3-((3-((2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)(benzyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-

phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 4 Bước 1 với N-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-N-benzyl-3-(clometyl)benzamit thay cho 2-(4-clobutyl)-1,3-dioxolan.

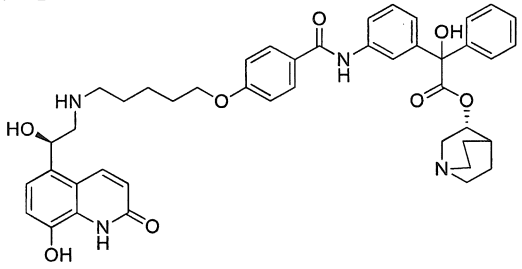
Bước 3: (hợp chất 45)

Hợp chất nêu ở đề mục (45) được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 4 bước 2 đến bước 4.

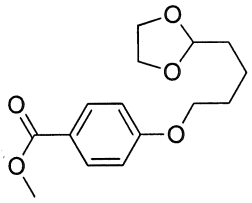
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
45	7,50	6	(DMSO-d6, 90°C); δ 8,15 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Hz, 8H), 7,38 - 7,22 (m, 12H), 7,14 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 4H), 6,55 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,30 (dd, J=4,8, 7,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,07 - 4,07 (m, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 7H), 2,99 (s, 2H), 1,96 (dd, J=7,5, 7,5 Hz, 3H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,40 - 1,40 (m, 2H).	TFA

Ví dụ 9

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy) benzamido)phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 46)



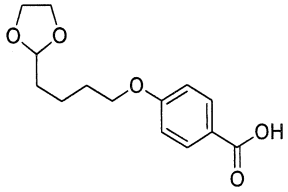
Bước 1: Metyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)benzoat



Dung dịch chứa metyl 4-hydroxybenzoat (1 g, 6,57 mmol) trong DMF (0,509 ml) K_2CO_3 (1,045 g, 7,56 mmol) và 2-(4-bromobutyl)-1,3-dioxolan (1,649 g, 7,89 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước NaCl bão hòa (25 ml) và pha nước được chiết bằng DCM (10ml x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, các chất giải hấp: 100% n-Hex đến 100% AcOEt) để tạo ra metyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)benzoat (1,6 g, 5,71 mmol, hiệu suất 87 %).

UPLC-MS: 1,07 phút, 249 [(M+H)-MeOH]+, phương pháp 2.

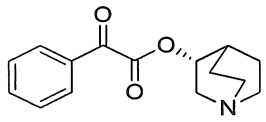
Bước 2: axit 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)benzoic



Dung dịch chứa metyl 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)benzoat (1,13 g, 4,03 mmol) trong THF (24 ml, 293 mmol), LiOH 1M (1,209 ml, 1,209 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LiOH 1M (1,5 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua ngày cuối tuần để phản ứng hoàn thành. $NaHCO_3$ được bổ sung vào ở độ pH = 6-7 và pha nước được chiết bằng AcOEt (10 ml x 3). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng cho các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,86 phút, 267 [(M+H)]+, phương pháp 2.

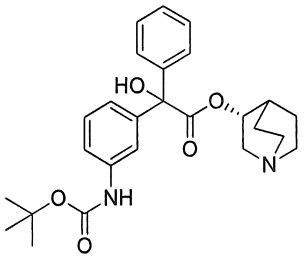
Bước 3: (R)-quinuclidin-3-yl 2-oxo-2-phenylaxetat



Dung dịch chứa axit 2-oxo-2-phenylaxetic (1 g, 6,66 mmol) trong DCM (25 ml, 389 mmol), oxalyl clorua (0,816 ml, 9,33 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Sau đó, (R)-quinuclidin-3-ol (0,847 g, 6,66 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. DCM (50 ml) được bổ sung vào và pha hữu cơ rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 ml X 3). Lớp hữu cơ được làm bay hơi trong chân không để tạo ra (R)-quinuclidin-3-yl 2-oxo-2-phenylaxetat (870 mg, 3,36 mmol, hiệu suất 50,4 %) dưới dạng sản phẩm thô dạng dầu mà được sử dụng cho các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,37 phút, 260 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 4: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

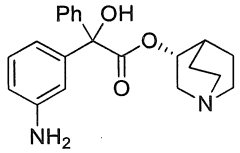


Dung dịch chứa (R)-quinuclidin-3-yl 2-oxo-2-phenylaxetat (960 mg, 3,70 mmol) trong THF (20 ml, 244 mmol) ở -15 độ, được bổ sung từng giọt (3-(bis(trimetylsilyl)amino)phenyl)magie clorua 1M trong THF (3,70 ml, 3,70 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở 0 độ, sau đó để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung MeCN (2ml) và tách giữa AcOEt (200mL) và nước (200mL). Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, một lần bằng NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo hợp chất đã loại nhóm silyl. Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM (20 ml) và di-tert-butyl dicacbonat (1,117 ml, 4,81 mmol), DMAP (90 mg, 0,740 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,838 ml, 4,81

mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. DCM được làm bay hơi trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, các chất giải hấp: DCM đến DCM/EtOH 1/1) để tạo ra (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (580 mg, 1,282 mmol, hiệu suất 34,6 %)

UPLC-MS: 0,64 phút, 454 [M+H]+, phương pháp 2.

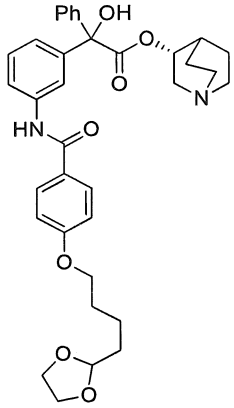
Bước 5: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-aminophenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua



Dung dịch chứa (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (500 mg, 1,105 mmol) trong axetonitril (2 ml) được bổ sung HCl 4M trong dioxan (1 ml, 32,9 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-aminophenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua (493 mg, 1,160 mmol, hiệu suất 105 %) mà được sử dụng cho các bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,50 phút, 426 [M+H]+, phương pháp 1.

Bước 6: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy) benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

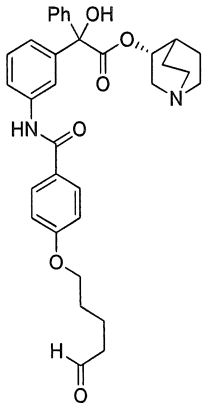


Dung dịch chứa axit 4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)benzoic (324 mg, 1,215

mmol)) trong DMF (5 ml), HATU (504 mg, 1,326 mmol) và DIPEA (212 µl, 1,215 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-aminophenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua (470 mg, 1,105 mmol) trong DMF (5 ml) và DIPEA (386 µl, 2,210 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha (C-18 silica gel, chất giải hấp: 100% H2O/axetonitril 95/5+HCOOH 0,1% đến 100% H2O/ACN 5/95+HCOOH 0,1%) để tạo ra (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (272 mg, 0,453 mmol, hiệu suất 41,0 %).

UPLC-MS: 0,72 phút, 601 [M+H]+, phương pháp 2.

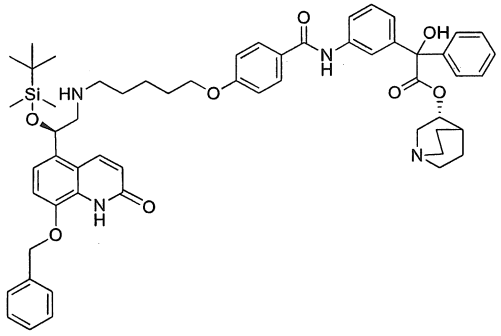
Bước 7: (R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(4-((5-oxopentyl)oxy) benzamido)phenyl)-2-phenylaxetat



Dung dịch chứa (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (272 mg, 0,453 mmol) trong axetonitril (5,723 ml) HCl 2M (5,6 ml, 11,32 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào đến độ pH=8 và pha nước được chiết bằng AcOEt (50 ml X 2). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (195 mg, 0,350 mmol, hiệu suất 77 %) mà được sử dụng cho các bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,67 phút, 557 [M+H]+, phương pháp 2.

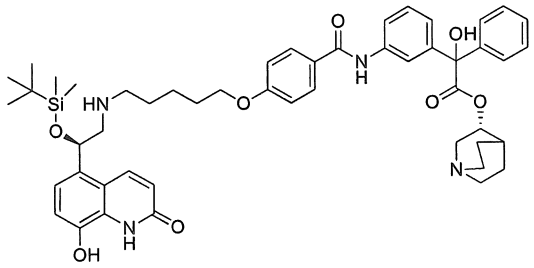
Bước 8: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)pentyl)oxy)benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



(R)-5-(2-amino-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on (223 mg, 0,525 mmol) và axit axetic (0,040 ml, 0,701 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(4-((5-oxopentyl)oxy)benzamido)phenyl)-2-phenylaxetat (195 mg, 0,350 mmol) trong dung dịch DCM/EtOH tỷ lệ 1/1 (4 ml). Sau đó một thìa natri sulfat được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, natri triaxetoxybohydrua (371 mg, 1,752 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. HCl 2M (2ml) được bổ sung vào, hỗn hợp này được lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha (C-18 silica gel, chất giải hấp: 100% H2O/axetonitril 95/5+HCOOH 0,1% đến 100% H2O/ACN 5/95+HCOOH 0,1%) để tạo ra (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)pentyl)oxy)benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (150 mg, 0,155 mmol, hiệu suất 44,4 %).

UPLC-MS: 1,43 phút, 966 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 9: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-((5-(((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl) oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino) pentyl)oxy)benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



(R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)pentyl)oxy) benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (150 mg, 0,155 mmol) và Pd-C 5% Enghelhart (50% nước) (165 mg, 1,554 μmol) được hòa tan trong MeOH (5 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển H_2 trong 2 giờ. Phản ứng được lọc qua tấm xelit nhỏ và dịch lọc làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, 0,080 mmol, hiệu suất 51,5 %).

UPLC-MS: 1,17 phút, 876 [M+H]+, phương pháp 4.

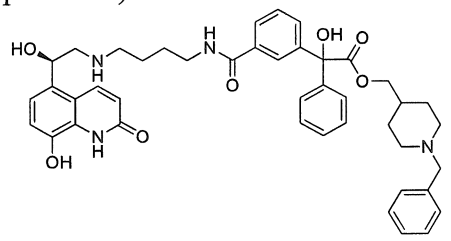
Bước 10 (hợp chất 46)

HCl 4M trong dioxan (800 μL, 3,20 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(4-((5-(((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)benzamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (70 mg, 0,080 mmol) trong THF (2 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, sau đó giữ ở -4 độ qua đêm và sau đó lại khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Et2O (20ml) được bổ sung vào và lấy ra trong chân không hai lần, sau đó dung môi còn lại được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm mà không làm ấm để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46) (12 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 17,59 %).

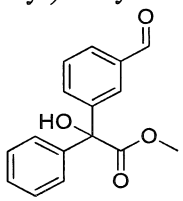
N	Thời gian lưu (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
46	3,99	761,0	5	(MeOH-d_4) δ 8,50 (br, s., 2 H), 8,36 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=8,88, 7,23 Hz, 2 H), 7,64 - 7,16 (m, 9 H), 7,01 (dd, J=14,63, 8,39 Hz, 3 H), 6,68 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 5,46 - 5,34 (m, 1 H), 5,16 (br, s., 1 H), 4,10 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 3,54 - 3,44 (m, 1 H), 3,26 - 2,73 (m, 8 H), 2,34 - 2,12 (m, 1 H), 2,02 - 1,73 (m, 5 H), 1,72 - 1,46 (m, 6 H)	Format

Ví dụ 10

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl) carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 47)



Bước 1: metyl 2-(3-formylphenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

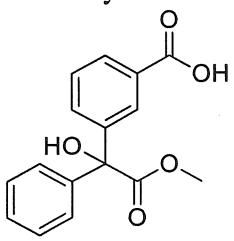


Dung dịch chứa metyl 2-oxo-2-phenylaxetat (4,9 mL, 34,7 mmol) trong 133 mL THF khan được bổ sung từng giọt ở -20°C, 40 mL (3-(dietoxymetyl)phenyl)magie bromua 1M trong THF (40,0 mmol) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng bằn cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm; phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa 20 mL dung dịch nước HCl 2M và 20 mL MeCN. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở

nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng AcOEt và dung dịch nước HCl 1M, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi làm bay hơi, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, chất giải hấp: hexan đến 6/4 AcOEt/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,8 g, 25,2 mmol, hiệu suất 75 %).

UPLC-MS: 0,89 phút, 253,1 $[(M+H)-H_2O]+$, phương pháp 1, a20140911_06

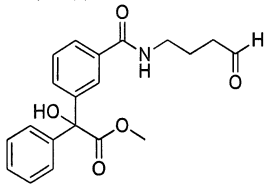
Bước 2: axit 3-(1-hydroxy-2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)benzoic



Metyl 2-(3-formylphenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (3,8 g, 14,06 mmol), $K_2H_2PO_4$ (3,83 g, 28,1 mmol), 2-metyl-2-buten (14,89 ml, 141 mmol) và $NaClO_2$ (2,54 g, 28,1 mmol) được cho phản ứng trong 36 mL t-BuOH/nước 1/1 từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1M đến độ pH 6-7, pha loãng bằng nước và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được sắc ký nhanh (silica gel, chất giải hấp: 100% DCM + 0,2% AcOH đến 80/20 DCM/EtOH +0,2%AcOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,1 g). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,79 phút, 269,2 $[(M+H)-H_2O]+$, phương pháp 1.

Bước 3: metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-oxobutyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat

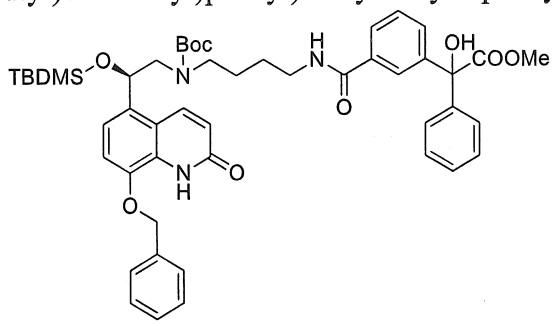


Axit 3-(1-hydroxy-2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)benzoic 2 (2,6 g, 9,08 mmol) và HATU (3,45 g, 9,08 mmol) được cho phản ứng trong 30 phút ở 0°C, sau đó 4,4-dietoxybutan-1-amin (2,354 ml, 13,62 mmol) và DIEA (2,379 ml, 13,62 mmol) được

bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 100 mL dung dịch nước Hcl 1M và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng AcOEt, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Dầu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, chất giải hấp: hexan đến AcOEt) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2 g, 5,63 mmol, hiệu suất 62,0 %). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,73 phút, 356,1 [M+H]+, phương pháp 1.

Bước 4: metyl 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

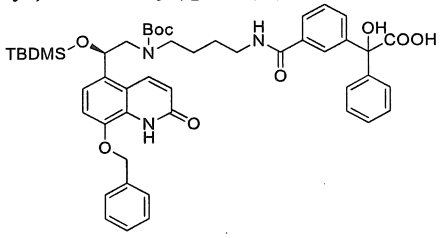


1(R)-5-(2-amino-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on (2,390 g, 5,63 mmol)) và metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-oxobutyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat (2 g, 5,63 mmol) được cho phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng trong 30 mL DCM vớ một đầu thìa Na_2SO_4, sau đó 0,3 mL AcOH và $NaB(OAc)_3H$ (2,39 g, 11,30 mm) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được lọc, làm khô đến một nửa thể tích ban đầu và pha loãng bằng 10 mL THF và 10 mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và được bổ sung Boc_2O (2,46 g, 11,30 mmol). Hỗn hợp này được khuấy mãnh liệt trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng AcOEt và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, DCM to AcOEt) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,9 g,

1,042 mmol, hiệu suất 18,51 %).

UPLC-MS: 1,56 phút, 864,5 [M+H]+, phương pháp 1.

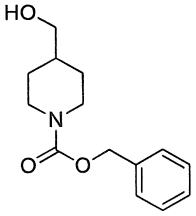
Bước 5: axit 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Metyl 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (0,9 g, 1,042 mmol) và LiOH (0,125 g, 5,21 mmol) được cho phản ứng trong 7 mL THF/nước 1/1 trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 0,1M và chiết bằng AcOEt, lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước HCl 0,1M, một lần bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (869 mg, 1,022 mmol, hiệu suất 98 %).

UPLC-MS: 1,50 phút, 850,3 [M+H]+, phương pháp 1.

Bước 6: benzyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat



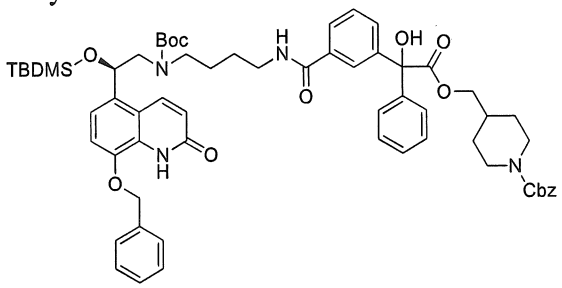
Piperidin-4-ylmetanol (5,2 g, 45,1 mmol) được hòa tan trong 60 mL THF và 60 mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và sau đó benzyl (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) cacbonat

(11,25 g, 45,1 mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tách giữa AcOEt và nước, rửa hai lần bằng dung dịch nước HCl 1M và dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, làm

bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10,77 g, 43,2 mmol, hiệu suất 96 %). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,80 phút, 250,2 [M+H]+, phương pháp 1.

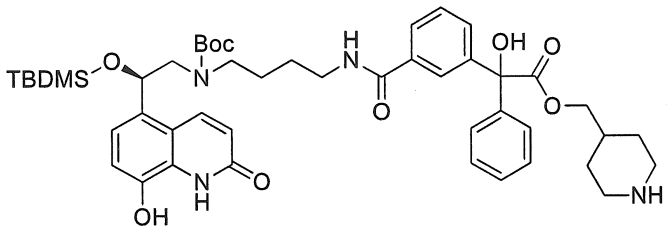
Bước 7: benzyl 4-((2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy) metyl)piperidin-1-carboxylat



Axit 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (400 mg, 0,471 mmol) và CDI (229 mg, 1,412 mmol) được cho phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó benzyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (469 mg, 1,882 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 60°C, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm thô được tách giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và AcOEt, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, chất giải hấp: DCM đến AcOEt) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 0,102 mmol, hiệu suất 21,62 %).

UPLC-MS: 1,68 phút, 1082,6 [M+H]+, phương pháp 1.

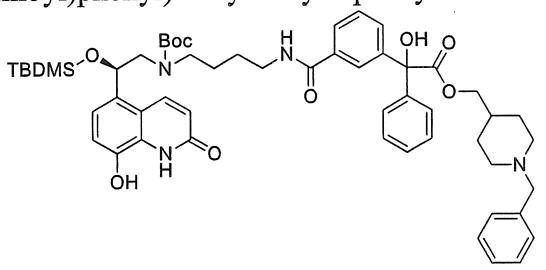
Bước 8: piperidin-4-ylmetyl 2-(3-((4-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat format



Benzyl 4-((2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino) butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (110 mg, 0,102 mmol) được hòa tan trong 1 mL MeOH, bổ sung 7,80 µl HCOOH, Pd-C ẩm 10% (10,83 mg, 5,09 µmol) và hydro hóa trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới áp lực bóng khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,94 phút, 857,6 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 9: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((4-((tert-butoxycacbonyl) ((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



piperidin-4-ylmetyl 2-(3-((4-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino) butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat format (92 mg, 0,102 mmol) và benzaldehyt (13,45 µl, 0,132 mmol) được hòa tan trong 1 mL DCM và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó 7,58 µl AcOH và $Na(OAc)_3H$ (28,1 mg, 0,132 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cần thêm 1 đương lượng aldehyt và $Na(OAc)_3H$ để phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, rửa hai lần bằng

dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,04 phút, 946,6 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 10: (hợp chất 47)

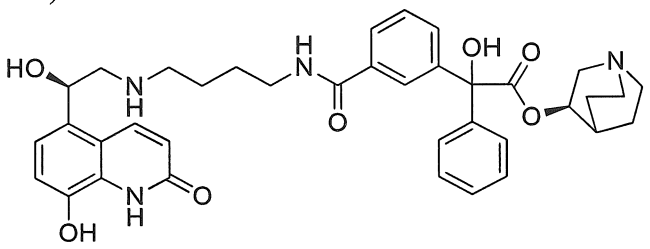
(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((4-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (100 mg, 0,106 mmol) được hòa tan trong 0,5mL MeCN và bổ sung 2mL dung dịch nước HCl 5M. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó sắc ký nhanh đảo pha (C18 silica gel, chất giải hấp: từ 100% A đến 100% B, A: nước/MeCN 95/5 + 0,1%HCOOH, B: MeCN/nước 95/5 + 0,1% HCOOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (47) (68 mg, 0,082 mmol, hiệu suất 78 %).

N	Thời gian lưu (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
47	3,83	733,1	5	(DMSO-d_6) δ 10,56 - 10,00 (bs, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 7,94 - 7,86 (m, 1 H), 7,74 (dt, J=7,48, 1,36 Hz, 1 H), 7,50 - 7,117 (m, 13 H), 7,09 (d, J=7,89 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=7,89 Hz, 1 H), 6,70 (br, s., 1 H), 6,52 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 5,15 (br, s., 1 H), 4,45 - 4,19 (m, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 3,23 (m, 7 H), 2,91 – 2,63 (m, 6 H), 1,82 (t, J=11,02 Hz, 2 H), 1,53 (d, J=2,30 Hz, 5 H), 1,45 (d, J=13,15 Hz, 2 H).	Format

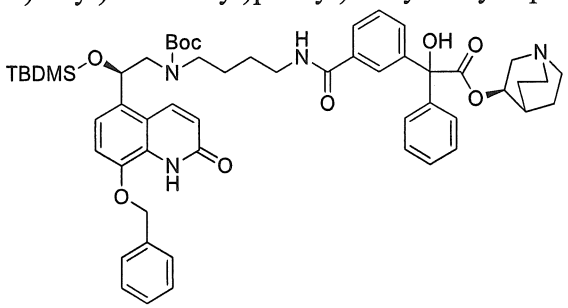
Ví dụ 11

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat

diformat (hợp chất 48)



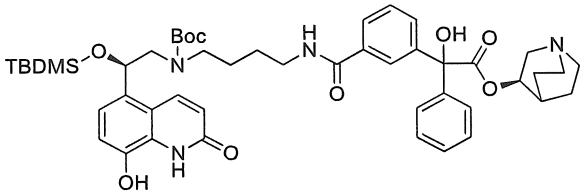
Bước 1: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic như được mô tả trong ví dụ 10, bước 5 (150 mg, 0,176 mmol) và CDI (57,2 mg, 0,353 mmol) được cho phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó (R)-quinuclidin-3-ol (67,3 mg, 0,529 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy qua đêm. Sản phẩm thô được tách giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và AcOEt, lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được được sắc ký nhanh (silica gel, chất giải hấp: từ 100% AcOEt đến 100% AcOEt/7N NH_3 trong MeOH 9/1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (93 mg, 0,097 mmol, hiệu suất 54,9 %).

UPLC-MS: 1,13 phút, 959,7 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 2: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-((4-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat format



(R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl) amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (90 mg, 0,094 mmol), Pd/C (9,98 mg, 4,69 µmol) và HCOOH (7,20 µl, 0,188 mmol) được hòa tan trong 0,94 mL MeOH và hydro hóa dưới áp lực bóng khí H_2 trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng đến khi loại benzyl hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên màng PTFE và làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (95 mg). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,95 phút, 869,6 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 3: (hợp chất 48)

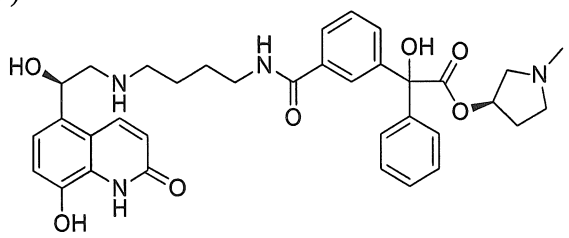
Hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với hợp chất theo ví dụ 10, bước 10 (86 mg, 0,094 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (48) 60 mg, 0,080 mmol, hiệu suất 85 %).

UPLC-MS: 3,30 phút (43,2%) - 3,32 phút (56,8%), 655,1 [M+H]+, phương pháp 5

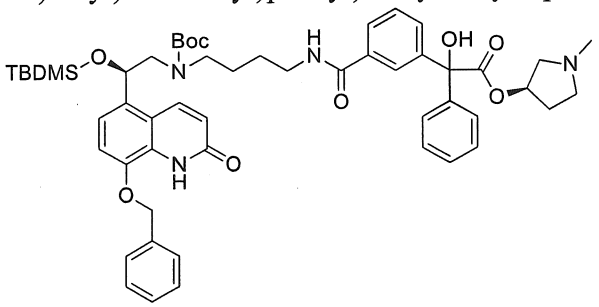
N	Thời gian lưu (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
48	3,31	655,1	5	(DMSO-d6) δ ppm 10,44 (s, 2 H), 10,25 (br, s., 1 H), 9,22 - 8,92 (m, 1 H), 8,75 - 8,48 (m, 2 H), 8,32 - 8,16 (m, 1 H), 7,95 (dt, J=5,59, 1,64 Hz, 1 H), 7,80 (t, J=8,06 Hz, 1 H), 7,68 - 7,30 (m, 7 H), 7,15 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 6,95 – 6,80 (m, 1 H), 6,55 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 6,01 - 6,25 (m, 1 H), 5,41 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 5,05 - 5,26 (m, 1 H), 3,59 - 3,79 (m, 2 H), 2,78 - 3,33 (m, 12 H), 2,22 (br, s., 1 H), 1,32 - 2,00 (m, 8 H)	Format

Ví dụ 12

(R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl) phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 49)



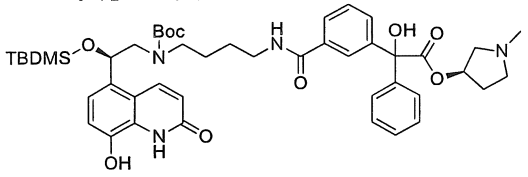
Bước 1: (R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự hợp chất ví dụ 11 bước 1 từ axit 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (150 mg, 0,176 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (93 mg, 0,100 mmol, hiệu suất 56,5 %).

UPLC-MS: 1,12 phút, 933,0 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 2: (R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-(3-((4-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự hợp chất ví dụ 11,

bước 2 từ (R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl) amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (90 mg, 0,092 mmol), Pd-C ẩm 10% (9,78 mg, 4,60 µmol) và HCOOH (7,05 µl, 0,184 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (90 mg). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,93 phút, 843,7 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 3: (hợp chất 49)

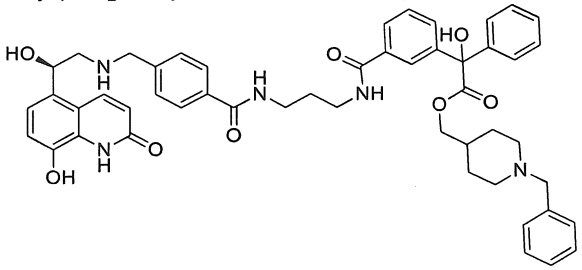
Hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự hợp chất ví dụ 10, bước 10 từ (R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-(3-((4-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat format (90 mg, 0,101 mmol) để tạo ra hợp chất mong muốn (40 mg, 0,055 mmol, hiệu suất 54,8 %).

N	Thời gian lưu (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
49	3,08	629,0	5	(DMSO-d_6) δ 10,10 - 10,50 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,16 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 7,90 (q, J=1,97 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=7,73, 1,48 Hz, 1 H), 7,24 - 7,50 (m, 7 H), 7,09 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=7,89 Hz, 1 H), 6,68 (br, s., 1 H), 6,52 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 5,08 - 5,28 (m, 2 H), 2,88 - 2,80 (m, 2 H), 2,76 (d, J=6,58 Hz, 2 H), 2,65 (dd, J=10,69, 6,08 Hz, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 2,47 (d, J=10,85 Hz, 1 H), 2,25 (d, J=7,23 Hz, 1 H), 2,18 (d, J=3,29 Hz, 4 H), 1,64 (td, J=6,74, 2,63 Hz, 1 H), 1,54 (br, s., 4 H)	Format

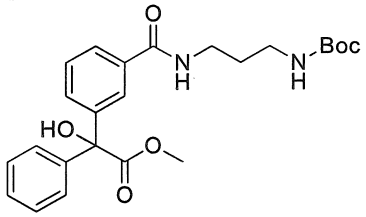
Ví dụ 13

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-

hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido) propyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 50)



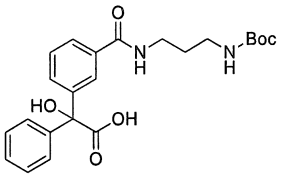
Bước 1: Metyl 2-(3-((3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl) carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit 3-(1-Hydroxy-2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)benzoicthu được như trong ví dụ 10, bước 2 (500 mg, 1,747 mmol) và TBTU (561 mg, 1,747 mmol) được cho phản ứng trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng trong 5 mL DMF, sau đó DIEA (0,305 ml, 1,747 mmol) và tert-butyl(3-aminopropyl)carbamat (335 mg, 1,921 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được tách giữa dung dịch nước HCl 0,5M và AcOEt, pha hữu cơ được rửa ba lần bằng dung dịch nước HCl 0,5M và một lần bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, một lần bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô bằng Na_2SO_4 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,78 g, 1,763 mmol, hiệu suất định lượng). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,99 phút, 465 [M+Na]+, phương pháp 1.

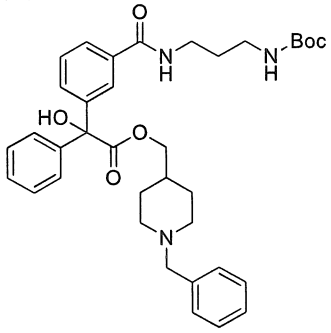
Bước 2: axit 2-(3-((3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl) carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Metyl 2-(3-((3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (0,77 g, 1,740 mmol) và LiOH (0,208 g, 8,70 mmol) được cho phản ứng trong 11 mL THF/nước 1/1 trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 0,5M và chiết bằng AcOEt. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,61 g, 1,424 mmol, hiệu suất 82 %).

UPLC-MS: 0,86 phút, 451,1 [M+Na]+, phương pháp 1.

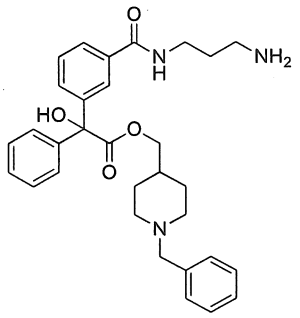
Bước 3: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-((tert-butoxycacbonyl) amino)propyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit 2-(3-((3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (300 mg, 0,700 mmol) và CDI (227 mg, 1,400 mmol) được cho phản ứng trong 4,7 mL DMF ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó (1-benzylpiperidin-4-yl)metanol (431 mg, 2,100 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C qua đêm. Phản ứng được tách giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và AcOEt, và pha hữu cơ sau khi làm bay hơi được sắc ký nhanh (silica gel, chất giải hấp: từ 100% AcOEt đến AcOEt/NH3 7N trong MeOH 80/20) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (310 mg, 0,503 mmol, hiệu suất 71,9 %). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,75 phút, 616,2 [M+H]+, phương pháp 2.

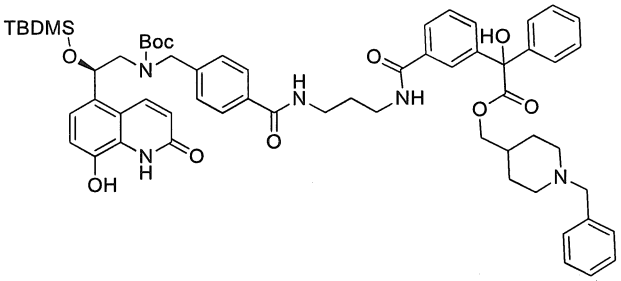
Bước 4: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-aminopropyl) carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-((tert-butoxycacbonyl)amino) propyl) carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (310 mg, 0,503 mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong 4M HCl dioxan (8,00 mmol) pha loãng bằng thêm 2,5 mL dioxan, sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được nghiền tinh chế trong Et_2O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,22 g, 0,374 mmol, hiệu suất 74,2 %) được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,38 phút, 516,1 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 5: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-(4-(((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)-carbamoyl) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit (R)-4-(((tert-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic, thu được như đối với quy trình 4 các bước 1-5, (63 mg, 0,111 mmol) và TBTU (35,6 mg, 0,111 mmol) được cho phản ứng trong 5 phút trong 1,1 mL DMF, (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-aminopropyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat diformat (85 mg, 0,144 mmol) và DIEA (58,0 µl, 0,332 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 60°C. Phản ứng được tách giữa AcOEt và dung dịch nước

$NaHCO_3$ bão hòa, rửa hai lần bằng nước, NaCl bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được (110 mg, 0,103 mmol, hiệu suất 93 %) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,06 phút, 1066,2 [M+H]+, phương pháp 2.

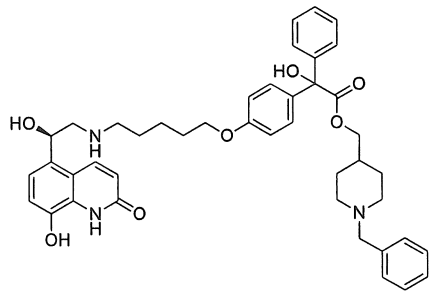
Bước 6: (hợp chất 50)

Hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự hợp chất ví dụ 10, bước 10, từ (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-(4-(((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (108 mg, 0,101 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50) (22 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 23,01 %).

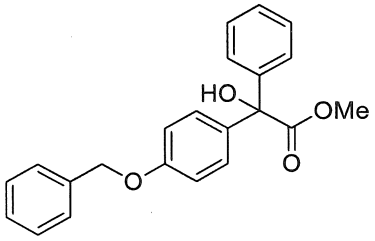
N	Thời gian lưu (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
50	3,91	852,1	5	(DMSO-d6) δ ppm 10,54 - 9,76 (bs, 2 H), 8,66 - 8,38 (m, 2 H), 8,23 - 8,05 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (d, J=7,94 Hz, 3 H), 7,52 - 7,14 (m, 15 H), 7,07 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,48 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 5,70 - 5,35 (m, 1 H), 5,53 -4,94 (m, 1 H), 4,23 - 4,45 (m, 1 H), 4,00 (d, J=6,62 Hz, 2 H), 3,88 (br, s., 2 H), 3,38 (m, 8 H), 2,72 (br, s., 4 H), 1,75 (s, 4 H), 1 64 - 1,43(m, 3 H)	Format

Ví dụ 14

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 51)



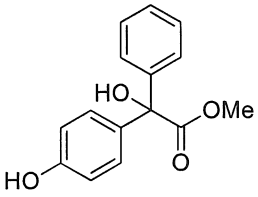
Bước 1: metyl 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat ()



Dung dịch chứa metyl 2-oxo-2-phenylaxetat (12,83 ml, 91 mmol) trong 350 mL THF, được bổ sung từng giọt 100 mL dung dịch (4-(benzyloxy)phenyl)magie bromua 1M (100 mmol) trong THF ở 0°C trong vòng 30 phút và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được tách giữa AcOEt và dung dịch nước NaCl bão hòa, lớp hữu cơ làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh trong Et_2O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 g, 43,1 mmol, hiệu suất 47,4 %).

UPLC-MS: 1,24 phút, 331,2 [(M+H)-H2O]+, phương pháp 1.

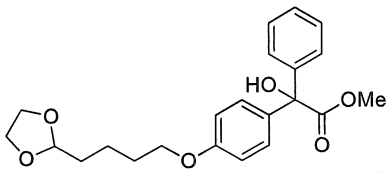
Bước 2: metyl 2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat



Metyl 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (5g, 14,35 mmol) được hòa tan trong 100 mL hỗn hợp etanol/AcOEt 6/4, được bổ sung Pd-C ẩm 5% (3,05 g, 0,718 mmol) và khuấy trong áp lực hydro 172,37 KPa (25 psi) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên màng PTFE và làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được kết tinh lại trong iPr_2O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,95 g, 11,43 mmol, hiệu suất 79,6 %).

UPLC-MS: 0,76 phút, 241,1 [(M+H)-H2O]+, phương pháp 1.

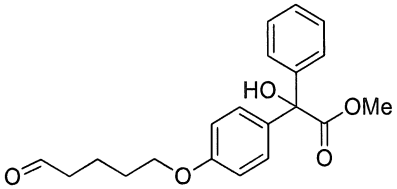
Bước 3: metyl 2-(4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (343-28-1)



metyl 2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat (1 g, 3,87 mmol) và 2-(4-bromobutyl)-1,3-dioxolan (0,616 ml, 4,07 mmol) được cho phản ứng trong 15,5 mL ở 80°C trong 8 giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa nước và AcOEt, rửa hai lần bằng nước và một lần bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,54 g, 3,99 mmol, hiệu suất 103%). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,12 phút, 369,3 [(M+H)-H2O]+, phương pháp 1.

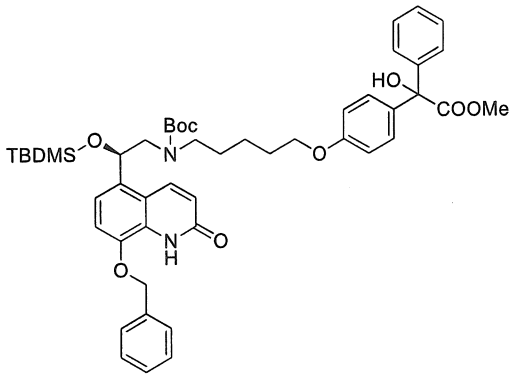
Bước 4: metyl 2-hydroxy-2-(4-((5-oxopentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat



Metyl 2-(4-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)butoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (1,50 g, 3,88 mmol) được hòa tan trong 19,4 mL hỗn hợp ACN / dung dịch nước Hcl 1M và khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được tách trong AcOEt và rửa ba lần bằng nước và một lần bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,12 g, 3,27 mmol, hiệu suất 84 %). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,04 phút, 325,2 [(M+H)-H2O]+, phương pháp 1.

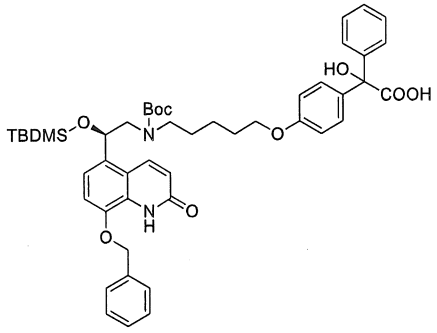
Bước 5: metyl 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



(R)-5-(2-amino-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on (1,637 g, 3,86 mmol) và metyl 2-hydroxy-2-(4-((5-oxopentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (1,10 g, 3,21 mmol) được cho phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 mL DCM với một đầu thìa Na_2SO_4, sau đó AcOH (0,184 ml, 3,21 mmol) và $Na(OAc)_3H$ (1,362 g, 6,43 mmol) được bổ sung theo trật tự và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm mát đến 0°C trước khi bổ sung TEA (0,448 ml, 3,21 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (0,746 ml, 3,21 mmol), sau đó phản ứng được khuấy trong thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tách giữa AcOEt và rửa ba lần bằng dung dịch nước HCl 0,2 M, hai lần bằng nước và một lần bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm thô mà sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel – chất giải hấp: hexan đến hexan/THF) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,33 g, 1,563 mmol, hiệu suất 48,6 %).

UPLC-MS: 1,78 phút, 873,7 [M+Na]+, phương pháp 2.

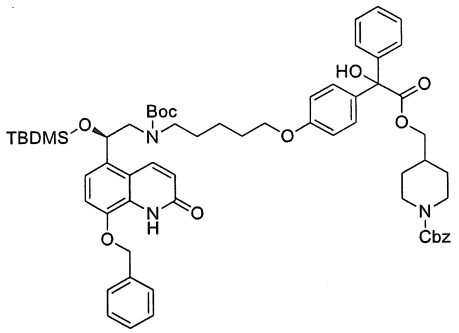
Bước 6: axit 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 10, bước 5 từ metyl 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (1,33 g, 1,563 mmol) và LiOH (0,187 g, 7,81 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,1 g, 1,314 mmol, hiệu suất 84 %).

UPLC-MS: 1,68 phút, 838,2 [M+H]+, phương pháp 1. 20141106_16

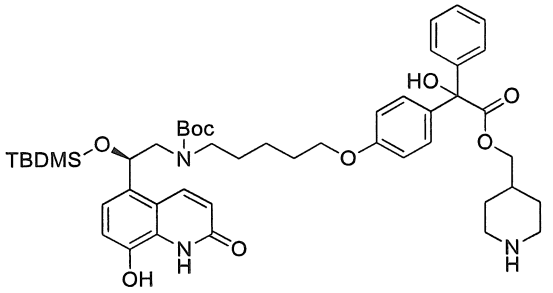
Bước 7: benzyl 4-((2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy) metyl)piperidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự hợp chất ví dụ 10, bước 7 từ axit 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (200 mg, 0,239 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (98 mg, 0,092 mmol, hiệu suất 38,4 %).

UPLC-MS: 3,25 phút, 1068,5 [M+H]+, phương pháp 3.

Bước 8: piperidin-4-ylmetyl 2-(4-((5-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

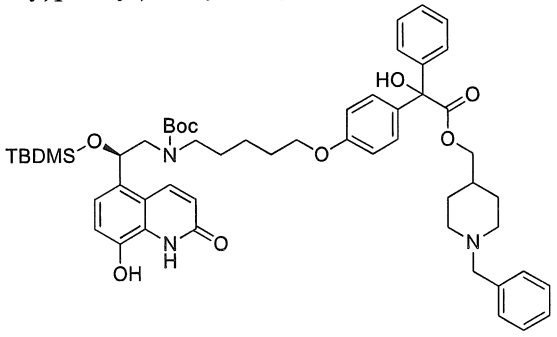


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 10, bước 8 từ benzyl 4-((2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (98 mg, 0,092 mmol), Pd-C ẩm 10% (9,76 mg, 4,59 µmol), và HCOOH (7,04 µl, 0,183 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn

(73 mg, 0,082 mmol, hiệu suất 89 %). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,08 phút, 844,7 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 9: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((5-((tert-butoxycacbonyl) ((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 10, bước 9 từ (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((5-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (73 mg, 0,082 mmol), benzaldehyt (26,1 mg, 0,246 mmol), AcOH (9,39 µl, 0,164 mmol) và $NaB(OAc)_3H$

(52,1 mg, 0,246 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (77 mg). Sản phẩm thu được được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,17 phút, 934,7 [M+H]+, phương pháp 2.

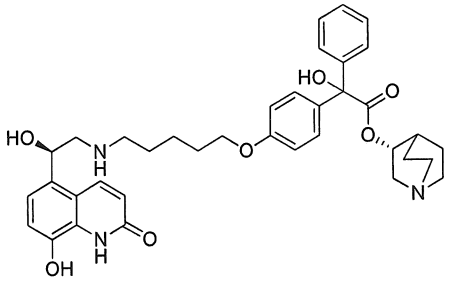
Bước 10: (hợp chất 51)

Hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 10, bước 10 từ (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((5-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (77 mg, 0,082 mmol) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (51) (28 mg, 0,037 mmol, hiệu suất 44,4 %).

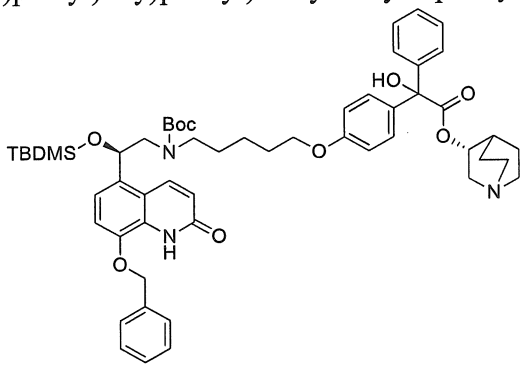
N	Thời gian lưu (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
51	4,15	720	5	(DMSO-d6) δ ppm 10,51 - 10,21 (bs, 1 H), 8,27 - 8,10 (m, 2 H), 7,40 - 7,18 (m, 12 H), 7,11 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 6,90 - 6,82 (m, 2 H), 6,54 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 6,42 (br, s., 1 H), 5,19 (br, s., 1 H), 4,02 - 3,90 (m, 4 H), 3,41 -3,35 (m, 2 H), 2,68 - 2,96 (m, 6 H), 1,91 - 1,39 (m, 10 H), 1,15 - 1,07 (m, 2 H)	Format

Ví dụ 15

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 52)



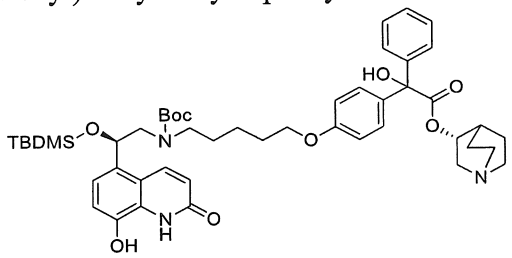
Bước 1: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 14, bước 7 để tạo ra sản phẩm mong muốn (138 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 81 %).

UPLC-MS: 1,27 phút, 946,7 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 2: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(4-((5-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 14, bước 8 từ (R)-quinuclidin-3-yl 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (138 mg, 0,146 mmol), Pd-C ẩm 10% (15,52 mg, 7,29 µmol) và HCOOH (11,19 µl, 0,292 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (150 mg). Sản phẩm thu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,09 phút, 856,7 [M+H]+, phương pháp 2.

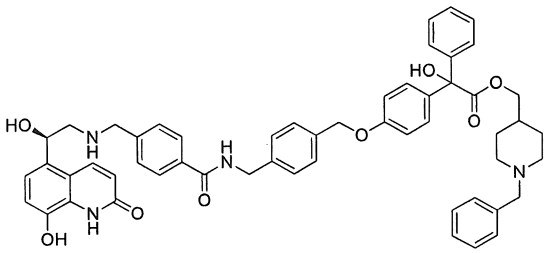
Bước 3: (hợp chất 52)

Hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự hợp chất ví dụ 10, bước 10, từ (R)-quinuclidin-3-yl 2-(4-((5-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat format (132 mg, 0,146 mmol) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (52) (68 mg, 0,099 mmol, hiệu suất 67,6 %).

N	Thời gian lưu (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
52	3,64	642,0	5	(DMSO-d6) δ ppm 10,59 - 10,24 (bs, 1 H), 8,19 (d, J=10,19 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,38 - 7,27 (m, 5 H), 7,25 (d, J=8,88 Hz, 2 H), 7,14 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 6,92 - 6,83 (m, 2 H), 6,56 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 6,45 (br, s., 1 H), 5,32 (dd, J=9,87, 2,63 Hz, 1 H), 4,92 - 4,71(m, 1 H), 4,44 - 4,21 (m, 1 H), 4,05 - 3,89 (m, 2 H), 3,18 (dd, J=13,98, 8,39 Hz, 2 H), 3,10 - 2,88 (m, 5 H), 2,77 - 2,58 (m, 3 H), 1,92 (br, s., 1 H), 1,76 - 1,34 (m, 8 H)	Format

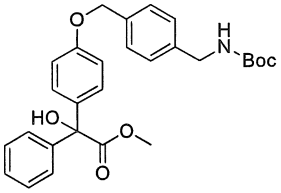
Ví dụ 16

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(4-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 53)



Bước 1: metyl 2-(4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzyl)

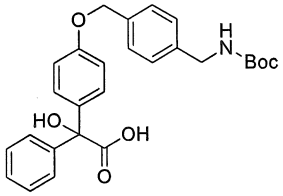
oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Metyl 2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetat thu được như theo ví dụ 14, bước 2 (0,5 g, 1,936 mmol), tert-butyl 4-(bromometyl)benzylcarbamat (0,581 g, 1,936 mmol) và K_2CO_3 (0,268 g, 1,936 mmol) được cho phản ứng trong 9,7 mL DMF ở 80°C trong 3 giờ. Phản ứng được tách giữa nước và AcOEt, rửa ba lần bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica gel; chất giải hấp: hexan to 50/50 hexan/AcOEt) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,42 g, 93 %).

UPLC-MS: 1,30 phút, 460,0 [(M+H)-H2O]+, phương pháp 2.

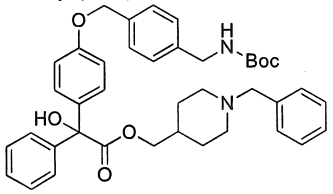
Bước 2: axit 2-(4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzyl) oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 10, bước 5 từ metyl 2-(4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl) benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (0,65 g, 1,361 mmol) và LiOH (0,163 g, 6,81 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (673mg, 1,452 mmol, hiệu suất 107 %).

UPLC-MS: 2,28 phút, 446,0 [(M+H)-H2O]+, phương pháp 4.

Bước 3: 2 (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

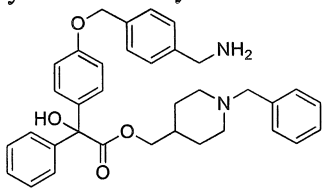


Hợp chất trung gian nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương

pháp theo ví dụ 10, bước 7 từ axit 2-(4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzyl) oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (630 mg, 1,359 mmol), CDI (661 mg, 4,08 mmol) và (1-benzylpiperidin-4-yl)metanol (1116 mg, 5,44 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (520 mg, 0,799 mmol, hiệu suất 58,8 %).

UPLC-MS: 0,92 phút, 651,1 [M+H]+, phương pháp 2.

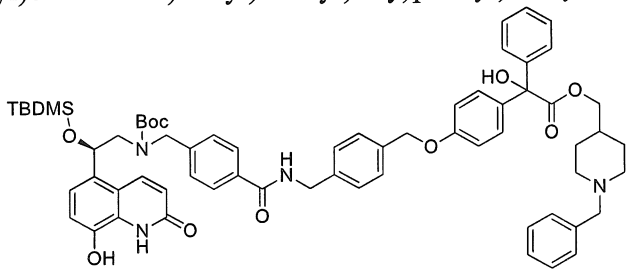
Bước 4: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((4-(aminometyl)benzyl) oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat bis hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 10, bước 10 từ 2 (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (520 mg, 0,799 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (357 mg, 0,572 mmol, hiệu suất 71,6 %).

UPLC-MS: 0,49 phút, 551,1 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 5: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit (R)-4-(((tert-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic, thu được như đã mô tả trong quy trình 4, các bước 1-5, (50 mg, 0,264 mmol), (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((4-(aminometyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat bis hydroclorua (164 mg, 0,264 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (46,3 mg, 0,343

mmol), DMAP (4 mg, 0,033 mmol) và DIEA (0,138 ml, 0,791 mmol) được khuấy trong 5 phút trong 3 mL DMF, sau đó EDC (65,7 mg, 0,343 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và AcOEt, lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm thô (292 mg). Sản phẩm thô thu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,14 phút, 1102,1 [M+H]+, phương pháp 2.

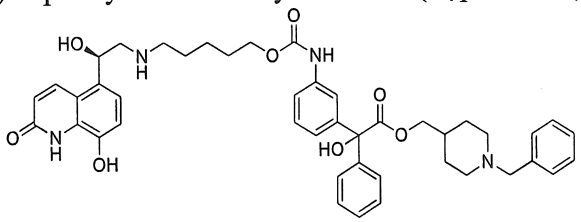
Bước 6: (hợp chất 53)

Hợp chất ví dụ nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự phương pháp theo ví dụ 10, bước 10 từ 1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-((4-((4-(((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (290 mg, 0,263 mmol) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (53) (62 mg, 0,063 mmol, hiệu suất 24,05 %).

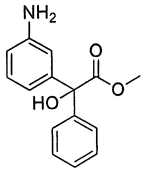
N	Thời gian lưu R_t (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối 2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác
53	4,72	887,0	5	(DMSO-d6) d ppm 10,33 (br, s., 1 H), 9,00 (t, J=5,95 Hz, 1 H), 8,22 - 8,01 (m, 2 H), 7,85 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 7,49 - 6,83 (m, 22 H), 6,60 - 6,34 (m, 2 H), 5,20 - 4,97 (m, 3 H), 4,47 (d, J=5,73 Hz, 2 H), 4,34 (br, s., 1 H), 3,97 (d, J=6,17 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,59 - 3,37 (m, 5 H), 2,84 - 2,59 (m, 4 H), 1,84 (t, J=11,03 Hz, 2 H), 1,58 - 1,35 (m, 3 H), 1,19 - 0,97 (m, 4 H)	Format

Ví dụ 17

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy) cacbonyl)amino)phenyl)-2-phenylaxetat bis hydroclorua (hợp chất 54)



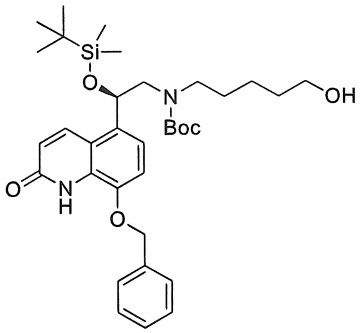
Bước 1: Metyl 2-(3-aminophenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Metyl 2-oxo-2-phenylaxetat 16,4 mmol, 4,22 g) được hòa tan (trong DMF (5 ml, 21,32 mmol) và dung dịch này được làm mát đến -15 C°, sau đó (3-(bis(trimetylsilyl)amino)phenyl)magie clorua (21,32 ml, 21,32 mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng. Metyl 2-oxo-2-phenylaxetat (3,5 g, 21,32 mmol) được hòa tan trong DMF khan (10 ml) trong argon và dung dịch này được làm lạnh đến -20 C°, sau đó (3-(bis(trimetylsilyl)amino)phenyl)magie clorua 1,0 M trong THF (21,32 ml, 21,32 mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thêm 1,5 giờ nữa. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung axetonitril (20 ml) và tách giữa AcOEt (80 ml) và nước (80 ml). Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, một lần bằng NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO4 và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (chất giải hấp – từ 95/5 hexan/AcOEt đến 100% AcOEt) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,73 g, 14,50 mmol, hiệu suất 68 %).

UPLC-MS: 0,89 phút, 258,1 [(M+H)]+, phương pháp 4.

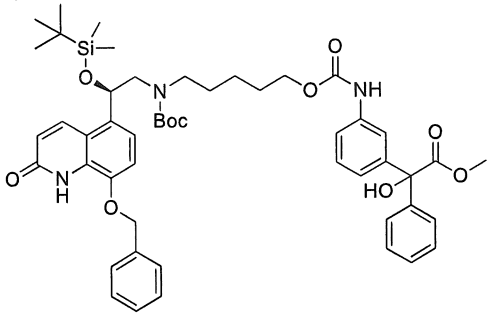
Bước 2: (R)-tert-butyl (2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(5-hydroxypentyl)carbamat



(R)-8-(benzyloxy)-5-(2-bromo-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)quinolin-2(1H)-on (500 mg, 1,024 mmol) và 5-aminopentan-1-ol (106 mg, 1,024 mmol) được hòa tan trong NMP (3 ml) và dung dịch này được khuấy trong nitơ ở 85 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt và nước, pha hữu cơ rửa hai lần bằng nước và các lớp hữ cơ được làm khô bằng Na2SO4 và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dản phẩm thô mà được hòa tan trong 1/1 THF và dung dịch NaHCO3 bão hòa (6 ml), ditertbutyldicacbonat (67,1 mg, 0,308 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt (20 ml) và nước và pha hữu cơ rửa hai lần bằng nước, một lần bằng HCl 0,5M (20 ml) và một lần bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO4 và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (chất giải hấp - từ 100 % hexan đến 20%/80%hexan/etyl axetat 80 %) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (76 mg, 0,124 mmol, hiệu suất 12,16 %).

UPLC-MS: 2,86 phút, 611 [(M+H)]+, phương pháp 4.

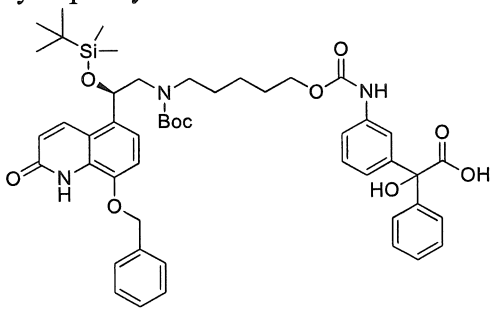
Bước 3: metyl 2-(3-(((R)-10-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-8-(tert-butoxycacbonyl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Metyl 2-(3-aminophenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (1 g, 3,89 mmol) được hòa tan trong axetonitril (12 ml) và triclometyl cacbonocloridat (1,922 g, 9,72 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ sau đó được làm bay hơi trong chân không, bổ sung 1 ml DCM và làm bay hơi lại. Phần cặn được hòa tan trong DCM (5 ml), bổ sung (R)-tert-butyl (2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(5-hydroxypentyl)carbamat (2,374 g, 3,89 mmol), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (chất giải hấp – hexan/etyl axetat từ 0 đến 90 %) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (344 mg, 9,9 %).

UPLC-MS: 1,64 phút, 895,4 [(M+H)]+, phương pháp 2.

Bước 4: axit 2-(3-(((R)-10-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-8-(tert-butoxycacbonyl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic

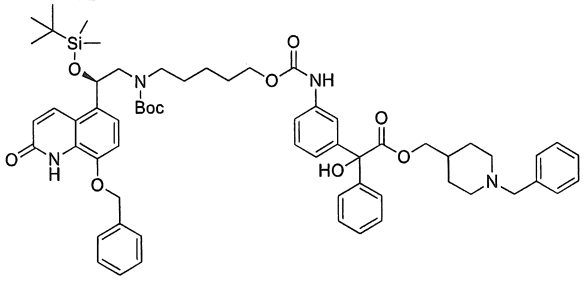


Metyl 2-(3-(((R)-10-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-8-(tert-butoxycacbonyl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (143 mg, 0,160 mmol) được hòa tan trong DMF (0,7 ml) và LiOH 1 N (0,320 ml, 0,320 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào; hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh bằng dung dịch nước Hcl 1N đến độ pH = 5. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt (5 ml) và nước và pha hữu cơ rửa hai lần bằng nước sau đó bằng nước muối. Cuối cùng, dung dịch hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat, làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 85 %), mà được sử dụng

như vậy ở các bước tiếp theo.

UPLC-MS: 1,59 phút, 880,2 [(M+H)]+, phương pháp 2.

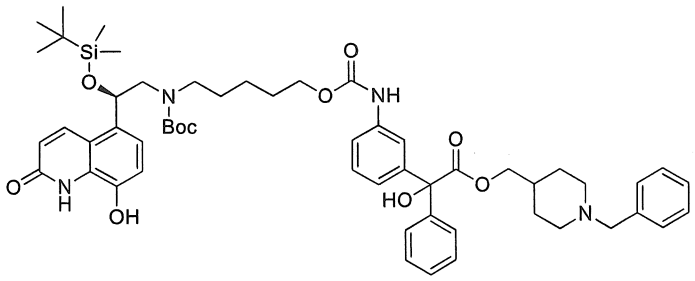
Bước 5: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(((R)-8-(tert-butoxycacbonyl)-10-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit 2-(3-(((R)-10-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-8-(tert-butoxycacbonyl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (120 mg, 0,136 mmol) được hòa tan trong DMF (1,5 ml, 0,136 mmol) và di(1H-imidazol-1-yl)metanon, CDI (33,2 mg, 0,205 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cuối cùng, (1-benzylpiperidin-4-yl)metanol (33,6 mg, 0,164 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được để cho khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt (20 ml) và nước; pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, HCl 0,5 M(20 ml) và nước muối. Cuối cùng, dung dịch này được làm khô bằng natri sulphat và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được sắc ký nhanh trên silica gel (chất giải hấp- từ 100% AcOEt đến 80/20 AcOEt/(NH_3 7N trong MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (75 mg, 0,070 mmol, hiệu suất 51,5 %) dưới dạng bọt màu hơi vàng.

UPLC-MS: 2,51 phút, 1066,6 [(M+H)]+, phương pháp 4.

Bước 6: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(((R)-8-(tert-butoxycacbonyl)-10-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(((R)-10-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-8-(tert-butoxycacbonyl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (150 mg, 0,281 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml, 0,281 mmol) trong nitơ sau đó huyền phù này được bổ sung Pd/$BaSO_4$ (40 mg, 0,281 mmol) và hydro hóa trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong áp lực bóng khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (75 mg, 0,153 mmol, hiệu suất 54,6 %) dưới dạng dầu màu hơi vàng được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 2,59 phút, 977,53 [(M+H)]+, phương pháp 4.

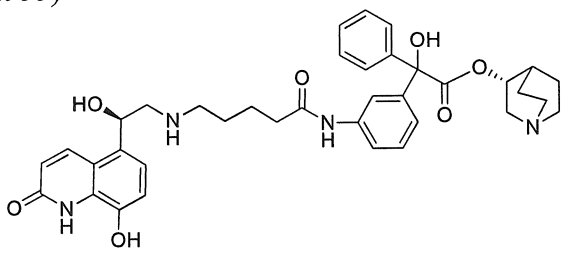
Bước 7: (hợp chất 54)

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(((R)-8-(tert-butoxycacbonyl)-10-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (30 mg, 0,031 mmol) được hòa tan trong HCl 37 % (0,5 ml) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, với nguyên liệu ban đầu theo UPLC biến mất hoàn toàn. Tiến hành làm bay hơi dung môi bằng thiết bị V10 Biotage. Phần cặn được nghiền tinh chế trong axeton và lọc trên cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (54) (11 mg, 47 %).

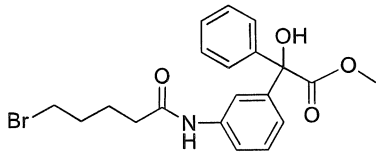
N	Thời gian lưu R_t (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (600 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
54	4,19	763, 1	5	(DMSO-d6) δ ppm 10,44 (br, s., 2 H), 9,58 (s, 1 H), 9,16 (br, s., 1 H), 8,66 (br, s., 1 H), 8,26 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 7,69 - 6,82 (m, 15 H), 6,55 (d, J=9,87 Hz, 1 H), 6,26 - 5,95 (m, 1 H), 5,44 (dd, J=10,03, 2,14 Hz, 1 H), 4,22 (d, J=4,93 Hz, 2 H), 4,06 - 3,87 (m, 4 H), 3,28 (d, J=11,84 Hz, 2 H), 3,12 - 2,73 (m, 6 H), 1,86 - 1,25 (m, 10 H)	HCl

Ví dụ 18

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-phenylaxetat bis hydroclorua (hợp chất 55)



Bước 1: Metyl 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)pentanamido) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

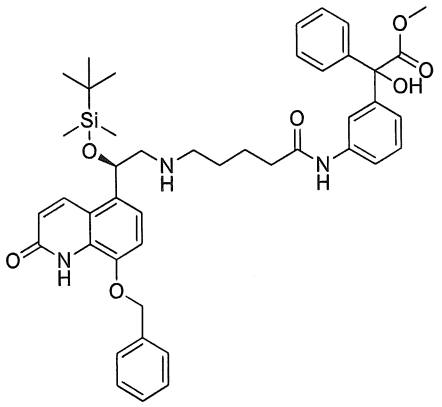


Metyl 2-(3-aminophenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (500 mg, 1,943 mmol) thu được theo ví dụ 17, bước 1, được hòa tan trong DCM (2 ml) và 5-bromopentanoyl

clorua (504 mg, 2,53 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (2 ml) và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó bằng HCl 1M và hai lần bằng nước muối. Dung dịch này được làm khô bằng natri sulphat và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu nhạt (490 mg, 60%).

UPLC-MS: 1,82 phút, 404,01 [(M+H)-H2O]+, phương pháp 4.

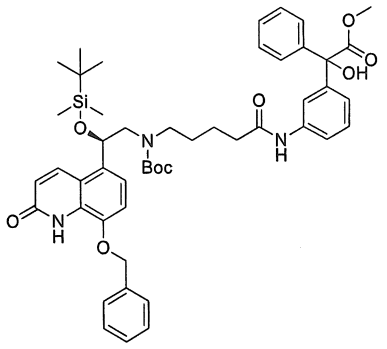
Bước 2: Metyl 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)pentanamido) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



(R)-5-(2-amino-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on (376 mg, 0,885 mmol) được hòa tan trong DMF khan (2 ml). 4-aminobutan-1-ol (0,082 ml, 0,884 mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy trong nitơ ở 95 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt và nước và pha hữu cơ rửa hai lần bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng nhạt. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh đảo pha (chất giải hấp – từ 100% A đến 100% B trong 15CV; A: nýớc/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH; B: nýớc/MeCN 5/95 + 0,01% HCOOH) để tạo ra hợp chất nẹu ở đề mục (464 mg, 0,607 mmol, hiệu suất 82 %).

UPLC-MS: 2,13 phút, 764,01 [(M+H)]+, phýống pháp 4.

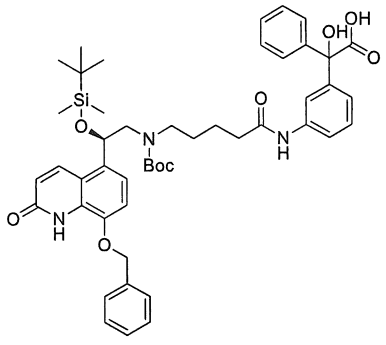
Býớc 3: Metyl 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Metyl 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (170 mg, 0,223 mmol) được hòa tan trong THF (1 ml), di-tert-butyl dicacbonat (72,8 mg, 0,334 mmol) và dung dịch NaHCO3 bão hòa (1 ml, 4,45 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt (20 ml) và nước và pha hữu cơ rửa hai lần bằng nước, HCl 0,5 M (20 ml) và nước muối. Cuối cùng, dung dịch hữu cơ này được làm khô bằng natri sulphat, làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất định lượng (192 mg). Không cần tinh chế.

UPLC-MS: 1,57 phút, 864,37 [(M+H)]+, phương pháp 2.

Bước 4: axit 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino) pentanamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic

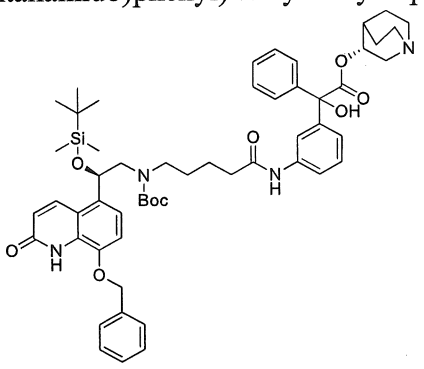


Metyl 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentanamido) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (170 mg, 0,197 mmol) được hòa tan trong DMF (1 ml) và LiOH 1 N (0,393 ml, 0,393 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh bằng dung dịch nước HCl 1N đến độ pH = 5. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt (5 ml) và nước và pha hữu cơ rửa hai lần bằng nước sau đó bằng nước muối. Cuối cùng, dung dịch hữu cơ này được làm khô bằng natri sulphat, làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (170 mg, 90%). Không cần tinh chế.

UPLC-MS: 1,50 phút, 850,01 [(M+H)]+, phương pháp 2.

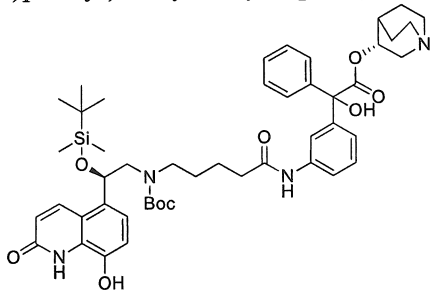
Bước 5: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)(tert-butoxycacbonyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (170 mg, 0,20 mmol) được hòa tan trong DMF (1,3 ml) và di(1H-imidazol-1-yl)metanon, CDI (48,6 mg, 0,30 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cuối cùng, (R)-quinuclidin-3-ol (30,5 mg, 0,240 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được để cho khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa AcOEt (20 ml) và nước; pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, HCl 0,5 M (20 ml) và nước muối. Cuối cùng, dung dịch này được làm khô bằng natri sulphat và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp – 100% AcOEt đến 80/20 AcOEt/NH3 7N trong MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (105 mg, 54,7 %).

UPLC-MS: 1,30 phút, 959,52 [(M+H)]+, phương pháp 2.

Bước 6: (R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(5-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(((R)-10-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-8-(tert-butoxycacbonyl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (102 mg, 0,106 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) trong nitơ sau đó huyền phù này được bổ sung Pd/BaSO4 (40 mg, 0,281 mmol) và hydro hóa trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới áp lực bóng khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô để tạo ra sản phẩm thô (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(((R)-8-(tert-butoxycacbonyl)-10-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-12,12,13,13-tetrametyl-2,11-dioxa-8-aza-12-silatetradecan-1-oyl)amino)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (75 mg, 0,086 mmol, hiệu suất 81,1 %) dưới dạng dầu màu hơi vàng, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 2,29 phút, 435,1 [(M+H)/2]+, phương pháp 4.

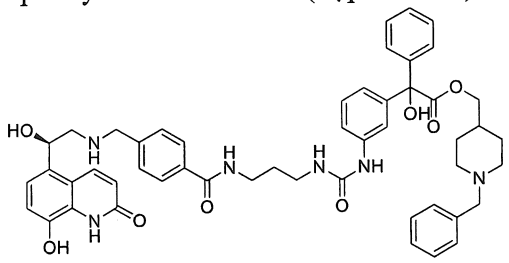
Bước 7: (hợp chất 55)

(R)-quinuclidin-3-yl 2-(3-(5-((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (45 mg, 0,052 mmol) được hòa tan trong HCl 35 % (0,7 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, với nguyên liệu ban đầu biến mất hoàn toàn theo UPLC. Tiến hành làm bay hơi dung môi bằng thiết bị V10 Biotage. Phần cặn được nghiền tinh chế trong axeton và lọc trên cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (55) (34 mg, 88 %).

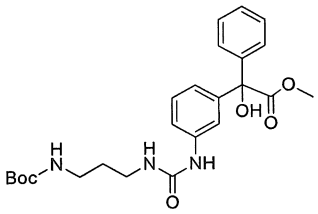
N	Thời gian lưu R_t (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
55	3,38/3,41	655,1	5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,60 - 10,37 (3 s, 3 H each), 9,94 - 5,17 (m, 21 H), 5,21 - 5,08 (m, 1 H), 3,75 - 1,75 (m, 17 H);	HCl

Ví dụ 19

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido) propyl)ureido)phenyl)-2-phenylaxetat diformat (hợp chất 56)



Bước 1: metyl 2-(3-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl) ureido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

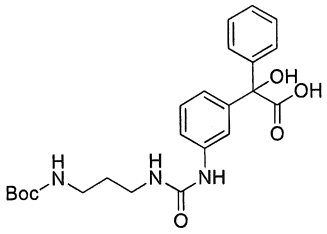


Metyl 2-(3-aminophenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (500 mg, 1,943 mmol) thu được như trong ví dụ 17, bước 1, được hòa tan trong axetonitril (1,5 ml, 1,943 mmol) và triclometyl cacbonocloridat (961 mg, 4,86 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ sau đó được làm bay hơi trong chân không, bổ sung 1 ml DCM và làm bay hơi lại. Phần cặn được hòa tan trong DCM (3

ml) và bổ sung tert-butyl (3-aminopropyl)carbamat (Aldrich, 339 mg, 1,943 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 1 giờ, chỉ sau vài phút, muối kết tủa nhiều. Dung môi được lọc và dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra dầu màu vàng nhạt của hợp chất nêu ở đều mục (800 mg, 1,749 mmol, 90 %). Không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,15 phút, 457,1 ([M+H]+), phương pháp 2.

Bước 2: axit 2-(3-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)ureido) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic

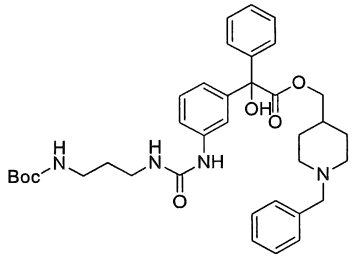


Metyl 2-(3-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)ureido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (200 mg, 0,437 mmol))

và LiOH (52,3 mg, 2,186 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (thể tích: 1,5)/nước (thể tích: 1,5) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp này được tách giữa AcOEt và HCl 0,2 M. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng Na2SO4 khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 2-(3-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)ureido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (174 mg, 0,393 mmol, hiệu suất 90 %) dưới dạng bọt màu trắng. Không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,93 phút, 444,1 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 3: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-aminopropyl)ureido) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat

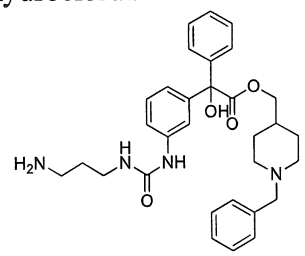


Axit 2-(3-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl)ureido)phenyl)-2-hydroxy-

2-phenylaxetic (200 mg, 0,451 mmol) được cho phản ứng với di(1H-imidazol-1-yl)metanon (146 mg, 0,902 mmol) trong 30 phút, ở nhiệt độ trong phòng, sau đó (1-benzylpiperidin-4-yl)metanol (278 mg, 1,353 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 60 °C , sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm thô được tách giữa NaHCO3 bão hòa và AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na2SO4 và làm khô trong điều kiện áp suất giảm,\. Sản phẩm thô được tinh chế qua silica gel bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, chất giải hấp: từ 100% AcOEt đến 80/20 AcOEt/NH3 7N trong MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (138 mg, 0,219 mmol, hiệu suất 48,5 %)

UPLC-MS: 1,29 phút, 630,55 [M+H]+, phương pháp 4.

Bước 4: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-aminopropyl)ureido) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat bis hydroclorua

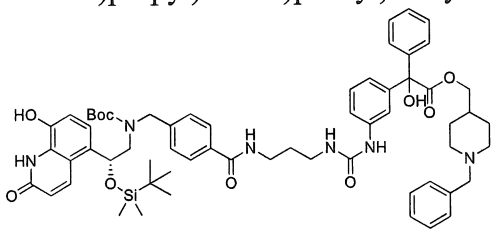


(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propyl) ureido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (138 mg, 0,219 mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong dioxan/HCl 4N (1,5 ml) pha loãng bằng thêm 1,5 mL dioxan; sau đó hỗn hợp này được làm khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được nghiền tinh chế trong Et_2O để tạo ra (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-aminopropyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat, 2 HCl (0,22 g, 0,374 mmol, hiệu suất 74,2 %) và (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-aminopropyl)carbamoyl)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (0,090 g, 0,170 mmol, hiệu suất 77,6 %) đều dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 0,51 phút, 530,86 [M+H]+, phương pháp 4.

Bước 5: (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-(4-(((tert-butoxycacbonyl)

((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)ureido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Axit (R)-4-(((tert-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic, thu được như đã mô tả trong quy trình 4, các bước 1-5 (65,2 mg, 0,115 mmol) và TBTU (36,6 mg, 0,115 mmol) được cho phản ứng trong 5 phút trong 1,1 mL DMF, sau đó (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-aminopropyl)ureido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (90 mg, 0,149 mmol) và DIEA (58,0 µl, 0,332 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 60 °C. Phản ứng được tách giữa AcOEt và $NaHCO_3$ bão hòa, lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, dung dịch nước NaCl bão hòa, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi đến khô. Dầu màu cam thu được (43,4 mg, 0,040 mmol, hiệu suất 35 %) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

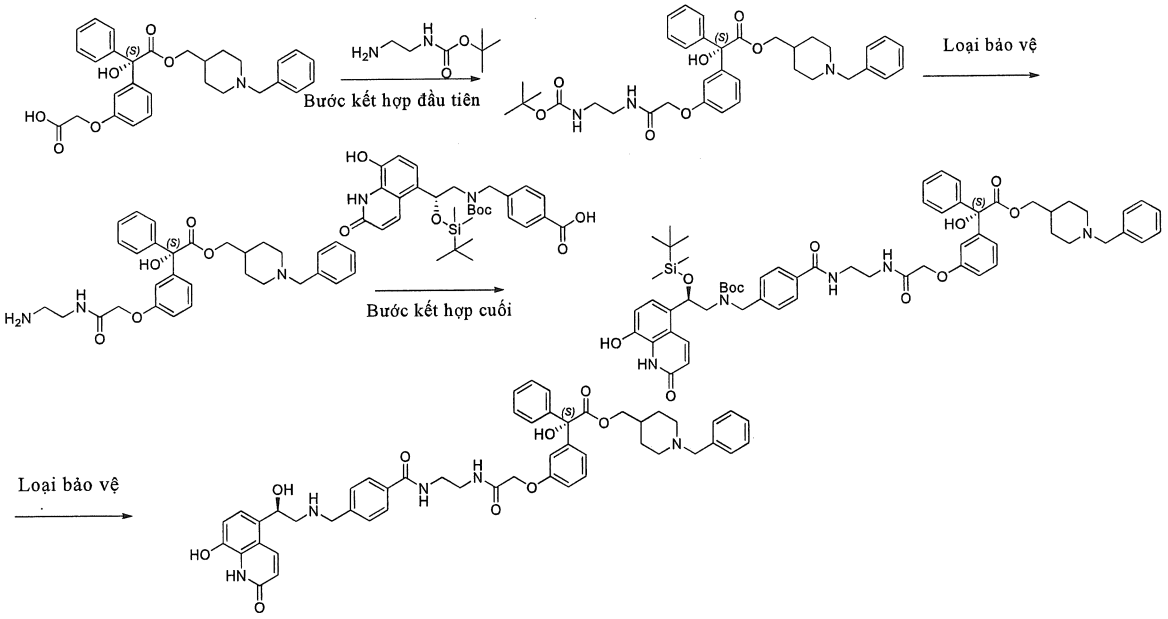
UPLC-MS: 1,14 phút, 1081,24 [M+H]+, phương pháp 2.

Bước 6: (hợp chất 56)

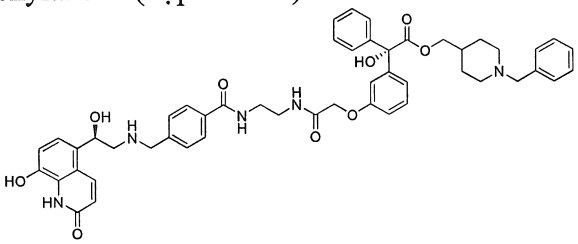
(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-(4-(((tert-butoxycacbonyl)((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)ureido)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (50 mg, 0,046 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) và HCl 5 N (1 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó sắc ký nhanh đảo pha (C18 silica gel, chất giải hấp: từ 100% A đến 100% B, A: nước/MeCN 95/5 + 0,1%HCOOH, B: MeCN/nước 95/5 + 0,1% HCOOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56) (17 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 43,5 %).

N	Thời gian lưu R_t (phút)	[M+H]+	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
56	3,94	867,0	5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,45 - 10,11 (m, 2 H), 8,60 - 6,12 (m, 36 H), 3,78 - 0,82 (m, 18 H)	Format

Ví dụ 20

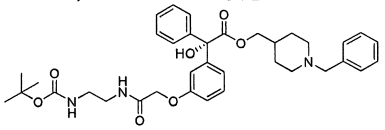


(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl) benzamido)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 57)



Bước 1: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-((2-((tert-

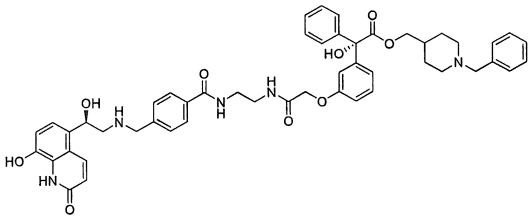
butoxycacbonyl)amino)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Dung dịch có khuấy chứa hydroclorua của axit (S)-2-(3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)axetic (0,20 g, 0,38 mmol) trong DMF (1,9 mL) được bổ sung DIPEA (0,132 mL, 0,76 mmol) và HATU (0,173 g, 0,46 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch chứa N-(*tert*-butoxycacbonyl)etylendiamin HCl (0,061 g, 0,38 mmol) và DIPEA (0,13 mL, 0,76 mmol) trong DMF (1,9 mL). Hỗn hợp phản ứng pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 2M và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,265 g, >100%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,39 (dd, J=1,9, 7,7 Hz, 2H), 7,34 – 7,17 (m, 10H), 7,07 - 7,04 (m, 2H), 6,87 (dd, J=2,0, 7,9 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,14 – 4,07 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,42 – 3,38 (m, 3H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,85 – 2,81 (m, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 2H), 1,67 – 1,56 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Bước 2: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido) etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 57)

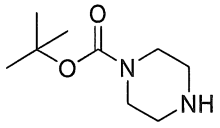
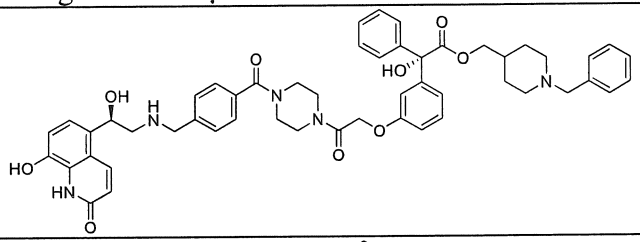
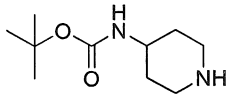
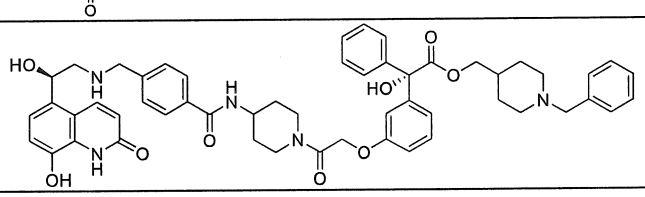


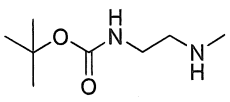
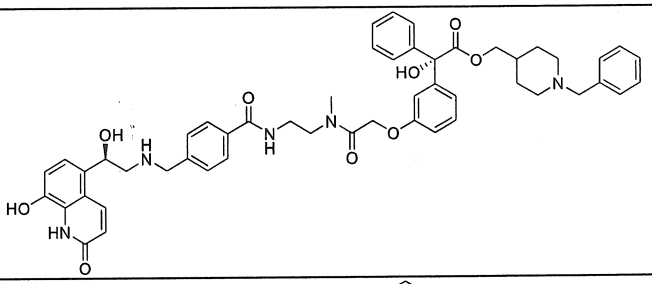
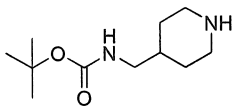
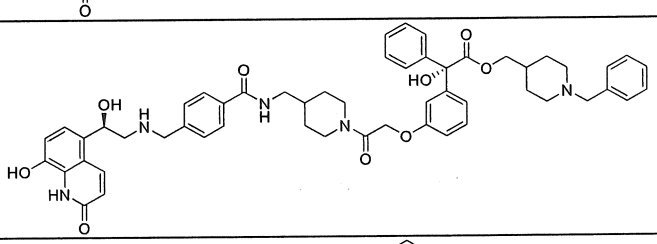
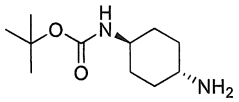
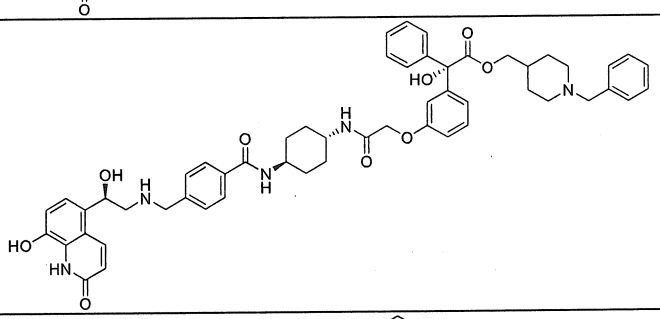
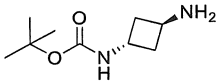
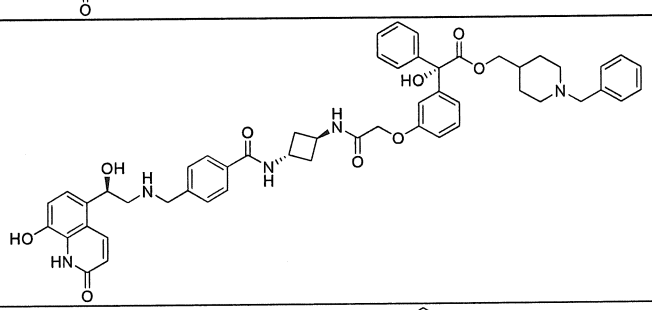
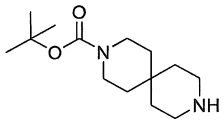
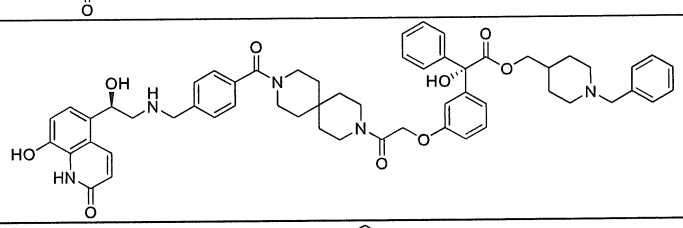
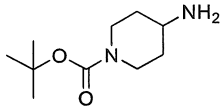
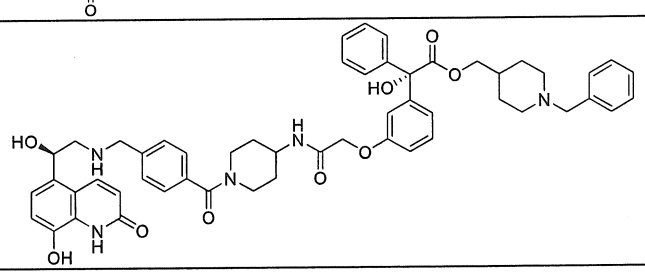
Dung dịch có khuấy chứa (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-((2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (0,265 g, 0,42 mmol) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong dioxan (4M, 15 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DMF (3 ml) và bổ sung

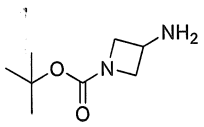
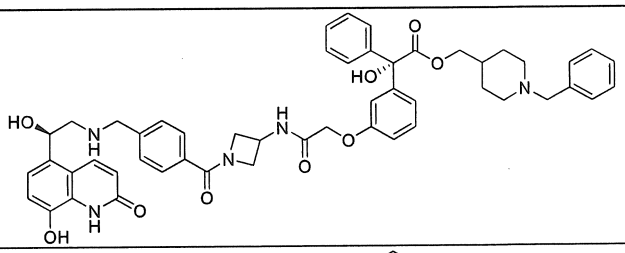
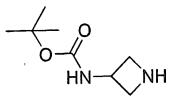
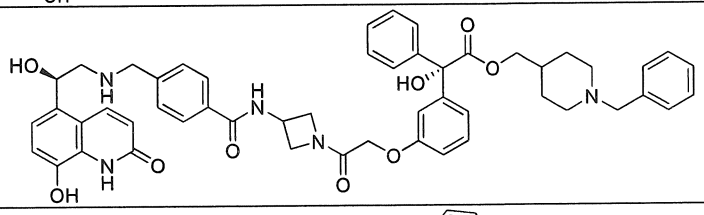
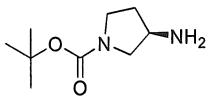
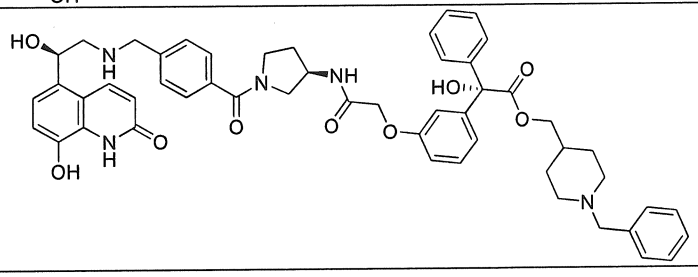
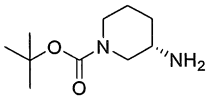
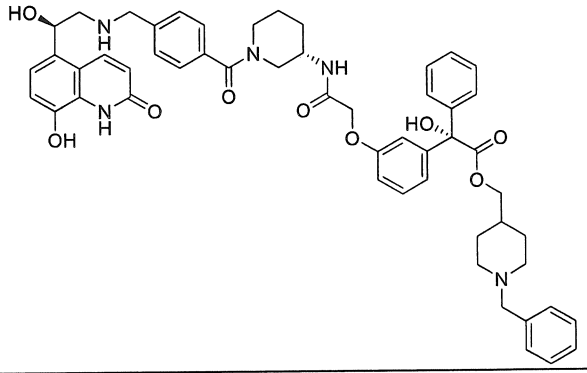
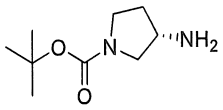
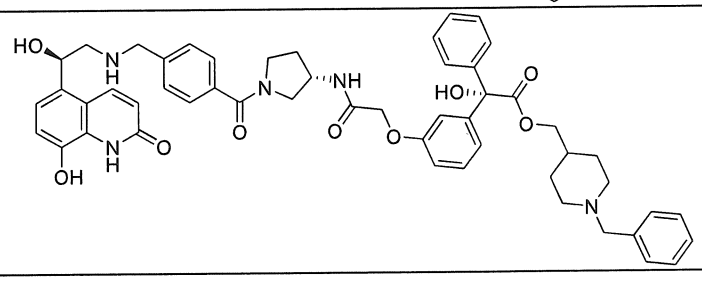
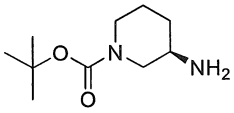
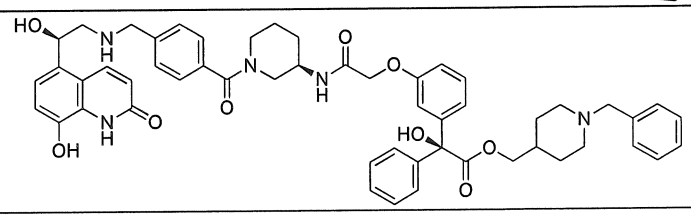
vào hỗn hợp đã khuấy trước (15 phút) chứa axit (R)-4-(((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic (0,20 g, 0,35 mmol), DIPEA (0,214 mL, 1,23 mmol) và HATU (0,16 g, 0,42 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong dioxan (1 mL) và dung dịch chứa HCl – dioxan (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha.

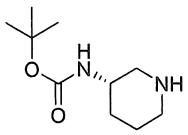
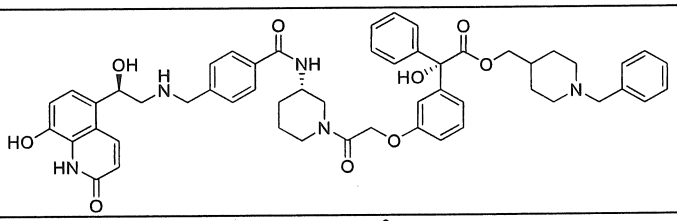
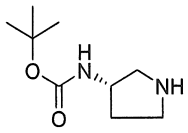
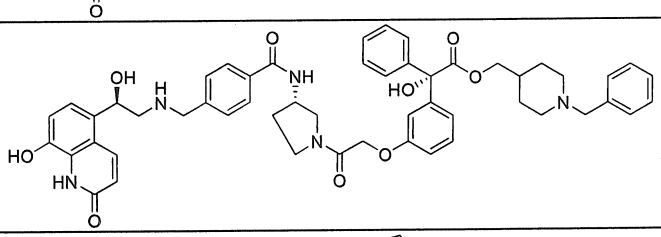
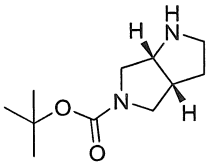
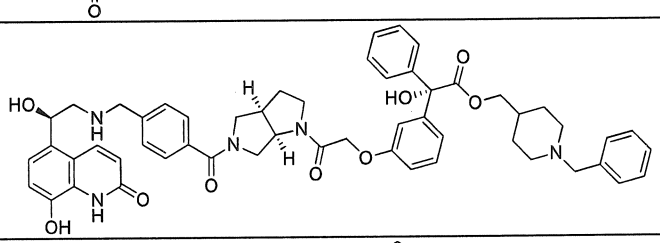
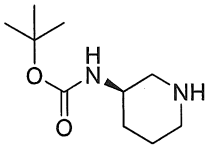
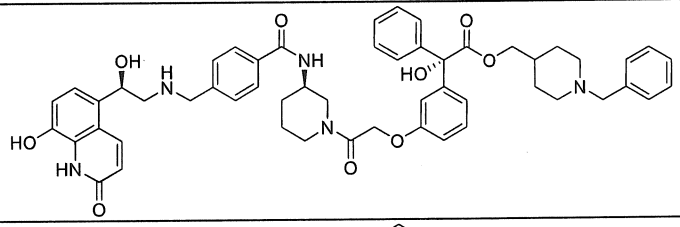
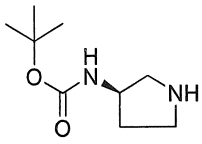
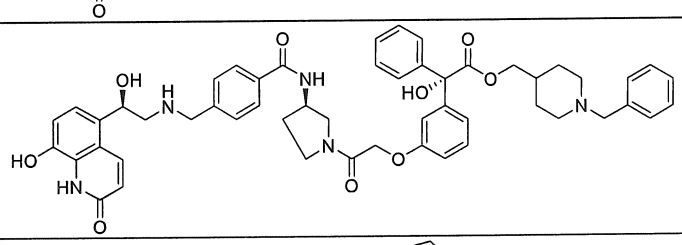
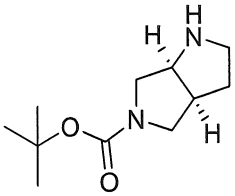
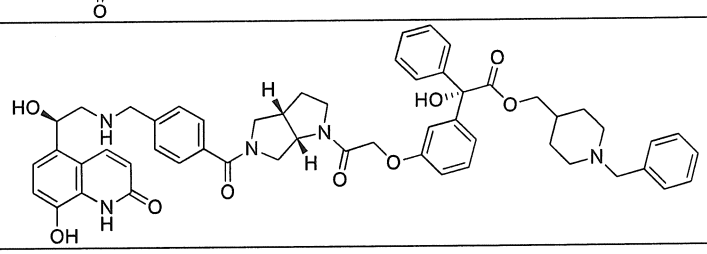
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 10,50 (s, 2H), 9,44 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,61 (dd, J=5,3, 5,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J=5,4, 5,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (s, 5H), 7,33 (d, J=4,5 Hz, 3H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,89 (dd, J=2,3, 8,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,36 - 5,32 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 4H), 4,01 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 5H), 3,09 - 3,08 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 3H), 1,40 - 1,31 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình tương tự, sử dụng amin thích hợp;

N	Amin thích hợp	Công thức cấu tạo
58		
59		

60		
61		
62		
63		
64		
65		

66		
67		
68		
69		
70		
71		

72		
73		
74		
75		
76		
77		

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
57	2,38	11	(DMSO-d_6); δ 10,50 (s, 2H), 9,44 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,61 (dd, J=5,3, 5,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J=5,4, 5,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,47 (s, 5H), 7,33 (d, J=4,5 Hz, 3H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,89 (dd, J=2,3, 8,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,36 - 5,32 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 4H), 4,01 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 5H), 3,09 - 3,08 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 3H), 1,40 - 1,31 (m, 2H).	TFA
58	2,43	11	(DMSO-d_6); δ 10,52 (s, 2H), 9,40 (s, 1H), 9,12 - 9,12 (m, 2H), 8,07 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,47 (s, 6H), 7,33 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 3H), 6,58 (d, J=9,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,35 (dd, J=2,1, 9,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 6H), 4,04 - 3,97 (m, 5H), 3,34 (d, J=12,1 Hz, 4H), 3,12 - 2,98 (m, 3H), 2,92 - 2,88 (m, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 3H), 1,41 - 1,33 (m, 2H).	TFA
59	2,45	11	(DMSO-d_6); δ 8,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 7H), 7,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=7,8 Hz, 3H), 6,85 (dd, J=1,9, 7,3 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,46 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,06 (dd, J=4,1, 7,8 Hz, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 2H), 4,28 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,04 (dd, J=3,2, 7,2 Hz, 1H), 4,00 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,13 (dd, J=11,7, 11,7 Hz, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 5H), 1,86 - 1,77 (m, 4H), 1,54 - 1,44 (m, 6H), 1,15 - 1,06 (m, 2H).	Bazơ tự do
60	2,39	11	(DMSO-d_6); δ 10,33 (s, 1H), 8,65 và 8,46 (s, 1H), 8,12 (dd, J=4,6, 10,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,3, 10,3 Hz, 2H), 7,40 (dd, J=5,7, 7,8 Hz, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 9H), 7,14 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 2H), 6,92 - 6,78 (m, 3H), 6,68 -6,57 (m, 1H), 6,47 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,10 - 5,06 (m, 1H), 4,74 (d, J=12,4 Hz, 2H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 5H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 2H).	Bazơ tự do
61	2,50	11	(DMSO-d_6); δ 10,51(s, 1H),10,49 (s, 1H), 9,40 (s, 1H),	TFA

			9,15 (s, 2H), 8,58 (dd, J=5,7, 5,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,46 (s, 5H), 7,34 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58 - 6,53 (m, 2H), 6,19 (d, J=2,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,36 (m, 1H), 4,75 (d, J=3,5 Hz, 2H), 4,29 - 4,28 (m, 6H), 4,02 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,83 - 3,83 (m, 1H), 3,15 - 3,14 (m, 5H), 3,02 (s, 4H), 1,82 - 1,81 (m, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,35 - 1,35 (m, 3H).	
62	2,50	11	(DMSO-d_6); δ 10,51 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,29 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,34 - 7,32 (m, 6H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 3H), 6,88 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (dd, J=2,1, 9,9 Hz, 1H), 6,19 - 6,19 (m, 1H), 5,33 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 4H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,75 - 3,74 (m, 1H), 3,61 - 3,61 (m, 1H), 3,33 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,09 - 3,08 (m, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 3H), 1,88 - 1,67 (m, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 6H).	TFA
63	2,43	11	(DMSO-d_6); δ 10,51 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,79 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48 (s, 5H), 7,35 - 7,26 (m, 6H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 6,89 (dd, J=2,6, 7,9 Hz, 1H), 6,67 - 6,66 (m, 1H), 6,58 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,19 - 6,19 (m, 1H), 5,36 - 5,34 (m, 1H), 4,43 (s, 4H), 4,31 - 4,21 (m, 5H), 4,03 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,34 (d, J=11,5 Hz, 2H), 3,11 - 2,87 (m, 3H), 2,35 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 4H), 1,77 - 1,67 (m, 3H), 1,40 - 1,31 (m, 2H).	TFA
64	2,46	11	(DMSO-d_6); δ 10,60 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,06 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,48 (s, 5H), 7,45 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 5H), 7,23 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,59 - 6,55 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,35 - 5,33 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 4H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,44 - 3,26 (m, 8H), 3,10 - 3,02 (m, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,50 (s, 4H), 1,42 - 1,33 (m, 6H).	TFA

65	2,43	11	(DMSO-d_6); δ 10,55 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,08 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 5H), 7,44 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 3H), 6,87 (dd, J=2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,35 - 5,33 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 4H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,48 - 3,48 (m, 1H), 3,34 (d, J=11,9 Hz, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 4H), 2,94 - 2,86 (m, 3H), 1,85 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 4H), 1,39 - 1,30 (m, 4H).	TFA
66	2,39	11	(MeOD); δ 8,29 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J=6,9 Hz, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 4H), 7,39 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 6H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,98 (dd, J=2,2, 8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,3 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,60 (dd, J=7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,46 (dd, J=9,1, 9,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,12 (d, J=6,4 Hz, 3H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,27 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,83 (d, J=14,1 Hz, 2H), 1,42 (d, J=12,9 Hz, 2H).	TFA
67	2,42	11	(MeOD); δ 8,52 (s, 2H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 6H), 7,37 - 7,23 (m, 6H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,93 (dd, J=2,5, 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=4,3, 8,8 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 3H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 5H), 3,94 (d, J=2,3 Hz, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 4H), 2,56 (dd, J=12,4, 12,4 Hz, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H).	Format
68	2,38	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,12 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,58 (q, J=8,6 Hz, 4H), 7,50 - 7,47 (m, 5H), 7,41 - 7,24 (m, 6H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 3H), 6,90 (dd, J=2,2, 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,39 (dd, J=4,6, 8,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,34 - 4,30 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 4H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,80 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,49 (m, 2H).	TFA

(tiếp theo)

69	2,46	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,19 - 8,15 (m, 3H), 7,57 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 15H), 7,10 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=2,3, 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,09 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J=2,8 Hz, 2H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J=14,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,72 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 3H), 2,88 - 2,67 (m, 4H),1,97 - 1,86 (m, 3H), 1,71 - 1,49 (m, 6H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	Format
70	2,42	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,19 - 8,15 (m, 3H), 7,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 15H), 7,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=2,4, 8,1 Hz, 1H), 6,47 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,08 (dd, J=4,7, 7,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,70 (dd, J=6,7, 11,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,36 (dd, J=5,3, 11,5 Hz, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 4H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 3H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	Format
71	2,41	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,11 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 7H), 7,41 - 7,24 (m, 6H), 7,14 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 3H), 6,90 (dd, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=4,7, 8,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,31 (d, J=2,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,50 - 3,25 (m, 2H), 3,23 - 2,98 (m, 5H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,47 (m, 4H).	TFA
72	2,43	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,19 - 8,12 (m, 2H), 7,86 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J=7,9 Hz, 4H), 7,35 - 7,20 (m, 8H), 7,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 3H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,48 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J=4,6, 7,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,04 (d, J=6,4 Hz, 3H), 3,85 (br s, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 5H), 2,54 - 2,40 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 3H), 1,81 - 1,77 (m, 1H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,52 - 1,50 (m, 3H), 1,24 - 1,14 (m, 2H).	mono-format

(tiếp theo)

73	2,45	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,17 (d, J=7,9 Hz, 3H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 4H), 7,35	mono-format

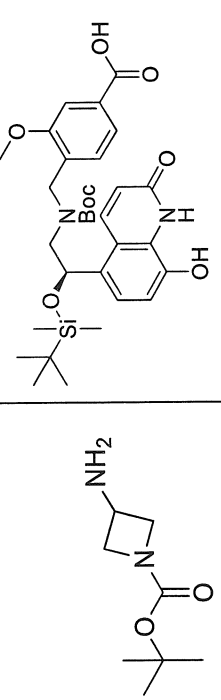
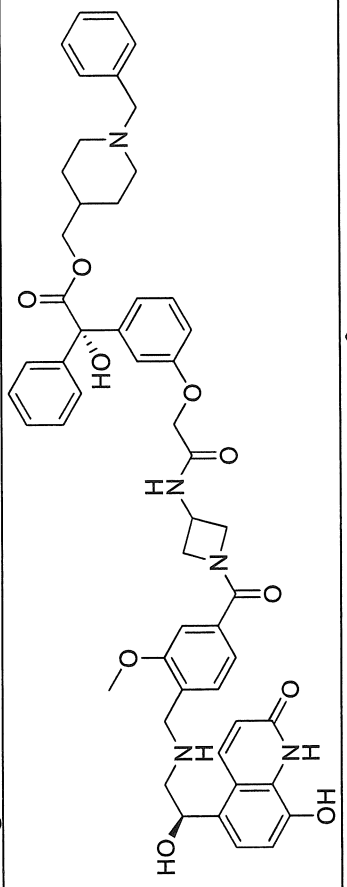
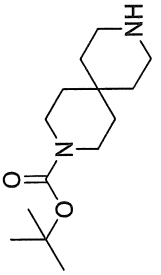
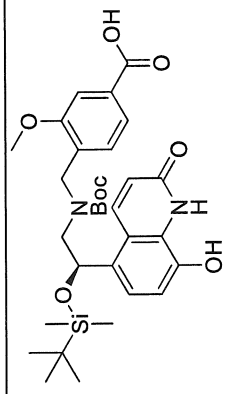
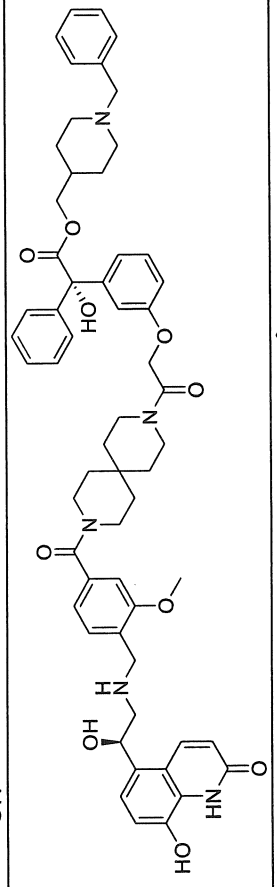
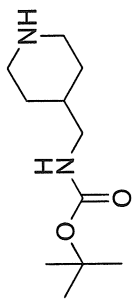
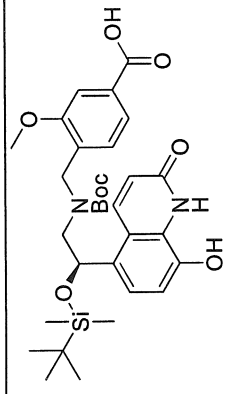
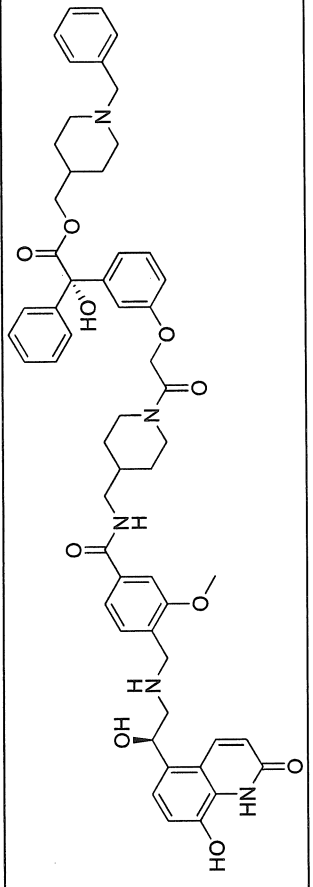
			- 7,21 (m, 9H), 7,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,89 (dd, J=1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,08 (dd, J=4,9, 7,7 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,85 - 3,21 (m, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,46 - 3,43 (m, 3H), 2,87 - 2,67 (m, 4H), 2,56 - 2,47 (m, 1H trong DMSO), 2,17 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,25 - 1,13 (m, 2H).	
74	2,40	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,17 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 15H), 7,10 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 3H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,47 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,09 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,76 - 3,49 (m, 4H), 3,45 - 3,39 (m, 3H), 2,88 - 2,68 (m, 5H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,78 - 1,77 (m, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	mono-format
75	2,43	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,20 (m, 13H), 7,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,47 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,08 (dd, J=4,7, 7,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,05 (d, J=6,4 Hz, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,87 - 2,67 (m, 6H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 3H), 1,82 - 1,56 (m, 3H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,24 - 1,13 (m, 2H).	mono-format
76	2,40	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,19 - 8,14 (m, 3H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 7,35 - 7,23 (m, 9H), 7,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 3H), 6,90 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,16 (dd, J=4,6, 7,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 4,06 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 4H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 3H), 1,65 - 1,51 (m, 3H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).	mono-format

(tiếp theo)

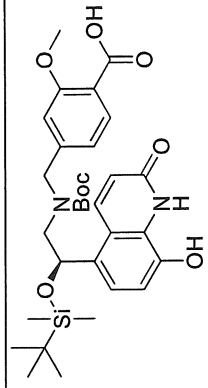
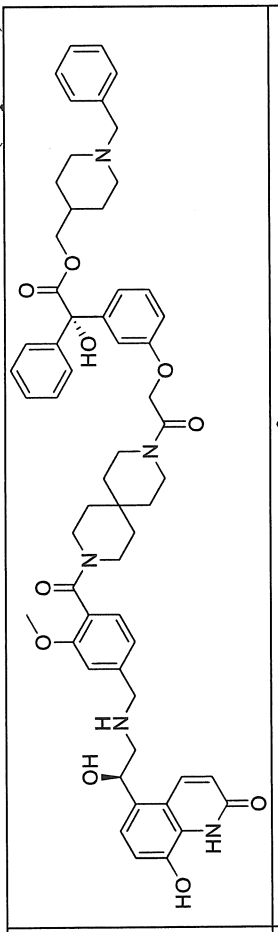
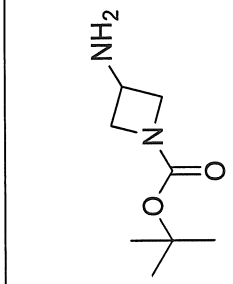
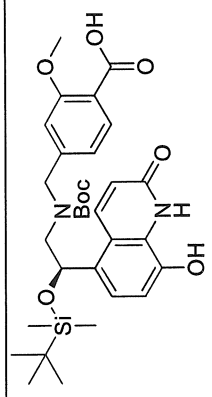
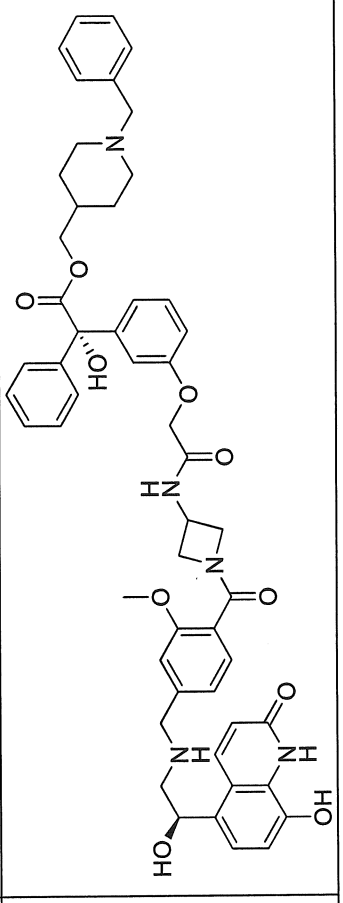
77	2,40	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,19 - 8,15 (m, 2H), 7,40 - 7,20 (m, 15H), 7,10 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,85 (dd, J=1,9, 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,09 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H),	mono-format

			4,63 (s, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,49 (m, 3H), 3,45 - 3,42 (m, 3H), 2,95 - 2,71 (m, 5H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,24 - 1,14 (m, 2H).	

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách sử dụng amin thích hợp và axit được bảo vệ ở bước kết hợp cuối.

N	Amin thích hợp/	axit được bảo vệ	Công thức cấu tạo
78			
79			
80			

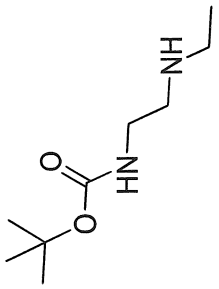
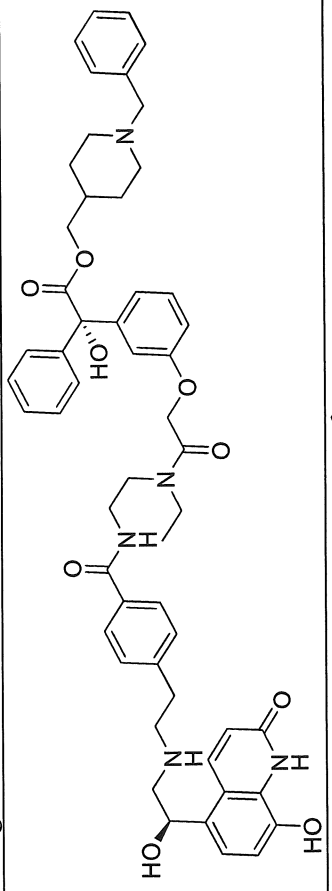
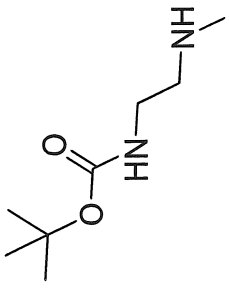
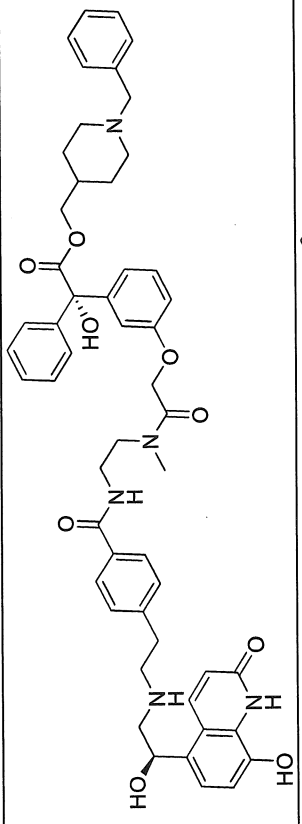
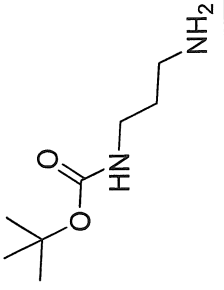
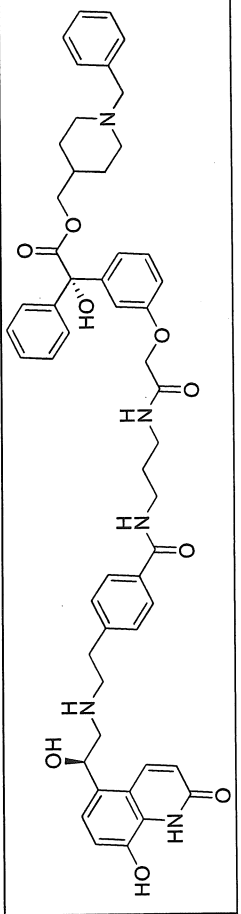
(tiếp theo)

81			
82			

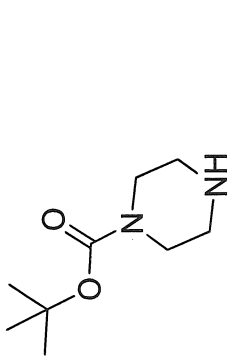
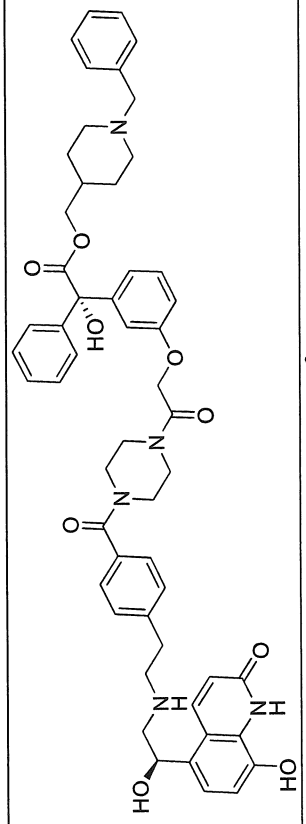
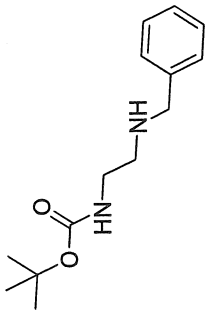
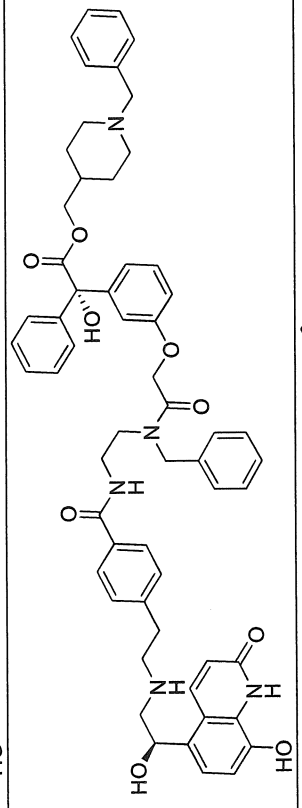
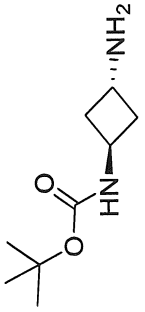
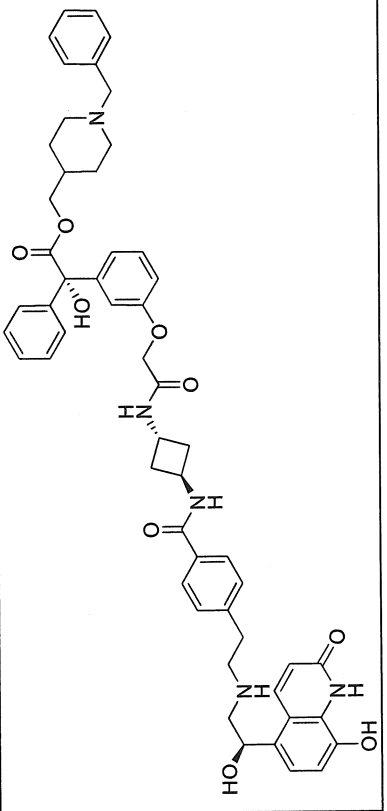
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
78	2,39	11	(MeOD); δ 8,46 (s, 2H), 8,26 (dd, J=4,0, 9,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 5H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 7H), 7,09 - 7,02 (m, 3H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 6,64 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,44 - 5,38 (m, 1H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 4,62 (t, J=8,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 3H), 4,18 - 4,10 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,27 (d, J=12,4 Hz, 2H), 3,19 (d, J=8,6 Hz, 2H), 2,72 (ddd, J=12,6, 12,6, 2,5 Hz, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,74 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,47 - 1,36 (m, 2H).	Format
79	2,47	11	(MeOD); δ 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 13H), 7,08 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 4H), 6,93 (dq, J=0,7, 3,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=5,2, 8,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,10 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (s, 4H), 3,61 - 3,50 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,10 - 3,02 (m, 4H), 2,33 (dd, J=10,2, 11,7 Hz, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,63 (d, J=15,7 Hz, 6H), 1,57 - 1,47 (m, 4H), 1,38 - 1,24 (m, 2H).	mono-format
80	2,44	11	(DMSO-d_6); δ 10,32 (s, 2H), 9,23 - 9,19 (m, 1H), 8,72 - 8,67 (m, 2H), 8,45 (dd, J=5,7, 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J=11,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,8 Hz, 3H), 7,30 (s, 6H), 7,16 (d, J=4,3 Hz, 7H), 6,97 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 2H), 6,65 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,18 (dd, J=4,5, 7,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J=3,3 Hz, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 6H), 3,87 - 3,79 (m, 4H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 3,16 (d, J=11,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 2H), 2,92 - 2,68 (m, 5H), 1,67 - 1,64 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 5H), 1,24 - 1,13 (m, 2H), 1,03 - 0,97 (m, 1H), 0,84 (dd, J=6,8, 12,1 Hz, 1H).	TFA
81	2,49	11	(MeOD); δ 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 13H), 7,23 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (dd, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=4,6, 8,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,12 (dd, J=2,6, 6,2 Hz, 2H), 3,96 (s,	mono-format

			2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 4H), 3,28 - 3,08 (m, 6H), 2,57 (dd, J=11,4, 11,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,70 - 1,31 (m, 12H).	
82	2,41	11	(MeOD); δ 8,50 (s, 2H), 8,33 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 5H), 7,41 - 7,25 (m, 9H), 7,14 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 6,97 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=9,7 Hz, 1H), 5,41 (dd, J=6,2, 6,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,65 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,13 (d, J=6,2 Hz, 2H), 4,11 - 4,07 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,26 (d, J=12,2 Hz, 2H), 3,16 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,69 (dd, J=11,6, 11,6 Hz, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,75 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,48 - 1,30 (m, 2H).	format

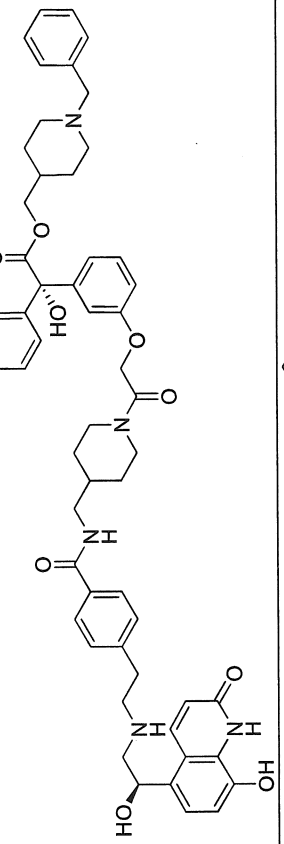
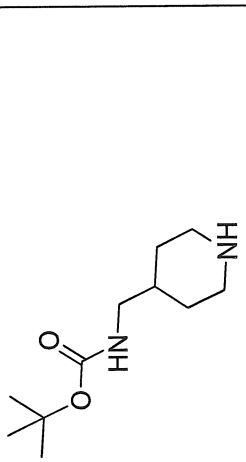
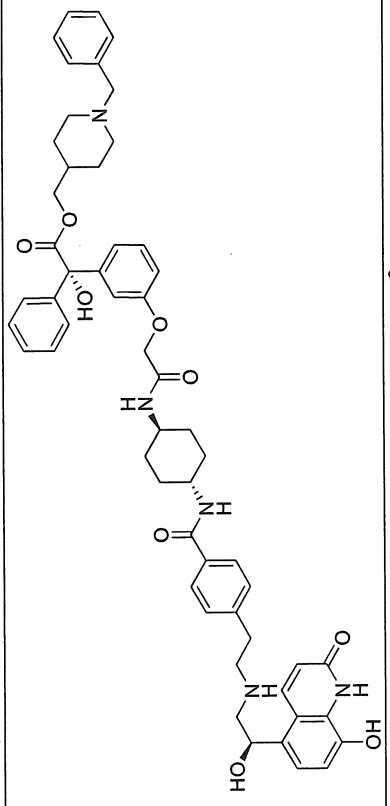
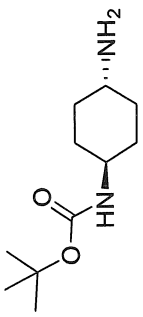
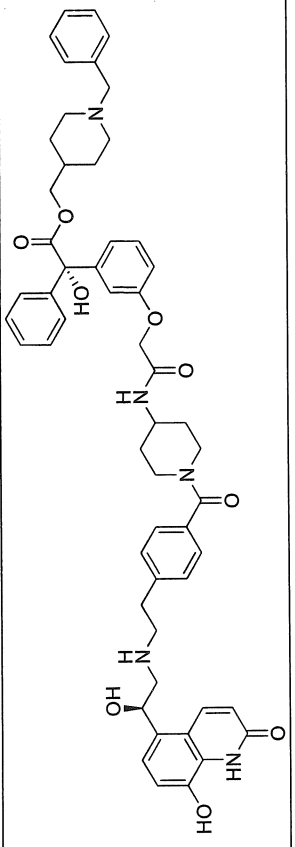
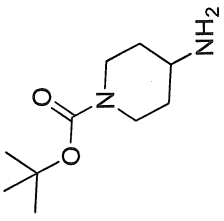
Các hợp chất sau được điều chế như được mô tả trong ví dụ 20 với axit (R)-4-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoic (được điều chế trong quy trình 5) thay cho axit (R)-4-(((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic và việc sử dụng amin thích hợp thay cho N-(*tert*-butoxycacbonyl)etylendiamin HCl ở bước 1.

N	Amin thích hợp	Công thức cấu tạo
83		
84		
85		

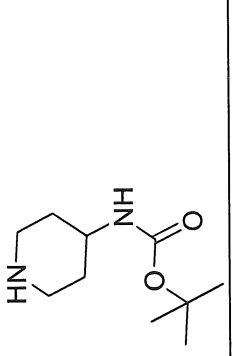
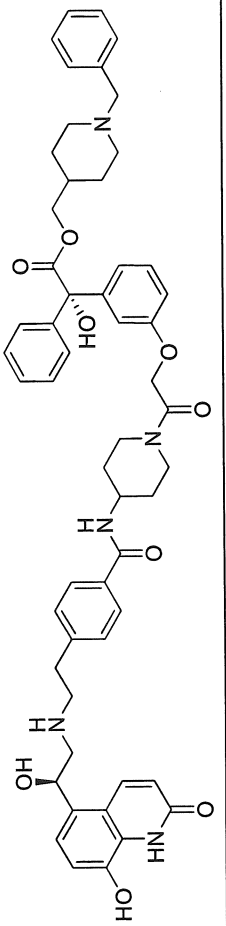
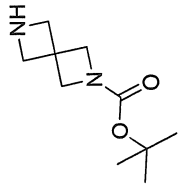
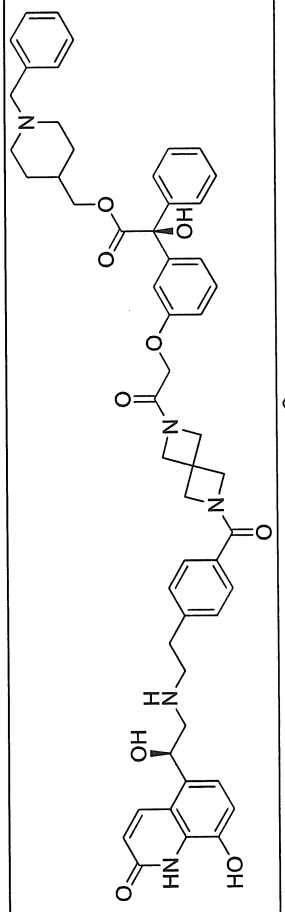
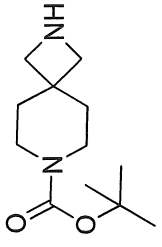
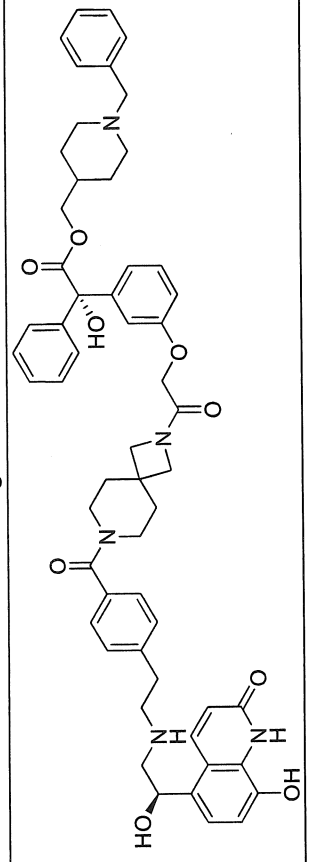
(tiếp theo)

86		
87		
88		

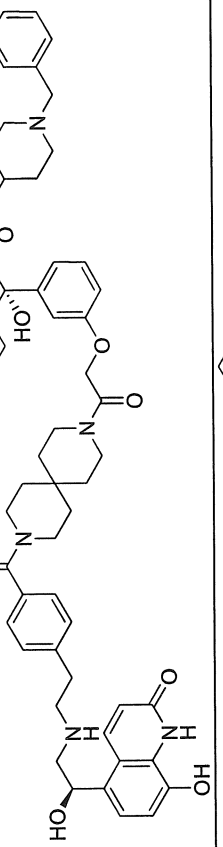
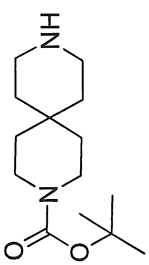
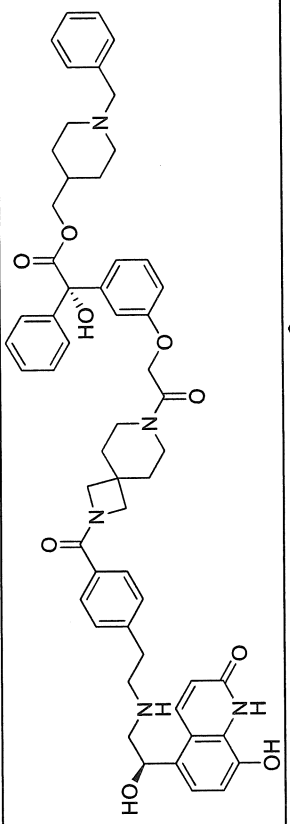
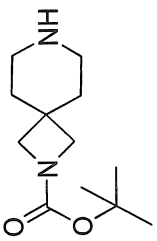
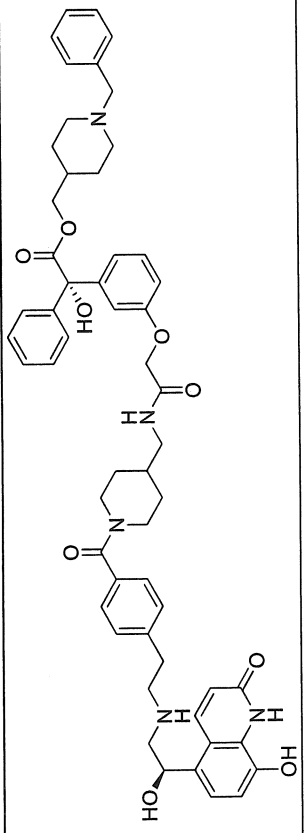
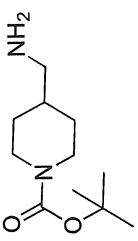
(tiếp theo)

89		
90		
91		

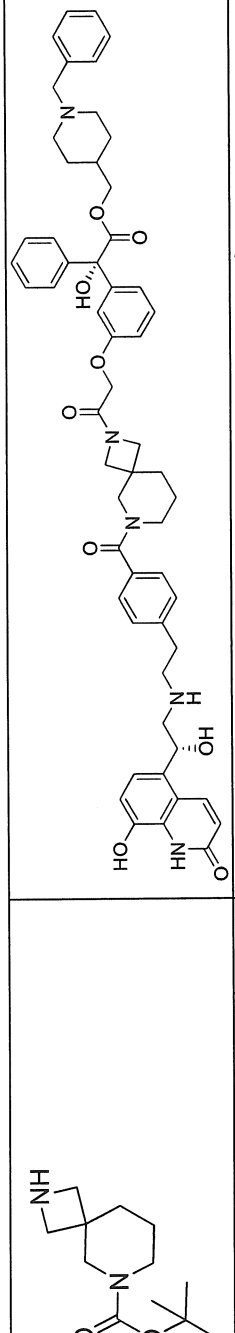
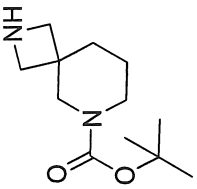
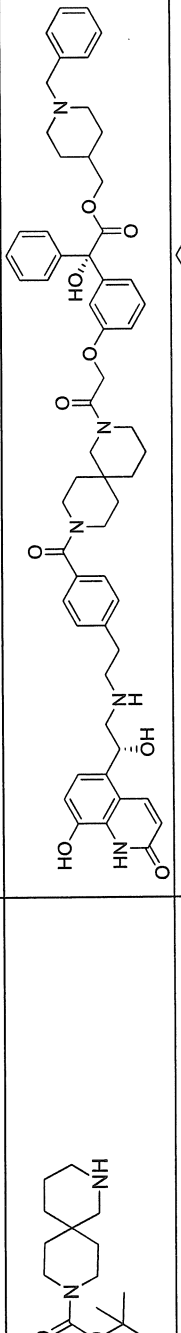
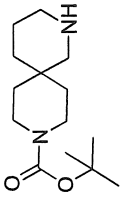
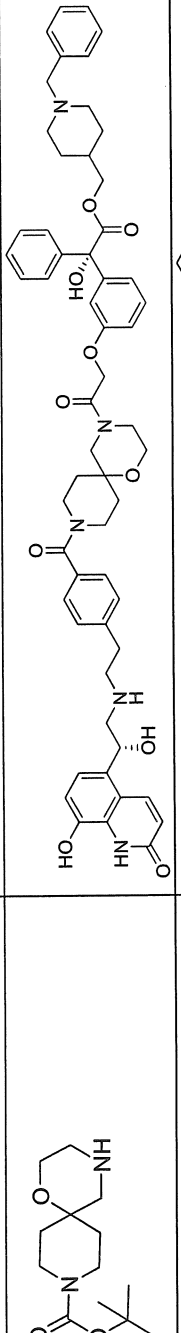
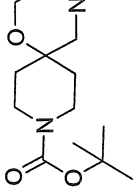
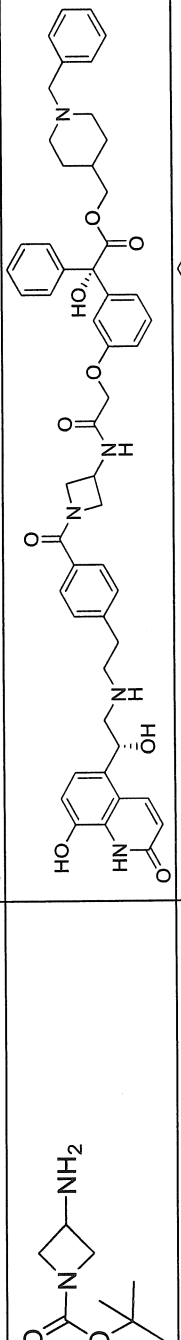
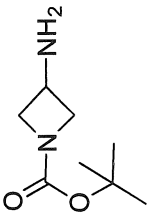
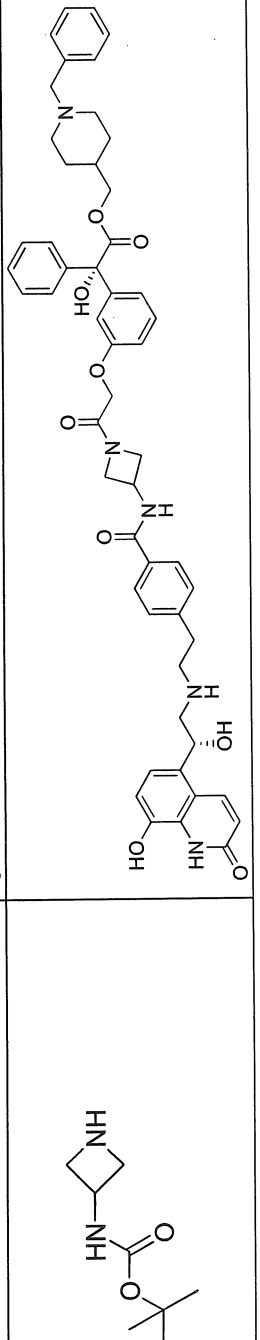
(tiếp theo)

92		
93		
94		

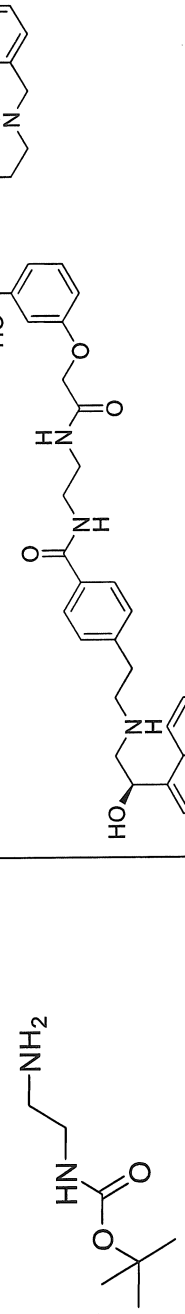
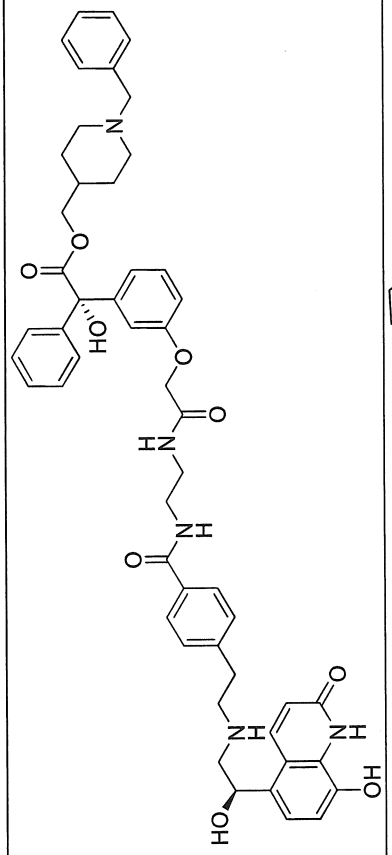
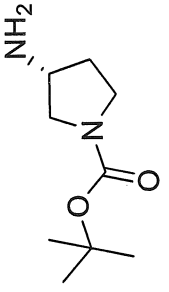
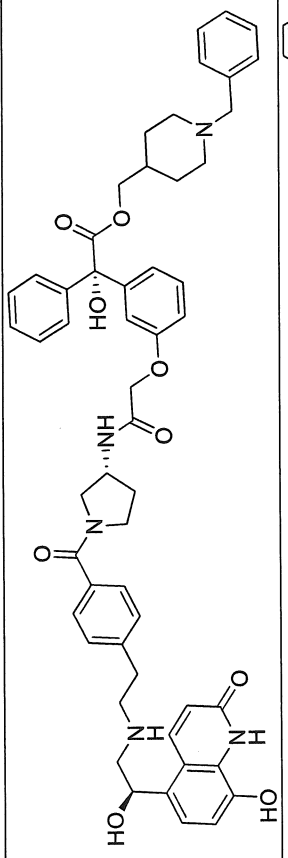
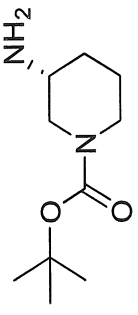
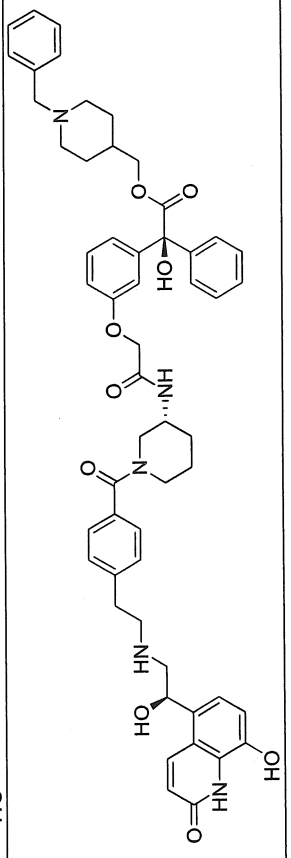
(tiếp theo)

95		
96		
97		

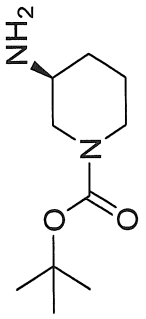
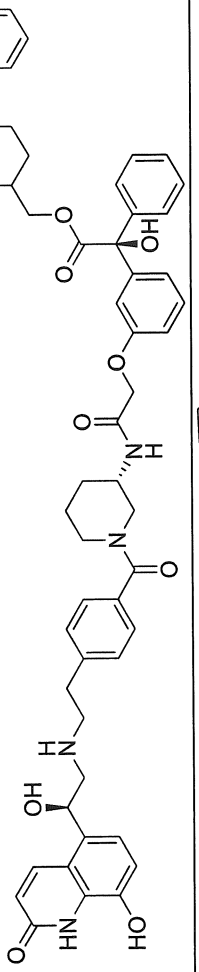
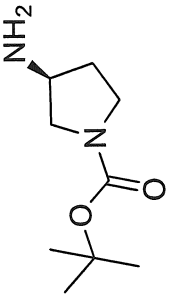
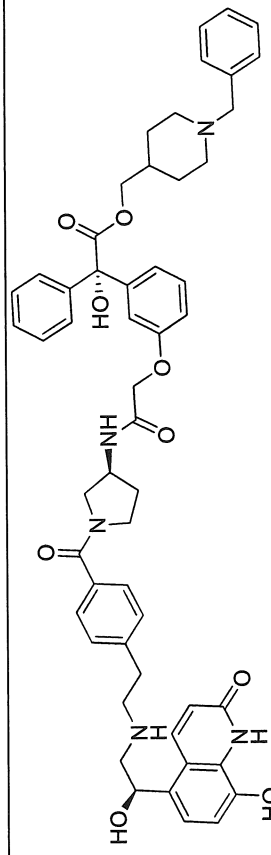
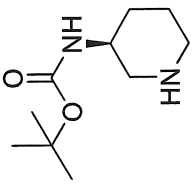
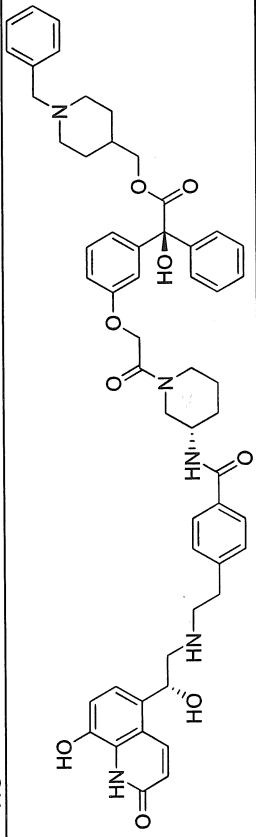
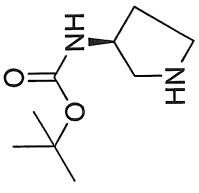
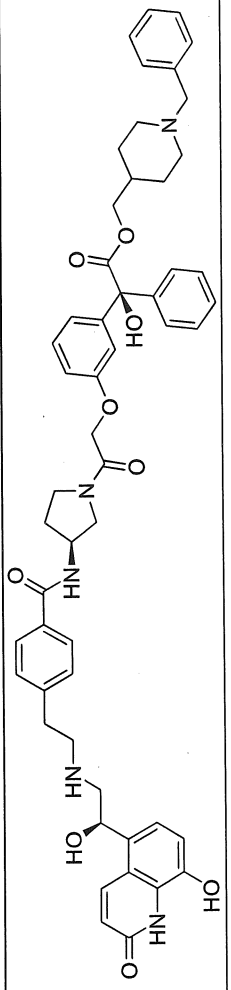
(tiếp theo)

98		
99		
100		
101		
102		

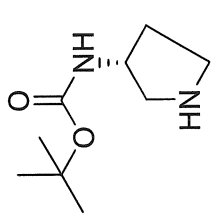
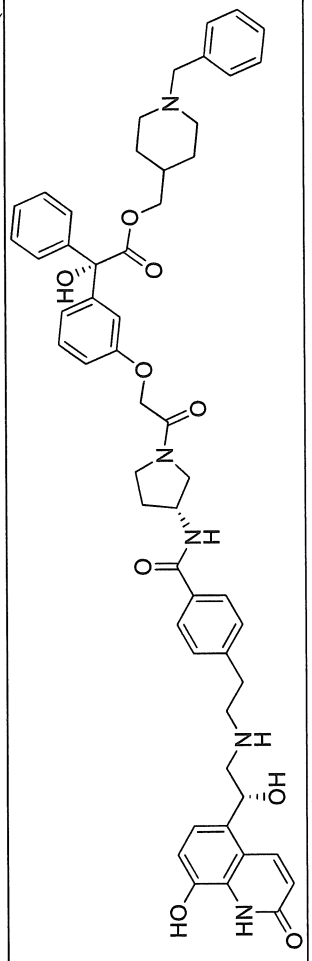
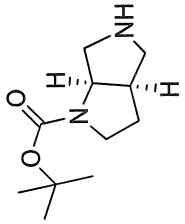
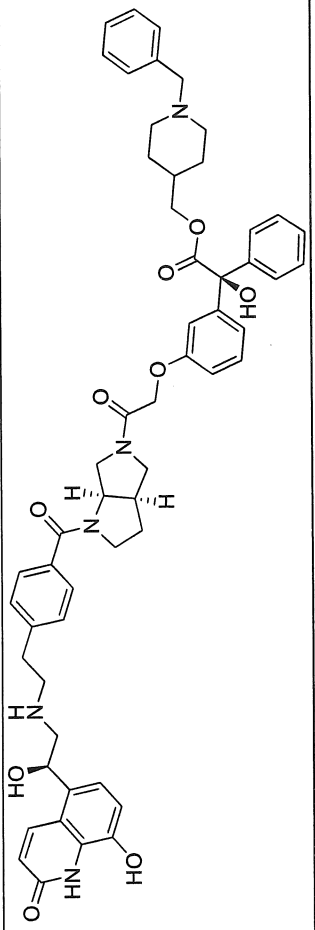
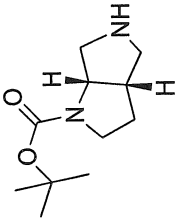
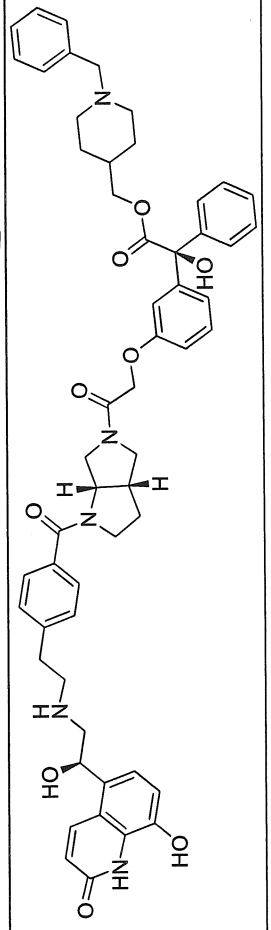
(tiếp theo)

103		
104		
105		

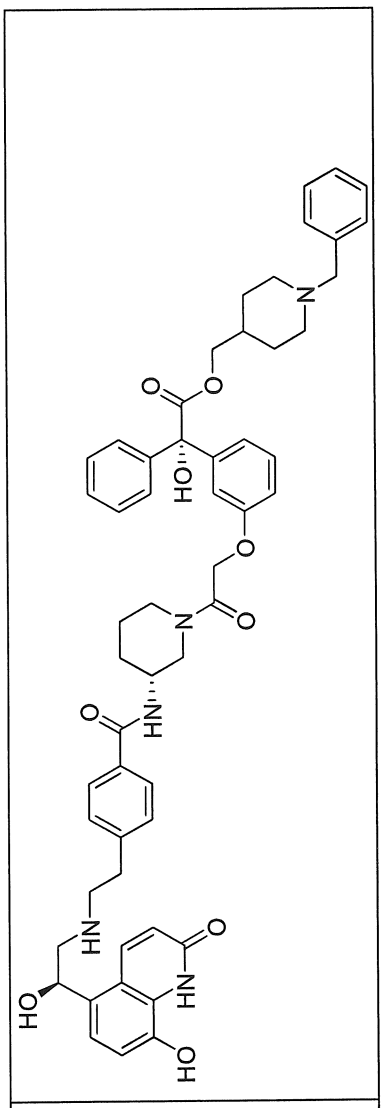
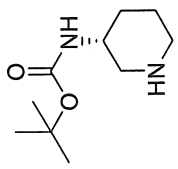
(tiếp theo)

106		
107		
108		
109		

(tiếp theo)

110		
111		
112		

(tiếp theo)

		113

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
83	2,45	11	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 5H), 7,43 - 7,29 (m, 9H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,04 (dd, J=8,3, 8,3 Hz, 2H), 6,93 (dd, J=2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,70 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 1H), 4,80 (ddd, J=12,7, 12,7, 12,7 Hz, 2H), 4,28 (t, J=9,7 Hz, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 7H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,29 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 1,96 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 1,25 - 1,12 (m, 3H).	TFA
84	2,40	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 6H), 7,41 - 7,29 (m, 8H), 7,15 (q, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,91 (m, 1H), 6,82 (ddd, J=5,7, 10,6, 17,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,45 - 5,40 (m, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 2H), 4,26 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,11 - 4,05 (m, 2H), 3,61 - 3,35 (m, 7H), 3,29 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 3H), 1,43 - 1,30 (m, 2H).	TFA
85	2,43	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 6H), 7,40 (dd, J=8,6, 8,6 Hz, 4H), 7,35 - 7,28 (m, 6H), 7,07 - 7,04 (m, 3H), 6,98 (dd, J=2,1, 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,45 - 5,40 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,11 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 6H), 3,32 - 3,28 (m, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 3H), 2,97 (dd, J=10,9, 12,7 Hz, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 4H), 1,47 - 1,37 (m, 2H).	TFA
86	2,43	11	(MeOD); δ 8,38 (1H, d, J=9,9 Hz), 7,53 - 7,49 (6H, m), 7,46 (4H, d, J=4,3 Hz), 7,41 - 7,26 (6H, m), 7,06 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,97 (1H, s), 6,94 (1H, d, J=7,2 Hz), 6,71 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,43 (1H, dd, J=5,6, 7,8 Hz), 4,84 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,17 – 4,08 (1H, m), 3,69 (6H, m), 3,51 - 3,37 (4H, m), 3,30 (2H, s), 3,20 - 3,11 (3H, m), 3,01 - 2,93 (2H, m), 1,98 - 1,92 (1H, m), 1,84 - 1,77 (4H, m), 1,47 - 1,33 (2H, m)	TFA

(tiếp theo)

87	2,57	11	(MeOD); δ 8,37 (dd, J=2,1, 9,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 16H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 4H), 6,87 (dd, J=1,9, 7,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 1H), 5,02 - 4,97 (m, 1H), 4,81 (t, J=4,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J=5,9 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 5H), 3,16 - 3,10 (m, 2H), 2,93 - 2,93 (m, 3H), 1,79 (dt, J=15,4, 39,6 Hz, 5H), 1,31 (s, 3H).	TFA
88	2,45	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 5H), 7,43 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 7H), 7,10 - 7,04 (m, 3H), 6,98 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,3, 8,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 5H), 4,28 (s, 2H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 4H), 3,20 - 3,11 (m, 3H), 3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 4H), 2,05 - 1,75 (m, 3H), 1,50 - 1,32 (m, 2H).	TFA
89	2,46	11	(MeOD); δ 8,54 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 5H), 7,43 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 6H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,8, 7,8 Hz, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,94 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,49 – 3,35 (m, 7H), 3,20 - 3,07 (m, 4H), 2,97 (dd, J=12,5, 12,5 Hz, 2H), 2,67 (s, 1H), 1,95 (d, J=3,0 Hz, 2H), 1,78 (dd, J=13,9, 15,6 Hz, 4H), 1,45 - 1,31 (m, 2H), 1,25 - 1,11 (m, 2H).	TFA
90	2,51	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 6H), 7,44 - 7,28 (m, 8H), 7,09 - 7,04 (m, 3H), 6,96 (dd, J=2,3, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,3, 8,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,13 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,90 - 3,72 (m, 2H), 3,38 (d, J=6,3 Hz, 5H), 3,30 (s, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 3H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 5H), 1,52 - 1,41 (m, 5H).	TFA

(tiếp theo)

91	2,46	11	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 6H), 7,43 (s, 4H), 7,40 - 7,27 (m, 6H), 7,09 - 7,03 (m, 3H), 6,96 (dd, J=2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,3, 8,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,44 (m,2H), 4,35 - 4,27 (m,3H), 4,28 (s, 2H), 4,12 (d, J=6,3 Hz, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 3H), 3,06 - 2,93 (m, 3H), 2,06 - 1,67 (m, 6H), 1,61 - 1,36 (m, 5H);	TFA
92	2,44	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 4H), 7,45 – 7,25 (m 11H), 7,08 – 6,91 (m, 3H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,6, 8,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 2H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 4,01 - 3,97 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 6H), 3,30 – 3,08 (m, 4H), 3,04 - 2,83 (m, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,42 - 1,31 (m, 2H).	TFA
93	2,53	11	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,51 - 7,50 (m, 5H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 6H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=5,8, 7,6 Hz, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 4H), 4,30 (d, J=14,1 Hz, 4H), 4,19 - 4,10 (m, 4H), 3,47 - 3,35 (m, 4H), 3,29 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 3H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 1,95 (d, J=3,8 Hz, 1H), 1,80 - 1,78 (m, 2H), 1,49 - 1,29 (m, 3H)	TFA
94	2,54	11	(MeOD); δ 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 5H), 7,44 (d, J=8,2 Hz, 4H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 6,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,1, 8,3 Hz, 1H), 4,79 (dd, J=4,1, 4,1 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 6H), 3,17 - 3,10 (m, 3H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 9H), 1,46 - 1,35 (m, 2H).	TFA

(tiếp theo)

95	2,60	11	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 6H), 7,43 (s, 4H), 7,41 - 7,25 (m, 6H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,1, 8,3 Hz, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,77 - 3,77 (m, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 10H), 3,30 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 3H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,79 (dd, J=12,9, 12,9 Hz, 2H), 1,70 - 1,47 (m, 7H), 1,44 - 1,31 (m, 2H).	TFA
96	2,53	11	(MeOD); δ 8,38 (dd, J=5,6, 8,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 6H), 7,43 (s, 4H), 7,40 - 7,27 (m, 6H), 7,06 (dd, J=7,7, 7,7 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (dd, J=2,3, 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,0, 8,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,13 (d, J=6,1 Hz, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,51 - 3,35 (m, 5H), 3,30 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,16 - 3,10 (m, 3H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,80 (m, 7H), 1,47 - 1,42 (m, 2H).	TFA
97	2,49	11	(MeOD); δ 8,38 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 10H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 3H), 6,96 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,3, 8,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,12 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 5H), 3,18 - 3,08 (m, 5H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 4H), 1,60 (s, 1H), 1,48 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,16 (m, 2H).	TFA
98	2,47	11	(DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 16H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 3H), 6,84 - 6,84 (m, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,01 (dd, J=4,5, 7,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,85 - 3,83 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 2,84 - 2,67 (m, 8H), 1,87 - 1,72 (m, 5H), 1,53 - 1,40 (m, 6H), 1,16 - 1,05 (m, 3H)	Bazơ tự do

(tiếp theo)

99	2,50	11	(MeOD); δ 8,52 (s, 2H), 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 9H), 7,37 - 7,22 (m, 6H), 7,04 – 6,93 (m, 5H), 6,69 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=4,3, 9,0 Hz, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 2H), 4,05 (d, J=5,9 Hz, 2H), 3,86 - 3,83 (m, 2H), 3,61 - 3,04 (m, 19H), 2,39 (s, 1H), 1,60 - 1,56 (m, 6H), 1,43 - 1,42 (m, 1H), 1,35 - 1,29 (m, 4H).	Format
100	2,44	11	(DMSO-d_6, 100 °C) δ 8,18 (1H, d, J=9,9 Hz), 7,47 (5H, s), 7,39 - 7,22 (10H, m), 7,16 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,04 - 6,97 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J=2,1, 7,8 Hz), 6,58 (1H, d, J=9,8 Hz), 5,36 (1H, dd, J=4,9, 8,3 Hz), 4,74 (2H, s), 4,21 (3H, m), 4,06 (3H, m), 3,67 (5H, dd, J=5,0, 5,0 Hz), 3,48 (2H, dd, J=4,8, 4,8 Hz), 3,41 - 3,19 (8H, m), 3,10 - 3,04 (2H, m), 2,98 - 2,77 (2H, m), 2,56 - 2,54 (1H, m), 1,89 (1H, s), 1,78 - 1,74 (3H, m), 1,57 - 1,40 (3H, m);	TFA
101	2,42	11	(MeOD); δ 8,47 (s, 2H), 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 14H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,41 (dd, J=5,5, 8,0 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,62 (d, J=2,1 Hz, 2H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 6H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)	Format
102	2,43	11	(MeOD); δ 8,47 (s, 2H), 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,45 - 7,28 (m, 14H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,41 (dd, J=5,5, 8,0 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,62 (d, J=2,1 Hz, 2H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 6H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)	Format
103	2,41	11	(MeOD); δ 8,41 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,50 (s, 5H), 7,42 - 7,24 (m, 9H), 7,06 (d, J=8,3 Hz, 3H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,72 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,10 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,54 - 3,37 (m, 9H), 3,21 - 3,10 (m, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H).	TFA

tiếp theo)

104	2,39	11	(DMSO, 100 °C); δ 8,21 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 - 7,92 (m, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 15H), 7,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, J=5,0, 7,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,71 (dd, J=6,7, 11,4 Hz, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,36 (dd, J=5,3, 11,4 Hz, 2H), 2,91 - 2,72 (m, 6H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 3H), 1,62 - 1,48 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	mono format
105	2,44	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,21 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 15H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,04 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,93 - 3,69 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 4H), 2,91 - 2,68 (m, 7H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,24 - 1,13 (m, 2H).	Format
106	2,47	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,21 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 12H), 7,10 - 7,00 (m, 3H), 6,95 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, J=4,9, 7,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J=2,5 Hz, 2H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,72 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,91 - 2,72 (m, 8H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 3H), 1,72 - 1,48 (m, 6H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	mono format
107	2,40	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,20 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 6H), 7,41 - 7,24 (m, 9H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 3H), 6,90 (dd, J=2,1, 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=4,8, 8,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,33 (dd, J=6,3, 12,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,72 (dd, J=6,8, 11,4 Hz, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 4H), 3,14 - 3,05 (m, 6H), 2,99 - 2,95 (m, 2H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,45 - 1,44 (m, 2H).	TFA

(tiếp theo)

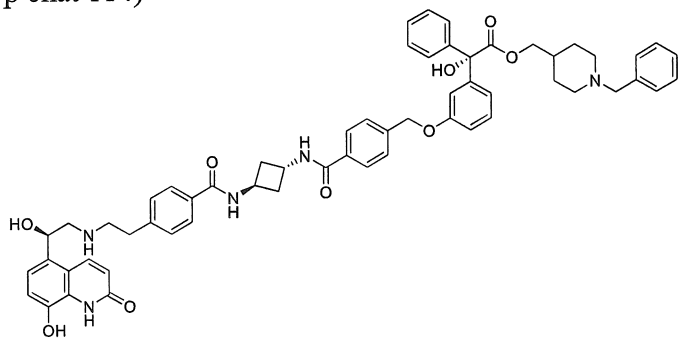
108	2,44	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,21 - 8,19 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 11H), 7,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,03 (dd, J=5,0, 7,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,06 - 4,03 (m, 3H), 3,88 - 3,87 (m, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 8H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,72 - 1,46 (m, 4H), 1,24 - 1,13 (m, 2H).	mono-format
109	2,41	11	(DMSO, 100 °C); δ 8,21 - 8,17 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,39 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 11H), 7,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,89 (dd, J=1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,03 (dd, J=5,0, 7,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,88 - 3,58 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 9H), 2,56 - 2,45 (m, 1H), 2,17 (br s, 1H), 2,05 (br s, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	format
110	2,43	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,20 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 2H), 7,77 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,39 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 11H), 7,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 3H), 6,89 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,09 (dd, J=4,9, 7,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 3H), 3,00 - 2,73 (m, 8H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,17 (br s, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,52 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,25 - 1,14 (m, 2H).	mono-format
111	2,41	11	(DMSO-d_6); δ 8,21 (d, J=9,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,40 - 7,20 (m, 15H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,85 (dd, J=1,9, 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,04 (dd, J=5,0, 7,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,04 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,49 (m, 4H), 3,46 - 3,39 (m, 3H), 2,95 - 2,73 (m, 8H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	format

(tiếp theo)

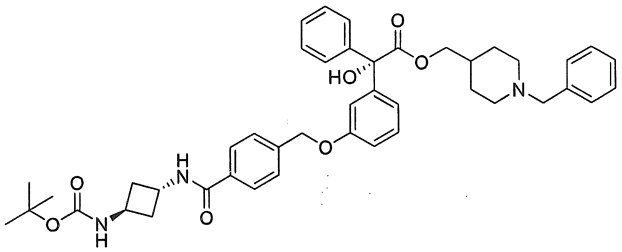
112	2,42	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,21 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41 - 7,20 (m, 15H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,50 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, J=5,0, 7,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,05 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,72 - 3,49 (m, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 3H), 2,94 - 2,72 (m, 8H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,80 - 1,77 (m, 1H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H).	mono-format
113	2,45	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,22 - 8,18 (m, 2H), 7,84 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,39 (dd, J=1,3, 8,3 Hz, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 11H), 7,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 3H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,03 (dd, J=5,0, 7,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,05 (d, J=6,4 Hz, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,91 - 2,68 (m, 7H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,83 - 1,49 (m, 6H), 1,24 - 1,13 (m, 2H).	mono-format

Ví dụ 21

(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 114)



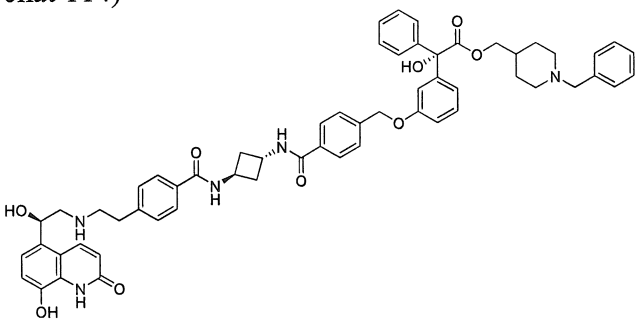
Bước 1: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-((4-(((1r,3S)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



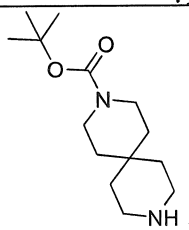
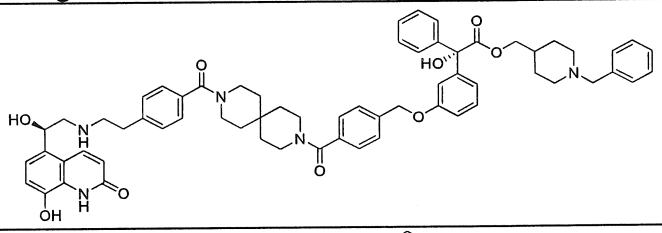
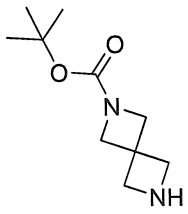
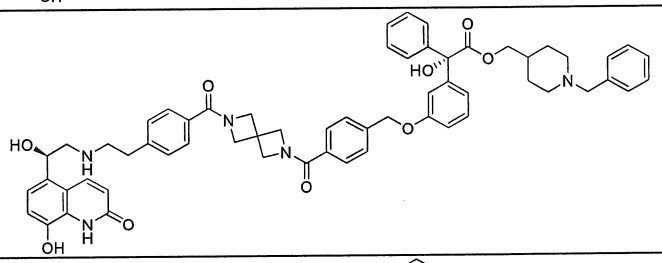
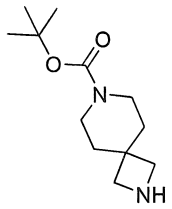
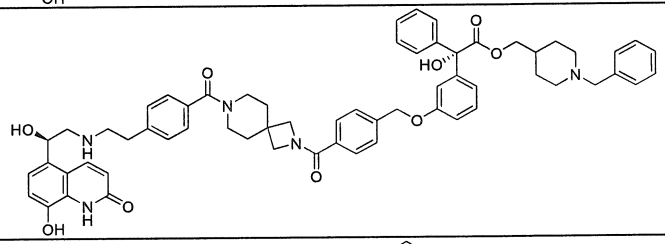
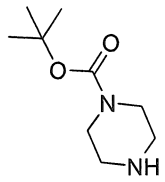
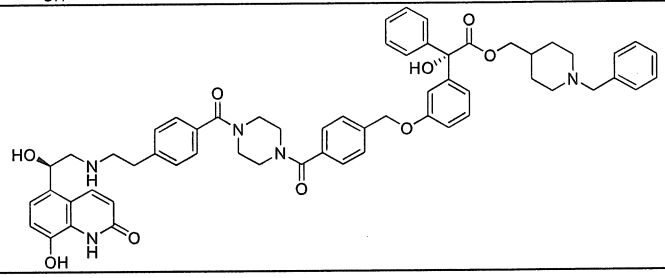
Dung dịch có khuấy chứa hydroclorua của axit (S)-4-((3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)metyl)benzoic (0,20 g, 0,33 mmol) trong DMF (1,9 mL) được bổ sung DIPEA (0,132 mL, 0,76 mmol) và HATU (0,173 g, 0,46 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl *trans*-(3-aminoxyclobutyl)carbamat hydroclorua (0,068 g, 0,38 mmol) và DIPEA (0,13 mL, 0,76 mmol) trong DMF (1,9 mL). Hỗn hợp phản ứng pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 2M và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,247 g, >100%).

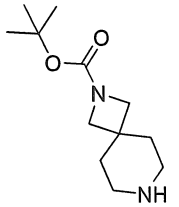
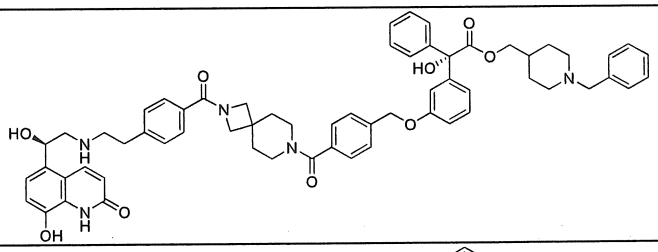
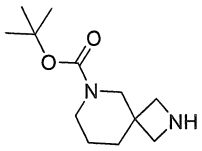
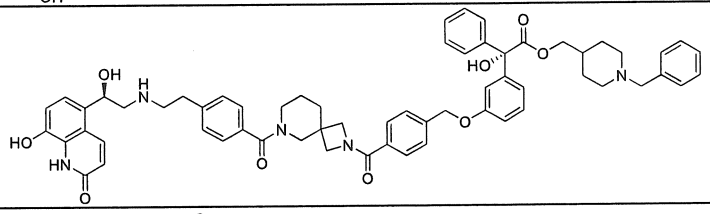
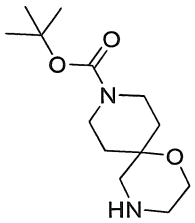
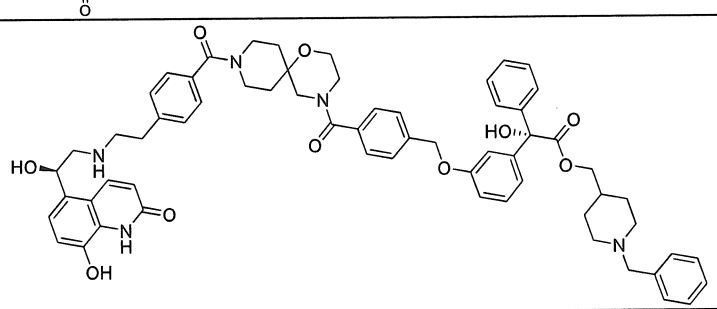
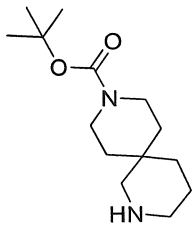
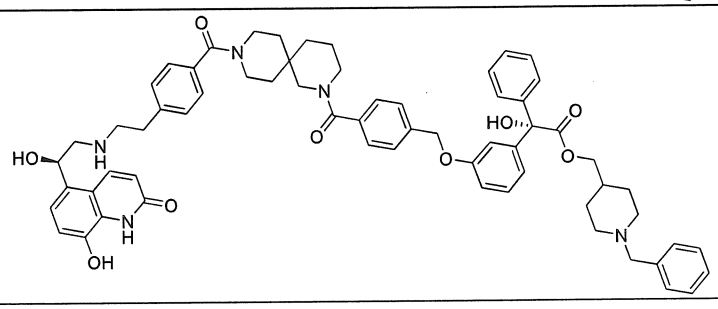
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 8,67 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 12H), 6,96 (d, J=5,9 Hz, 2H), 6,92 (dd, J=8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4.41 - 4,39 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 5H), 1,82 (dd, J=11,0, 11,0 Hz, 2H), 1,46 (d, J=12,9 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 1H), 1,17 -1,05 (m, 2H).

Bước 2: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 114)



Dung dịch có khuấy chứa (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-((4-(((1r,3S)-3-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (0,247 g, 0,34 mmol) được bổ sung dung dịch chứa HCl trong dioxan (4M, 15 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DMF (3 ml) và bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy trước (15 phút) chứa axit (R)-4-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoic (0,196 g, 0,35

N	Amin thích hợp	Công thức cấu tạo
115		
116		
117		
118		

119		
120		
121		
122		

mmol), DIPEA (0,214 mL, 1,23 mmol) và HATU (0,16 g, 0,42 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa và nước muối,. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong dioxan (1 mL) và dung dịch chứa HCl – dioxan (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 8,81 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 13H), 7,13 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,02 - 6,95

(m, 4H), 6,57 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,14 (dd, J=5,2, 7,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,04 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 6H), 2,77 (d, J=11,1 Hz, 2H), 2,49 (t, J=7,1 Hz, 4H), 1,88 (dd, J=9,9, 11,6 Hz, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 3H), 1,21 - 1,12 (m, 2H).

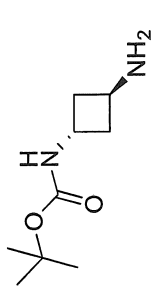
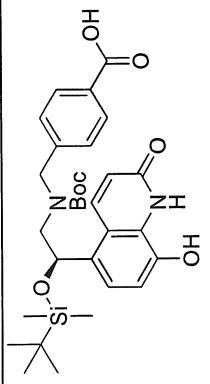
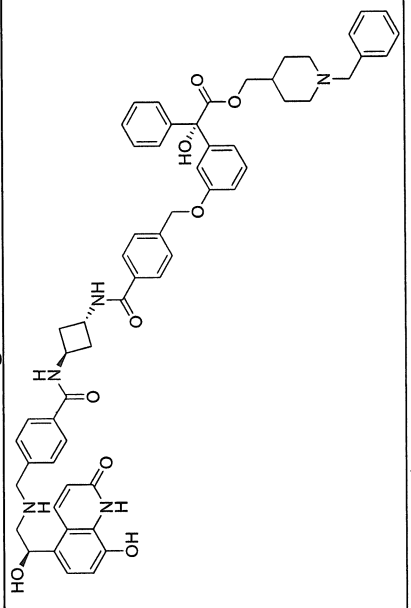
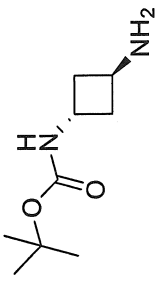
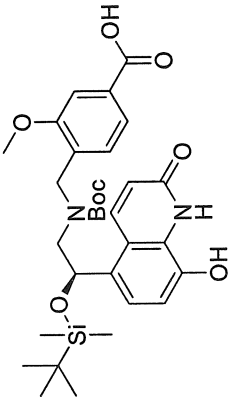
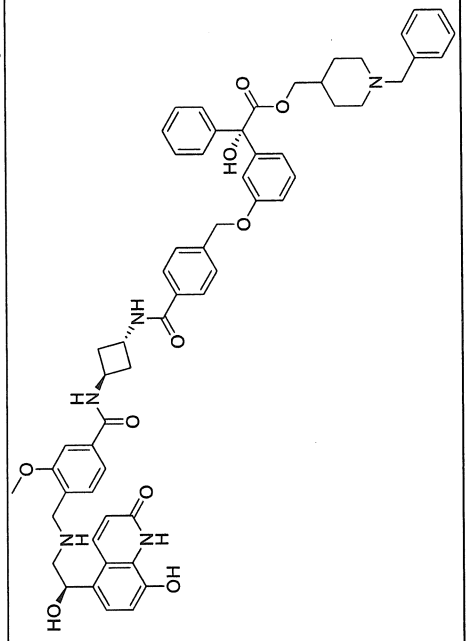
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình tương tự, sử dụng amin thích hợp;

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
114	2,57	11	(DMSO-d_6); δ 8,81 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 13H), 7,13 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 4H), 6,57 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,14 (dd, J=5,2, 7,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,04 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 6H), 2,77 (d, J=11,1 Hz, 2H), 2,49 (t, J=7,1 Hz, 4H), 1,88 (dd, J=9,9, 11,6 Hz, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 3H), 1,21 - 1,12 (m, 2H).	TFA
115	2,58	11	(DMSO-d_6); δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 15H), 7,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 4H), 6,52 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J=5,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,00 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (s, 6H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 4H), 2,72 (d, J=11,3 Hz, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 10H), 1,17 - 1,08 (m, 2H).	Format
116	2,57	11	(DMSO-d_6, 90 °C); δ 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (d, J=7,2 Hz, 5H), 7,39 - 7,24 (m, 8H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 3H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=4,5, 8,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,35 - 4,33 (m, 8H), 4,22 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,34 – 3,29 (m, 4H), 3,21 - 3,17 (m, 4H), 3,10 - 3,04 (m, 5H), 1,97 -1,71 (m, 4H), 1,42 - 1,42 (m, 2H).	TFA

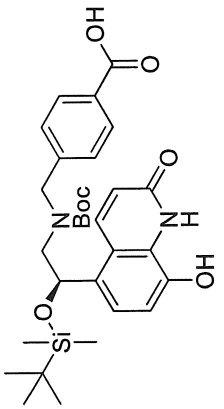
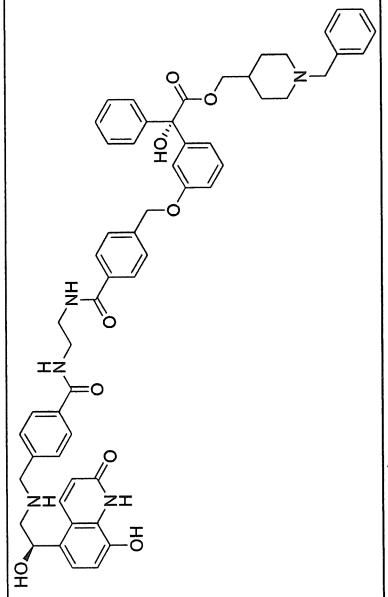
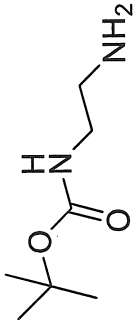
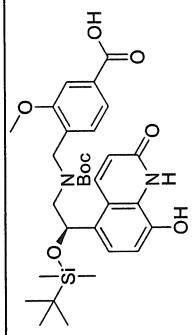
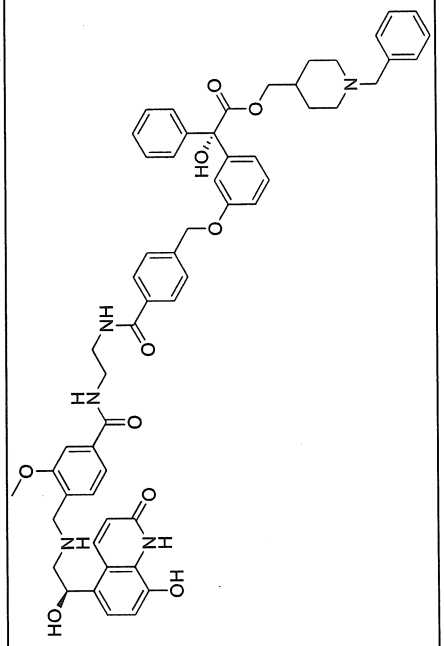
117	2,57	11	(DMSO-d_6); δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 15H), 7,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 6,52 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,12 - 5,08 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,99 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,28 (m, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 4H), 2,72 (d, J=11,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 6H), 1,53 - 1,45 (m, 3H), 1,16 - 1,07 (m, 2H).	mono-format
118	2,55	11	(DMSO-d_6); δ 10,55 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 11H), 7,36 - 7,25 (m, 8H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,34 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,25 (dt, J=6,3, 18,9 Hz, 2H), 4,00 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,63 - 3,26 (m, 10H), 3,18 - 2,99 (m, 5H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 1,84 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 3H), 1,35 (q, J=11,9 Hz, 2H).	TFA
119	2,55	11	(DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48 (m, 7H), 7,40 - 7,24 (m, 10H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (dd, J=2,0, 9,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,26 (dt, J=5,5, 18,7 Hz, 2H), 4,04 - 3,97 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,56 - 3,56 (m, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 5H), 3,18 - 2,97 (m, 5H), 2,89 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 7H), 1,36 (dd, J=12,3, 12,3 Hz, 2H).	TFA
120	2,57	11	(DMSO-d_6); δ 10,49 (m, 2H), 9,50 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,18 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,64 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 7H), 7,36 - 7,31 (m, 10H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,59 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,35 (d, J=9,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,84 - 3,51 (m, 6H), 3,34 - 3,00 (m, 10H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 1,83 - 1,82 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,48 - 1,32 (m, 4H).	TFA
121	2,56	11	(DMSO-d_6); δ 10,51 - 10,46 (m, 2H), 9,40 (s, 1 H), 8,76 - 8,76 (m, 2H), 8,17 (d, J=9,9	TFA

			Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 7H), 7,35 - 7,31 (m, 12H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,21 - 6,20 (m, 1H), 5,34 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 4,10 - 4,10 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 2H), 3,63 - 3,62 (m, 5H), 3,34 (d, J=12,0 Hz, 4H), 3,18 - 2,99 (m, 6H), 2,90 - 2,89 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 7H), 1,39 - 1,33 (m, 2H).	
122	2,63	11	(DMSO-d_6) δ 10,52 - 10,46 (m, 2H), 9,40 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 7H), 7,38 - 7,24 (m, 12H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 3H), 6,91 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1 H), 6,60 (dd, J=1,8, 9,9 Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,33 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,25 (dt, J=5,7, 18,7 Hz, 2H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 9H), 3,18 (s, 2H), 3,10 - 3,08 (m, 2H), 3,01 (d, J=7,9 Hz, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 6H), 1,34 (m, 4H).	TFA

Các hợp chất sau đây được điều chế như được mô tả trong ví dụ 20 với axit thích hợp thay cho axit (R)-4-(((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl) oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic và việc sử dụng amin thích hợp thay cho *tert*-butyl *trans*-(3-aminoxyclobutyl)carbamat hydroclorua ở bước 1.

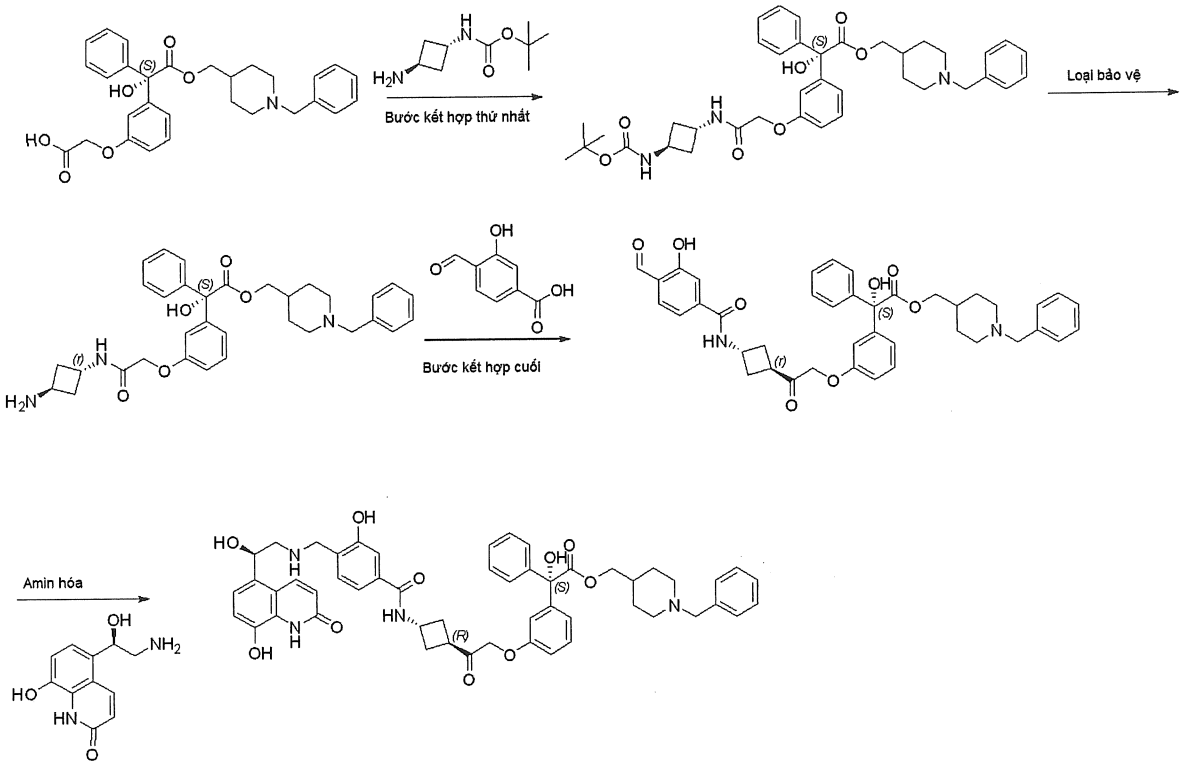
N	Amin thích hợp/	axit thích hợp	Công thức cấu tạo
123			
124			

(tiếp theo)

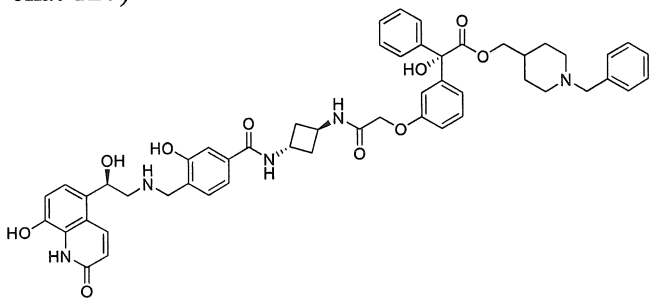
125			
126			

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
123	2,55	11	(MeOD); δ 8,49 (s, 2H), 8,33 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 5H), 7,41 - 7,26 (m, 7H), 7,06 - 6,97 (m, 4H), 6,68 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,5, 7,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,11 - 4,06 (m, 4H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,60 (t, J=6,9 Hz, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,71 (d, J=13,1 Hz, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 2H).	format
124	2,55	11	(MeOD); δ 8,50 (s, 2H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 5H), 7,44 (s, 5H), 7,41 - 7,26 (m, 7H), 7,07 - 6,98 (m, 4H), 6,67 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=5,6, 7,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,69 - 4,62 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,10 (d, J=6,2 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 4H), 2,69 - 2,58 (m, 6H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,70 (d, J=13,1 Hz, 2H), 1,38 (q, J=12,4 Hz, 2H).	format
125	2,35	11	(MeOD); δ 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,42 - 7,24 (m, 12H), 7,04 - 6,96 (m, 4H), 6,64 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,36 (dd, J=4,6, 8,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,06 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,17 - 3,09 (m, 4H), 2,49 (dd, J=10,3, 12,2 Hz, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H).	mono-format
126	2,54	11	(MeOD); δ 8,53 (s, 2H), 8,24 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 5H), 7,41 - 7,23 (m, 12H), 7,04 - 6,95 (m, 4H), 6,63 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=6,6, 6,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,06 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,15 - 3,07 (m, 4H), 2,44 (dd, J=10,2, 12,5 Hz, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,62 (d, J=12,0 Hz, 2H), 1,37 - 1,27 (m, 2H).	format

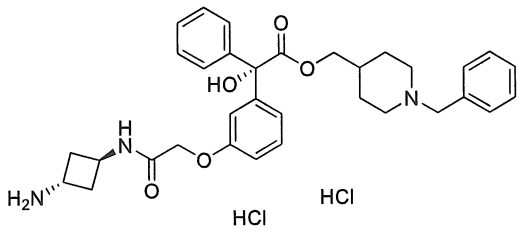
Ví dụ 22



(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-hydroxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 127)

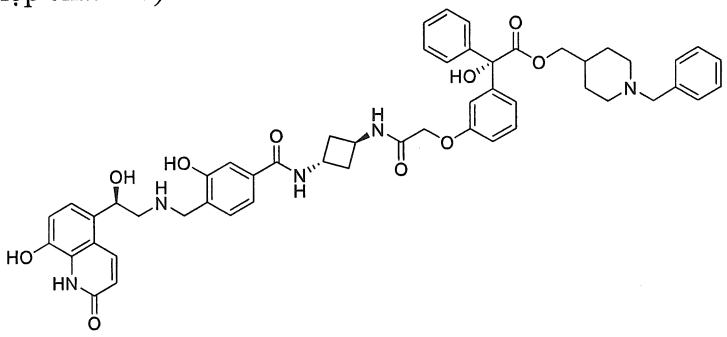


Bước 1: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1r,3S)-3-aminoxyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 20, bước 1 và 2.

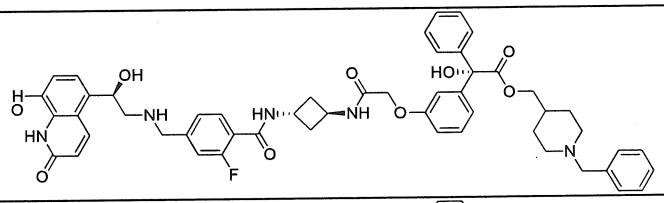
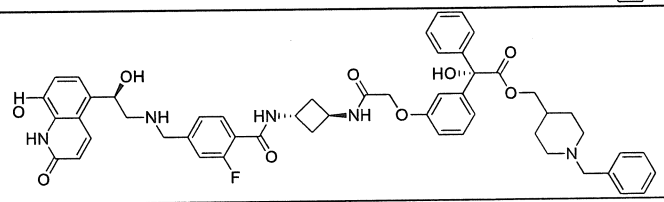
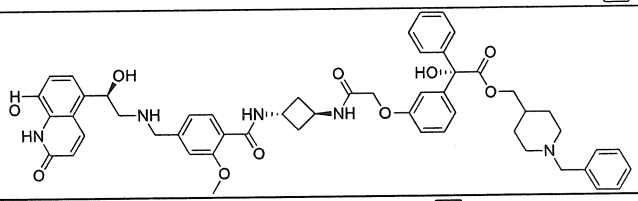
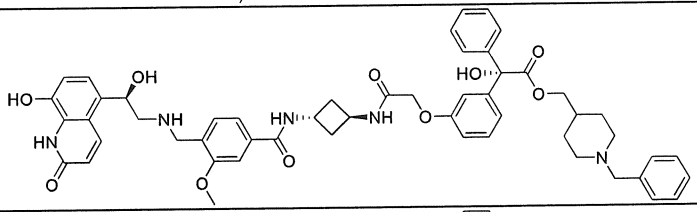
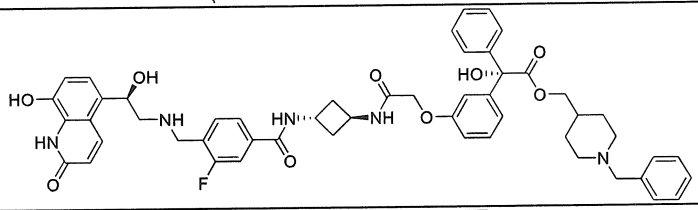
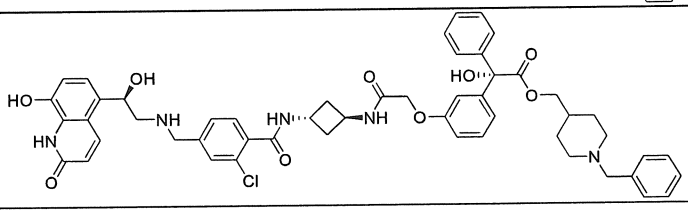
Bước 2: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-hydroxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 127)

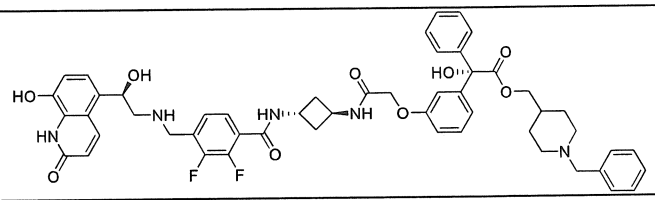
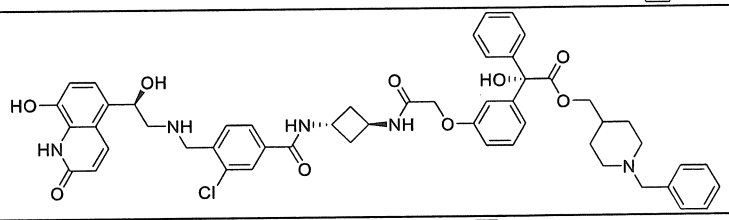
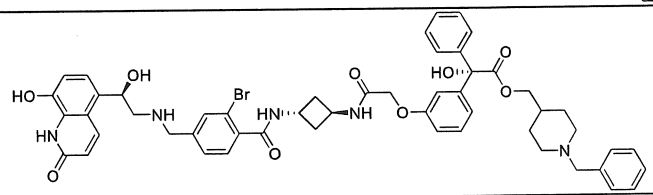
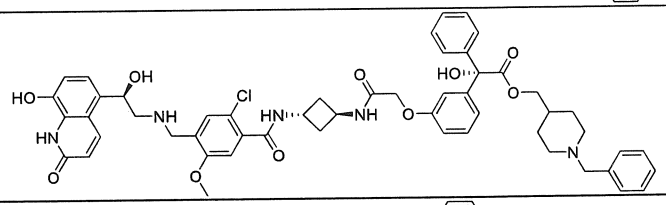
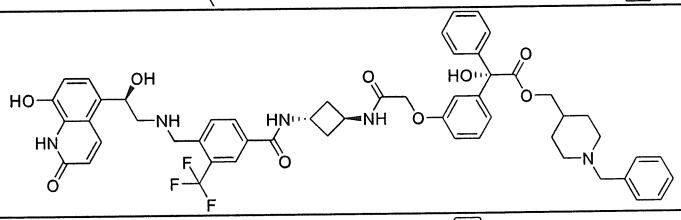
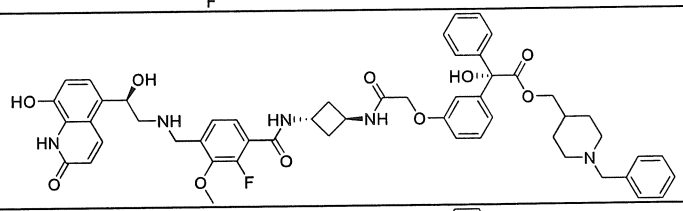
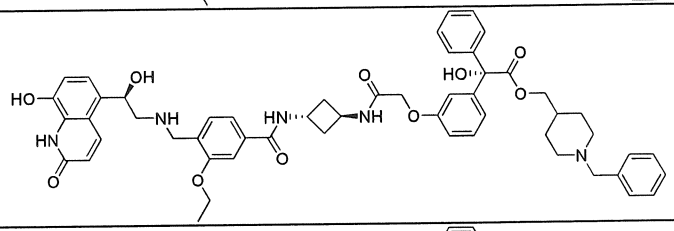
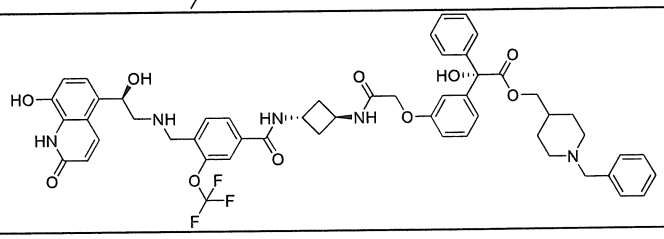


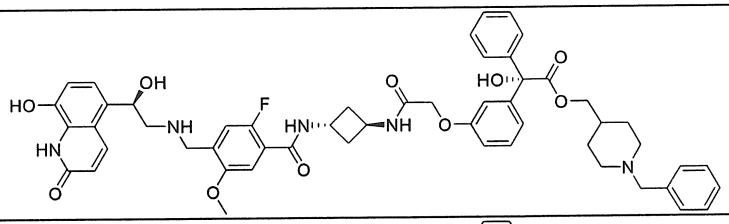
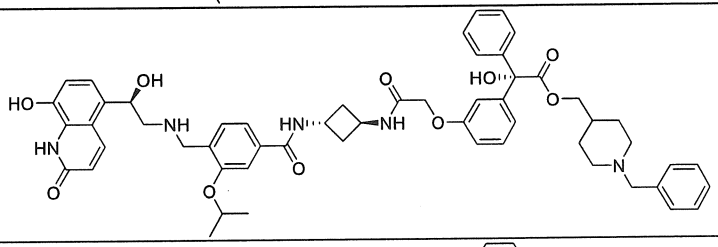
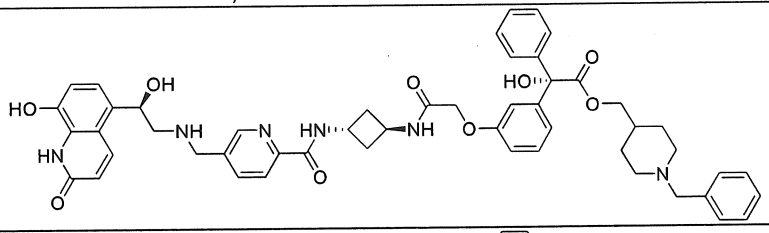
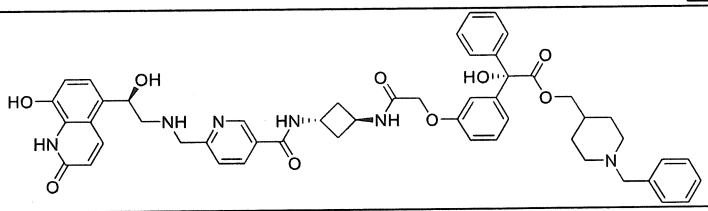
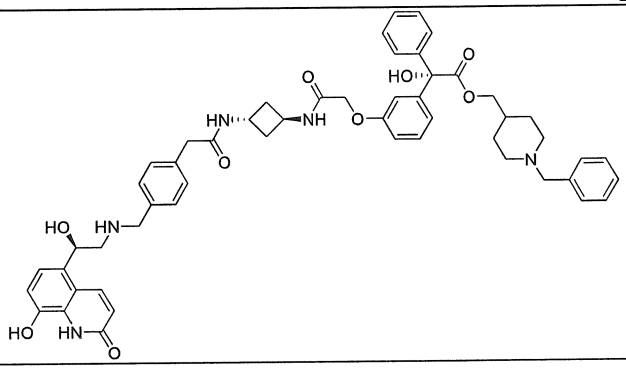
Dung dịch chứa 4-formyl-3-hydroxybenzaldehyt (0,103 g, 0,62 mmol) và DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (0,255 g, 0,67 mmol) tiếp theo là dung dịch chứa (1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1r,3S)-3-aminoxyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua (0,177 g, 0,28 mmol) trong DMF (3 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydrodicacbonat bão hòa (x2) và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (4 mL) và trietylamin (0,056 mL, 0,4 mmol) và (*R*)-5-(2-amino-1-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on hydroclorua (0,061 g, 0,19 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,136 g, 0,64 mmol) và axit axetic (0,034 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng *iso*-butanol và rửa bằng nước. Pha nước được chiết bằng thêm *iso*-butanol. Các phần chiết trong *iso*-butanol kết hợp được làm bay hơi

trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Các hợp chất sau được điều chế bằng phương pháp này hoặc bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 20 (sử dụng axit được bảo vệ cần thiết trong bước kết hợp cuối).

N	Phương pháp điều chế như trong	Công thức cấu tạo
128	Ví dụ 22	
129	Ví dụ 22	
130	Ví dụ 22	
131	Ví dụ 22	
132	Ví dụ 22	
133	Ví dụ 22	

134	Ví dụ 22	
135	Ví dụ 22	
136	Ví dụ 22	
137	Ví dụ 22	
138	Ví dụ 20	
139	Ví dụ 20	
140	Ví dụ 20	
141	Ví dụ 20	

142	Ví dụ 20	
143	Ví dụ 20	
144	Ví dụ 20	
145	Ví dụ 20	
146	Ví dụ 20	

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
127	2,45	11	(DMSO-d_6); δ 10,53 - 10,46 (m, 3H), 9,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,49 (m, 6H), 7,38 - 7,32 (m, 8H), 7,12 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 3H), 6,88 (dd, J=2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,56 (dd, J=2,0, 9,9 Hz, 1H), 6,19 (d, J=3,8 Hz, 1H), 5,37 - 5,33 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 4,30 - 4,24 (m, 4H), 4,02 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,33 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 4H), 1,75 (m, 3H), 1,35 (m, 2H).	TFA
128	2,43	11	(DMSO-d_6); δ 10,50 (m, 2H), 9,34 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,77 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 6H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 3H), 6,88 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,60 (dd, J=2,1, 9,9 Hz, 1H), 6,21 (d, J=2,6 Hz, 1H), 5,35 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 4H), 4,31 - 4,21 (m, 4H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,35 (d, J=12,3 Hz, 2H), 3,09 - 2,87 (m, 4H), 2,37 - 2,29 (m, 4H), 1,77 - 1,66 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 2H).	TFA
129	2,43	11	(DMSO-d_6); δ 10,50 (m, 2H), 9,42 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,76 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,35 - 7,26 (m, 6H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=2,3, 8,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (dd, J=2,1, 9,9 Hz, 1H), 6,22 - 6,20 (m, 1H), 5,41 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,43 (m, 4H), 4,35 - 4,21 (m, 4H), 4,03 (d, J=5,4 Hz, 2H), 3,35 (d, J=12,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 4H), 1,86 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,36 (q, J=12,0 Hz, 2H).	TFA
130	2,43	11	(DMSO-d_6); δ 10,53 - 10,47 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,42 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,37 - 7,24 (m, 7H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 3H),	TFA

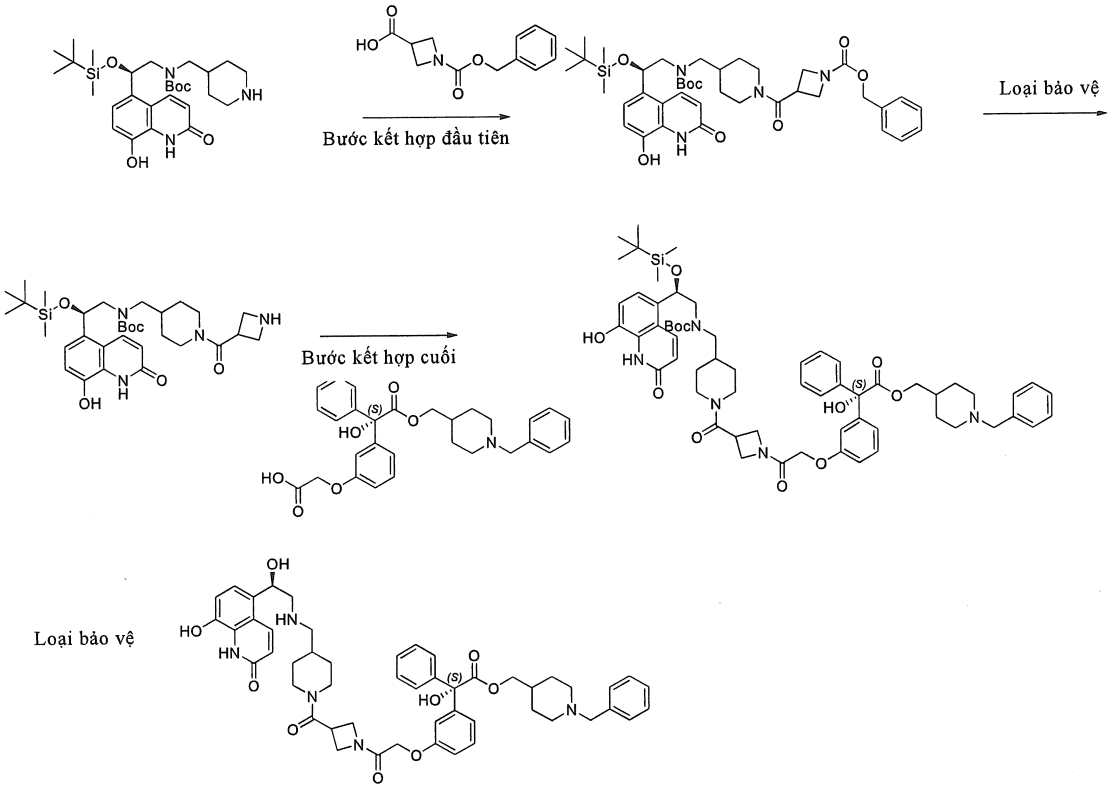
			6,89 (dd, J=8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (dd, J=2,0, 9,9 Hz, 1H), 6,22 - 6,22 (m, 1H), 5,36 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,37 (dd, J=6,7, 13,4 Hz, 1H), 4,25 (t, J=4,7 Hz, 4H), 4,01 (d, J=5,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,34 (d, J=9,4 Hz, 2H), 3,11 - 2,86 (m, 4H), 2,32 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 4H), 1,85 - 1,84 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H).	
131	2,47	11	(DMSO-d_6); δ 10,48 (m, 2H), 9,37 (s, 1H), 8,87 - 8,86 (m, 2H), 8,79 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,48 (m, 6H), 7,35 - 7,26 (m, 6H), 7,13 (dd, J=8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 6,89 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,58 (dd, J=1,8, 9,9 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,44 (m, 4H), 4,30 - 4,21 (m, 4H), 4,03 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,33 (d, J=11,3 Hz, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,36 (dd, J=7,2, 7,2 Hz, 4H), 1,86 - 1,85 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H).	TFA
132	2,46	11	(DMSO-d_6); δ 10,52 - 10,46 (m, 2H), 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,88 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J=11,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 3H), 7,48 (m, 6H), 7,34 (m, 6H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 6,89 (dd, J=2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J=1,7, 9,9 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,38 - 5,36 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 4,36 - 4,21 (m, 4H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,35 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,35 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 4H), 1,85 - 1,84 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 2H).	TFA
133	2,46	11	(MeOD); δ 8,51 (s, 2H), 8,34 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 7H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,24 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,67 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=3,9, 8,9 Hz, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 4H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,35 - 3,33 (m, 2H), 3,17 (d, J=11,9 Hz, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 5H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,69 (dd, J=1,8, 13,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H)	Format
134	2,44	11	(DMSO-d_6); δ 10,55 (d, J=8,8 Hz, 2H), 9,45 - 9,41 (m, 1H), 9,33 - 9,30 (m, 2H), 8,99 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 6H), 7,43 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 7,00 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,95	TFA

			(dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,66 (dd, J=1,8, 9,9 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,30 - 6,27 (m, 1H), 5,42 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 7H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 4,08 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 3H), 3,01 - 2,92 (m, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 4H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)	
135	2,64	11	(DMSO-d_6); δ 10,22 (s, 1H), 8,73 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 10H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=2,1, 2,1 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,42 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,01 (dd, J=4,7, 7,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,94 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 3H), 2,27 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 4H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 2H).	mono-format
136	2,51	11	(DMSO-d_6); δ 10,51 (d, J=12,8 Hz, 2H), 9,35 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,87 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J=11,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=1,1, 8,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 5H), 7,38 - 7,24 (m, 6H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,03 - 6,98 (m, 3H), 6,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=2,4, 8,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=5,7, 5,7 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,36 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 4H), 4,32 - 4,22 (m, 3H), 4,03 (d, J=7,1 Hz, 2H), 3,36 (d, J=12,8 Hz, 2H), 3,13 - 2,88 (m, 5H), 2,38 - 2,29 (m, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 2H).	TFA
137	2,45	11	(DMSO-d_6); δ 10,52 - 10,50 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,87 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 - 7,48 (m, 5H), 7,38 - 7,25 (m, 6H), 7,15 (dd, J=4,1, 4,1 Hz, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 3H), 6,89 (dd, J=2,4, 7,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,37 (dd, J=3,5, 8,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 4H), 4,32 - 4,22 (m, 4H), 4,03 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (d, J=11,5 Hz, 2H), 3,07 - 3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 4H), 1,77 - 1,67 (m, 3H), 1,41 - 1,31 (m, 2H).	TFA
138	2,48	11	(DMSO-d_6); δ 10,26 - 10,21 (s, 1H), 8,87 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 3H), 8,05 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 11H), 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=2,0, 2,0 Hz, 1H),	format

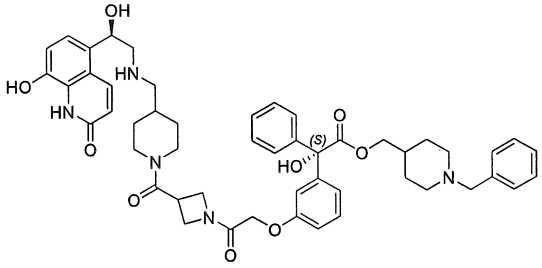
			6,90 - 6,81 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,42 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,02 (dd, J=4,7, 7,7 Hz, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 4H), 2,29 (t, J=6,8, 6,8 Hz, 4H), 1,83 - 1,73 (t, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 3H), 1,12 - 1,00 (m, 2H).	
139	2,43	11	(DMSO-d_6); δ 10,51 (s, 2H), 9,40 (s, 1H), 9,04 - 9,04 (m, 2H), 8,83 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,48 (m, 5H), 7,42 - 7,24 (m, 8H), 7,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 6,89 (dd, J=2,4, 8,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,38 (dd, J=3,0, 9,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 4H), 4,36 - 4,26 (m, 4H), 4,04 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,96 (d, J=2,0 Hz, 3H), 3,34 (d, J=11,5 Hz, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,38 - 2,29 (m, 4H), 1,84 - 1,66 (m, 3H), 1,41 - 1,31 (m, 2H).	TFA
140	2,46	11	(MeOD); δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 12H), 7,24 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 4,23 - 4,17 (m, 4H), 4,12 (d, J=6,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 4H), 2,53 - 2,46 (m, 4H), 2,36 (dd, J=11,6, 11,6 Hz, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 2H), 1,46 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 2H).	mono-format
141	2,49	11	(MeOD); δ 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,82 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 7H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 2H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,64 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, J=4,3, 8,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 4H), 4,14 (d, J=6,3 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,21 (d, J=12,6 Hz, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,53 - 2,44 (m, 4H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 2H).	mono-format
142	2,47	11	(MeOD); δ 8,49 (s, 2H), 8,32 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 7H), 7,39 - 7,25 (m, 7H), 7,10 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,68 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 4,15 (d, J=6,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,24 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,12 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,65 (dd, J=11,5, 13,1 Hz, 2H), 2,48 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 4H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,73 (d, J=12,0 Hz,	format

			2H), 1,47 - 1,33 (m, 2H)	
143	2,52	11	(MeOD); δ 8,50 (s, 2H), 8,29 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 7H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=4,6, 8,7 Hz, 1H), 4,87 - 4,82 (m, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 4H), 4,26 (d, J=2,8 Hz, 2H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 4H), 2,61 - 2,46 (m, 6H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,76 - 1,70 (m, 2H), 1,45 - 1,32 (m, 8H).	format
44	2,46	11	(MeOD); δ 8,71 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,35 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 7H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,27 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=4,3, 8,7 Hz, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,59 - 2,45 (m, 4H), 1,94 - 1,88 (m, 1H), 1,76 (d, J=14,2 Hz, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 2H).	format
145	2,44	11	(MeOD); δ 9,12 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,02 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,31 (dd, J=2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,51 (m, 5H), 7,43 - 7,32 (m, 7H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 7,00 (dd, J=2,1, 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,55 (dd, J=5,2, 8,2 Hz, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 6H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,99 (dd, J=10,6, 13,2 Hz, 2H), 2,50 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 4H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,84 (d, J=14,7 Hz, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H)	TFA
146	2,49	11	(MeOD); δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 9H), 7,37 - 7,25 (m, 5H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=4,7, 8,7 Hz, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 3H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 4H), 2,50 (dd, J=11,5, 11,5 Hz, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 4H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,68 (d, J=12,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H)	mono-format

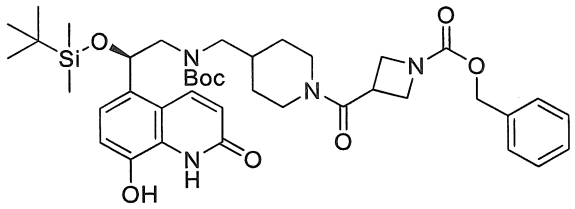
Ví dụ 23



(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl) piperidin-1-cacbonyl)azetidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 147).



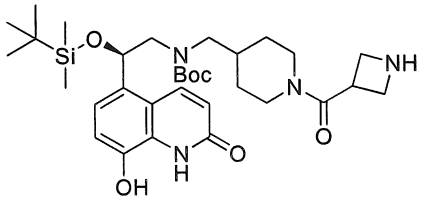
Bước 1: Benzyl (R)-3-(4-(((tert-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa axit 1-((benzyloxy)cacbonyl)azetidin-3-carboxylic (0,306 g, 1,3 mmol) và DIPEA (0,266 mL, 1,3 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung HATU (0,494 g, 0,494 g, 1,3 mmol) và hỗn hợp phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. *(R)-Tert*-butyl (2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)(piperidin-4-ylmetyl)carbamat (0,531 g, 1,0 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thêm 18 giờ nữa. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, dung dịch nước kali cacbonat 10% và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,759 g, 100%).

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,80 phút; ES^+ 749,6.

Bước 2: *tert*-Butyl (R)-((1-(azetidin-3-cacbonyl)piperidin-4-yl)metyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)carbamat

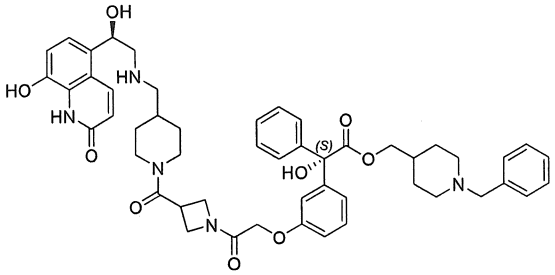


Dung dịch chứa benzyl (R)-3-(4-(((tert-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat (0,759 g, 1,0 mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung 10% paladi trên cacbon (0,8 g) và 1-metyl-1,4-xyclohexadien (0,562 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu và đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong một giờ. Huyền phù này được lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,516 g, 84%).

LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 3,02 phút; ES^+ 615.

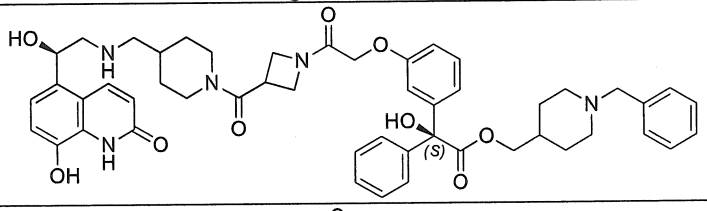
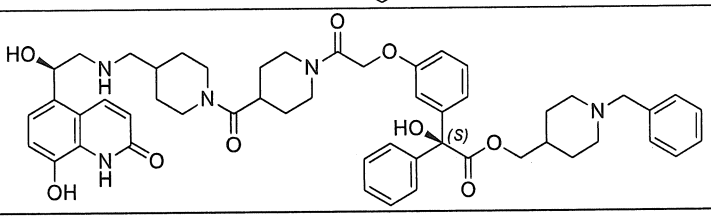
Bước 3: (1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-

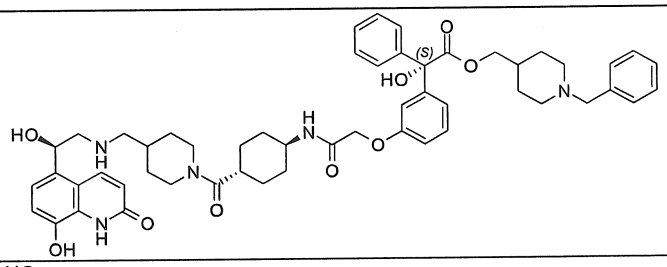
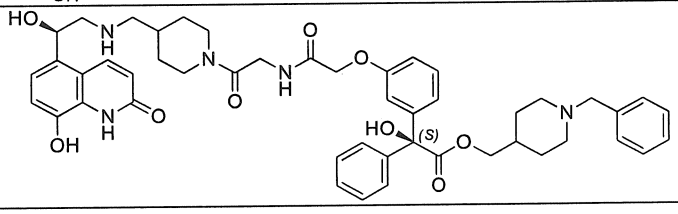
cacbonyl)azetidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 147).



Dung dịch có khuấy chứa *tert*-butyl (R)-((1-(azetidin-3-cacbonyl)piperidin-4-yl)metyl)(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)carbamat (0,250 g, 0,41 mmol) và hydroclorua của axit (*S*)-2-(3-(2-((1-benzylpiperidin-4-yl)metoxy)-1-hydroxy-2-oxo-1-phenyletyl)phenoxy)axetic (0,235 g, 0,45 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung EDC (0,11 g, 0,57 mmol), HOBt (0,078 g, 0,58 mmol) và 4-DMAP (xúc tác). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, dung dichu nước kali cacbonat 10% và nước muối (x2). Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong MeCN (2 mL) và dung dịch chứa HCl – dioxan (4 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha.

Các hợp chất sau được điều chế bằng phương pháp này;

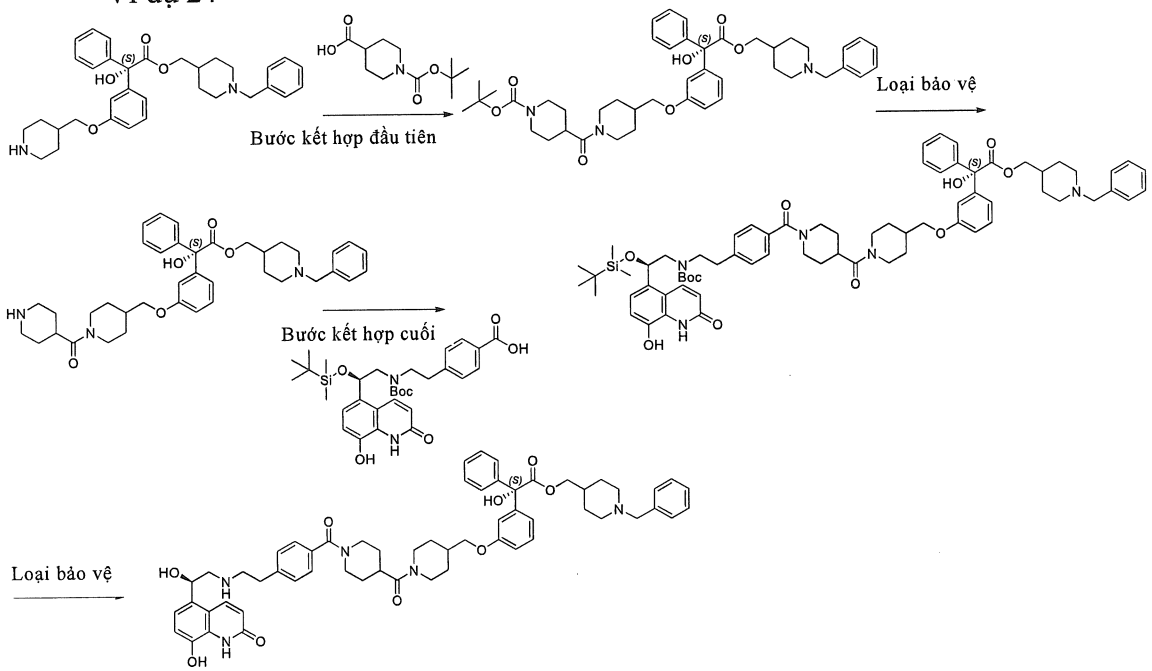
N	Công thức cấu tạo
147	
148	

149	
150	

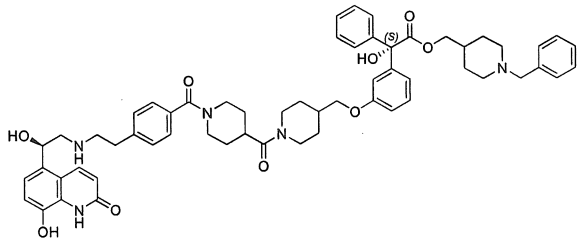
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
147	2,40	11	(MeOD); δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 6H), 7,41 - 7,28 (m, 6H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 6,93 (dd, J=2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 5,46 (dd, J=5,6, 8,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J=4,1 Hz, 3H), 4,53 – 4,40 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,14 (d, J=6,0 Hz, 3H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,72 (d, J=14,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,29 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,19 - 2,95 (m, 6H), 2,76 (dd, J=12,7, 12,7 Hz, 1H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 2,02 – 1,72 (m, 4H), 1,42 (dd, J=12,9, 12,9 Hz, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H).	TFA
148	2,40	11	(MeOD); δ 8,40 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 6H), 7,42 - 7,25 (m, 6H), 7,06 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (dd, J=2,1, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,46 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 3H), 4,61 (d, J=14,6 Hz, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 3H), 3,98 (d, J=15,6 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 5H), 3,10 - 2,94 (m, 5H), 2,82 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,70 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,14 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 4H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,46 - 1,20 (m, 4H).	TFA
149	2,43	11	(MeOD) d 8,41 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 5H), 7,40 - 7,27 (m, 6H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (dd, J=2,1, 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,9 Hz, 1H),	TFA

			5,45 (t, J=6,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J=13,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 3H), 3,72 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,28 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,10 - 2,93 (m, 5H), 2,71 - 2,62 (m, 2H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 4H), 1,86 - 1,76 (m, 4H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 1,43 - 1,19 (m, 6H).	
150	2,42	11	(MeOD); δ 8,40 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 5H), 7,42 - 7,29 (m, 7H), 7,11 - 7,04 (m, 3H), 7,00 (dd, J=2,3, 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J=6,0, 7,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,25 - 4,09 (m, 4H), 3,96 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,28 (d, J=7,8 Hz, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 3,09 - 2,94 (m, 4H), 2,74 (t, J=13,2 Hz, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 5H), 1,47 - 1,20 (m, 3H).	TFA

Ví dụ 24

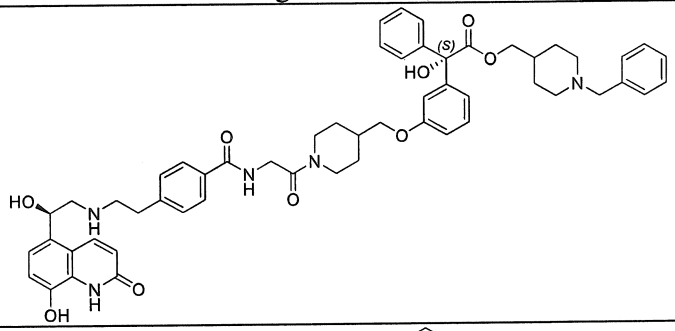
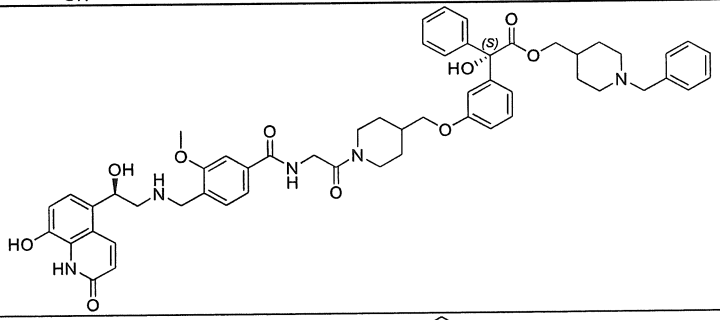
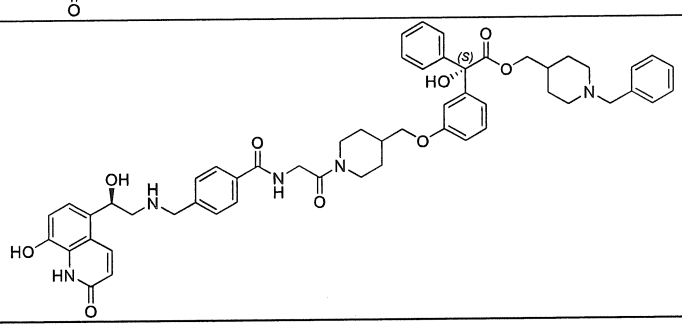


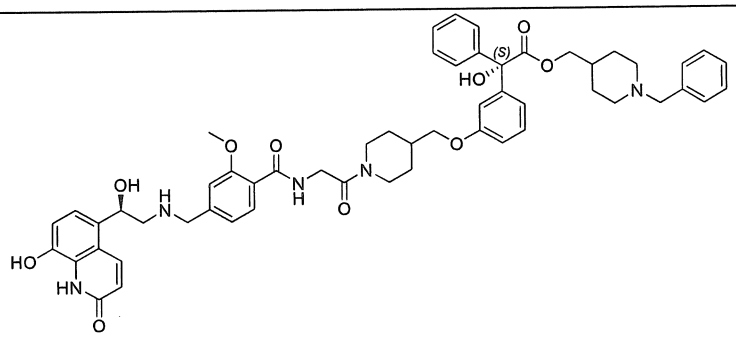
(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl) piperidin-4-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 151)



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 22 bằng cách sử dụng các hợp chất đã mô tả trước đó (xem mục Quy trình). Bước loại bảo vệ axit (như được mô tả trong ví dụ 20 bước 2) được tiến hành trước bước kết hợp cuối cùng.

Các hợp chất sau được điều chế bằng phương pháp này:

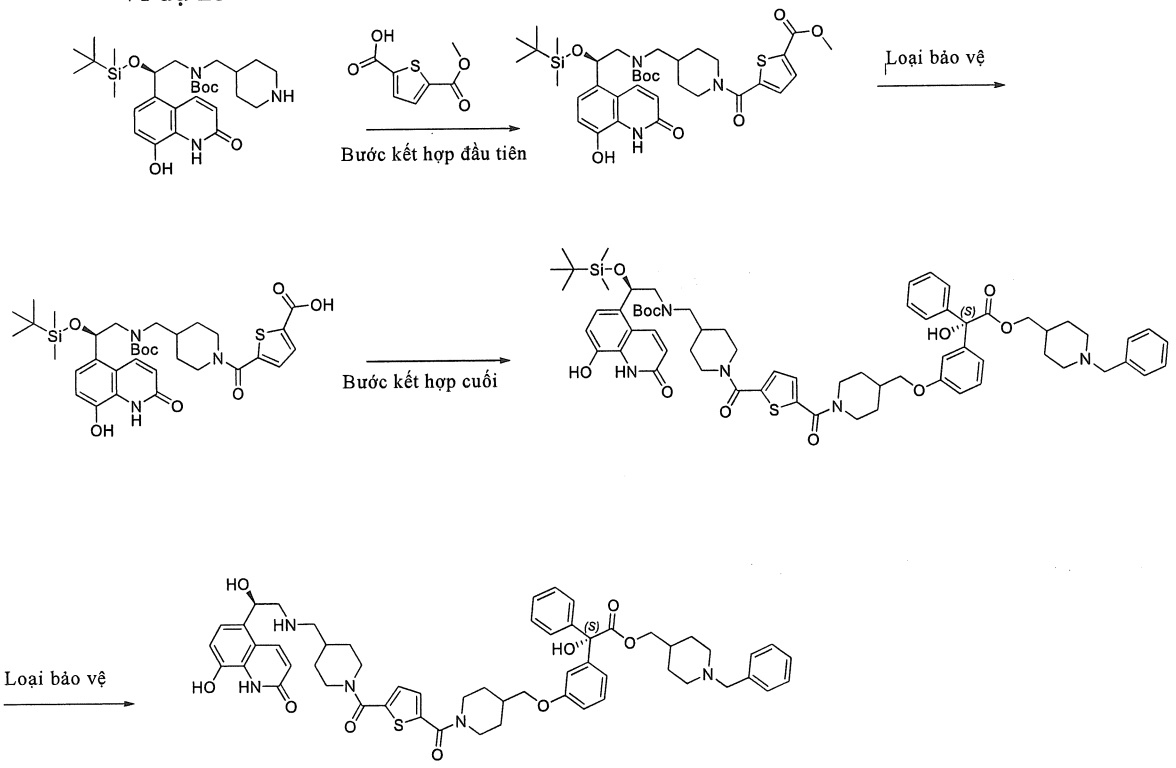
N	Công thức cấu tạo
152	
153	
154	

155	

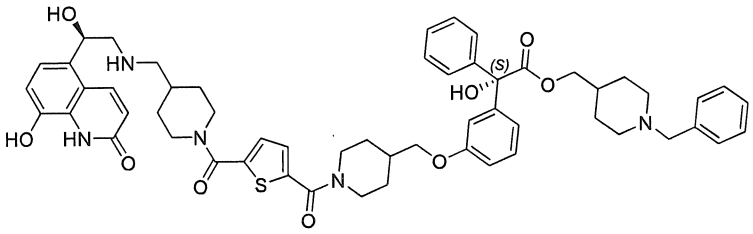
N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
151	2,55	11	(DMSO-d_6, 90 °C); δ 8,20 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 5H), 7,35 (dd, J=7,6, 7,6 Hz, 9H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,57 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=4,3, 8,6 Hz, 1H), 4,19 - 4,19 (m, 4H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,82 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,31 (t, J=8,2 Hz, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 9H), 3,01 - 2,75 (m, 5H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,81 - 1,53 (m, 11H), 1,28 - 1,18 (m, 2H).	TFA
152	2,53	11	(MeOD); δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 12H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,90 (dd, J=2,1, 7,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J=4,8, 8,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=15,6, 38,7 Hz, 2H), 4,12 (d, J=6,7 Hz, 2H), 4,01 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,84 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,07 (m, 9H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,52 - 2,52 (m, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 3H), 1,70 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,48 - 1,28 (m, 4H).	mono-format
153	2,53	11	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) d 8,40 (s, 2H), 8,14 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 11H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 3H), 6,77 - 6,74 (m, 1H), 6,51 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,20 (dd, J=5,3, 7,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,98 - 3,85 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,03 -	format

			2,84 (m, 5H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,13 (dd, J=11,5, 11,5 Hz, 2H), 1,96 - 1,91 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,48 (d, J=13,3 Hz, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 1H), 1,17 (q, J=12,5 Hz, 3H).	
154	2,50	11	(MeOD); δ 8,48 (s, 2H), 8,32 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45 (s, 5H), 7,43 - 7,34 (m, 5H), 7,27 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,3 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,44 - 5,39 (m, 1H), 4,61 – 4,60 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 4H), 4,16 - 4,08 (m, 4H), 4,02 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,85 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,28 (d, J=12,3 Hz, 2H), 3,20 (d, J=7,4 Hz, 3H), 2,79 - 2,68 (m, 4H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,76 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 3H), 1,37 - 1,26 (m, 1H).	format
155	2,52	11	(DMSO-d_6); d 10,50 (s, 2H), 9,44 - 9,44 (m, 1H), 9,20 - 9,20 (m, 2H), 8,74 (dd, J=4,3, 4,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, J=3,8 Hz, 4H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,8 Hz, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,34 - 6,12 (m, 1H), 5,39 - 5,35 (m, 1H), 4,44 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 4H), 4,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 4H), 3,34 (d, J=11,8 Hz, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 4H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,03 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,67 (m, 6H), 1,42 - 1,24 (m, 3H), 1,20 - 1,11 (m, 1H).	TFA

Ví dụ 25

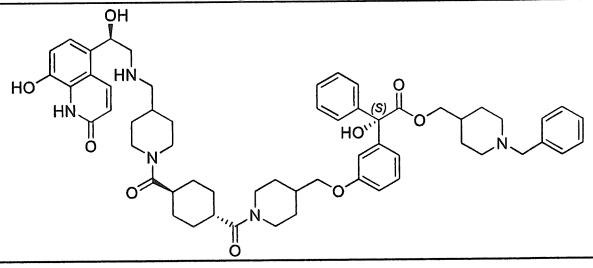


(1-Benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-(5-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl) piperidin-1-cacbonyl)thiophen-2-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 156)



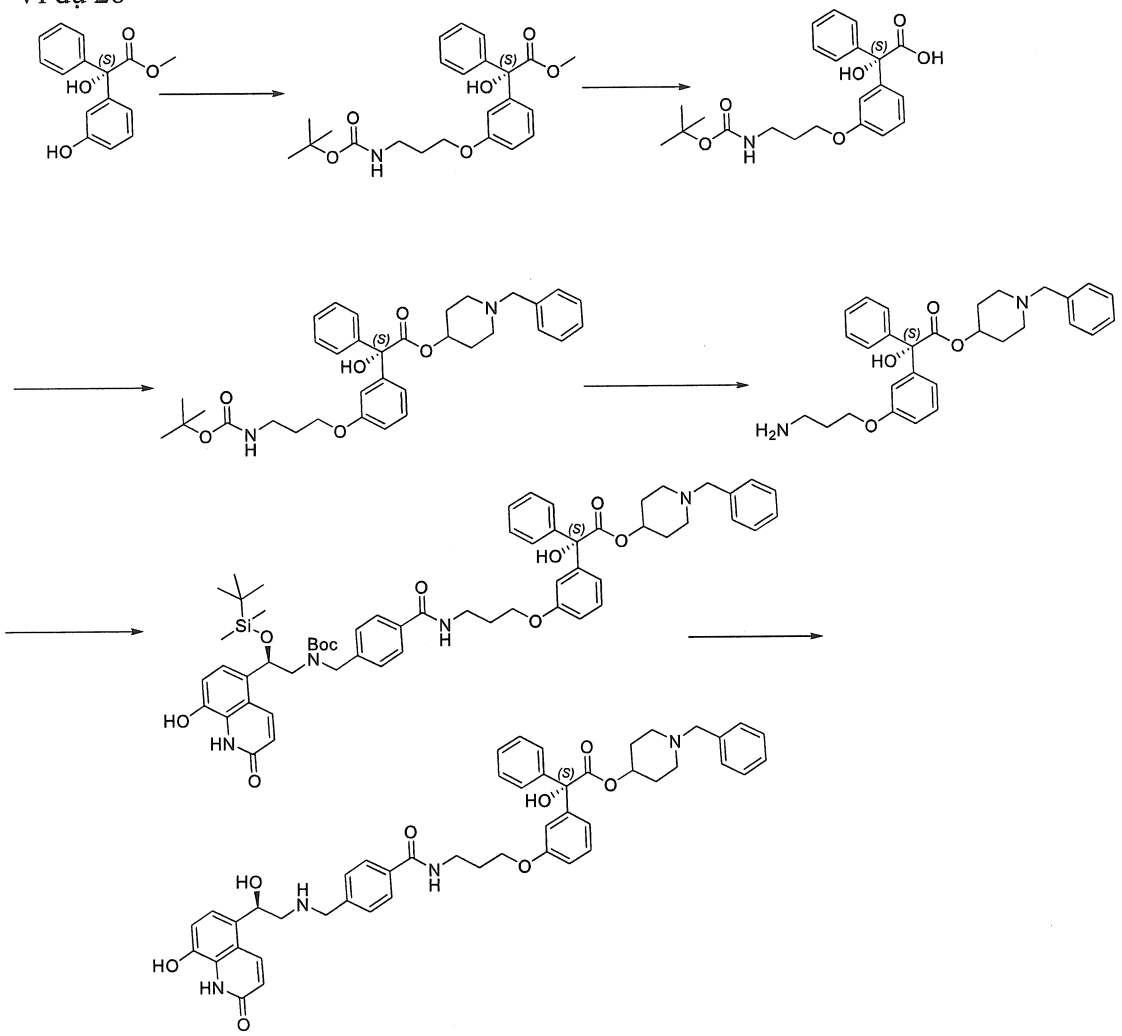
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 23 bằng cách sử dụng các hợp chất đã mô tả trước đó (xem mục Quy trình). Bước loại bảo vệ xúc tác bằng bazơ (như được mô tả trong ví dụ 1 bước 4) được tiến hành trước bước kết hợp cuối cùng.

Các hợp chất sau được điều chế bằng phương pháp này;

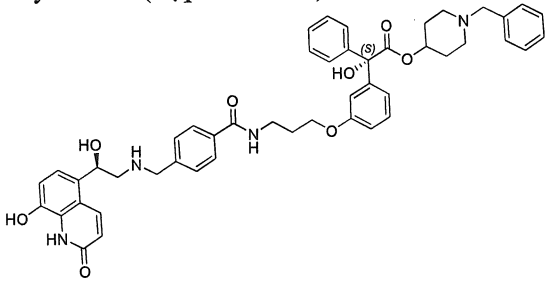
N	Công thức cấu tạo
157	

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
156	2,53	11	(MeOD); δ 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 14H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,97 (m, 2H), 6,90 (dd, J=2,1, 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J=5,0, 8,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 4H), 4,11 (dd, J=2,8, 6,4 Hz, 2H), 3,87 - 3,81 (m, 4H), 3,23 - 3,05 (m, 7H), 3,00 (d, J=6,9 Hz, 3H), 2,39 (t, J=12,9 Hz, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 4H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,67 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 6H).	mono-format
157	2,55	11	(DMSO-d_6, 100 °C); δ 8,20 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 5H), 7,41 - 7,21 (m, 6H), 7,16 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 2H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, J=4,8, 8,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 8H), 3,83 (d, J=6,3 Hz, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,93 - 2,76 (m, 7H), 2,61 - 2,60 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 12H), 1,62 - 1,48 (m, 6H), 1,29 - 1,11 (m, 4H).	TFA

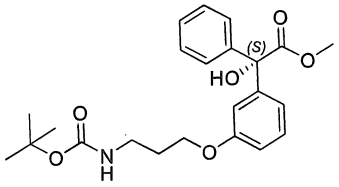
Ví dụ 26



1-Benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido) propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 158)



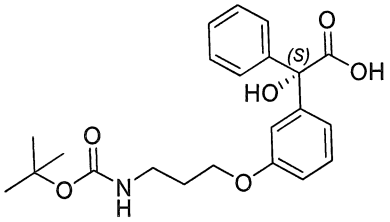
Bước 1: Metyl (S)-2-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propoxy) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Dung dịch có khuấy chứa axit metyl *(S)*-2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-2-phenylaxetic (3,0 g, 11,62 mmol) trong DMF (11 mL) được bổ sung kali cacbonat (3,21 g, 23,23 mmol) tiếp theo là dung dịch chứa *tert*-butyl (3-bromopropyl)carbamat (3,46 g, 14,52 mmol) trong DMF (11 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M (x2), nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp 100% i-hexan to 60% etyl axetat / i-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,71 g, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,38 – 7,27(m, 6H), 6,95 - 6,88 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 3,96 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,11 (q, J=6,5 Hz, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

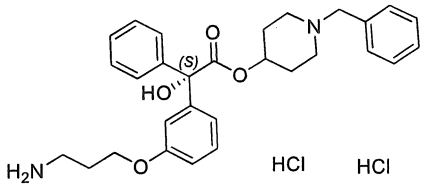
Bước 2: axit (S)-2-(3-(3-((*tert*-Butoxycacbonyl)amino)propoxy) phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic



Dung dịch có khuấy chứa metyl (S)-2-(3-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (4,71 g, 11,34 mmol) trong THF / metanol (57 mL / 57 mL) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (57 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến ⅓ thể tích. Dung dịch này được rửa bằng ete và độ pH được điều chỉnh pH = 2 và dung dịch này được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,1 g, 90%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,37 (br s), 3,96 (dd, J=6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

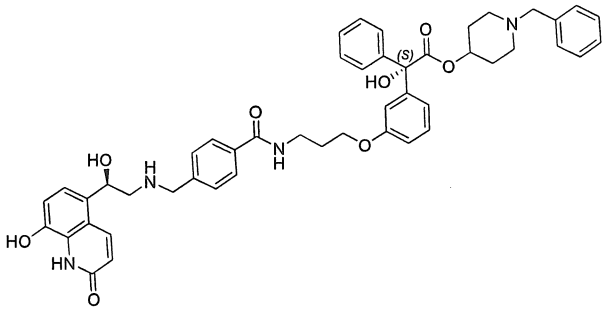
Bước 3: 1-Benzylpiperidin-4-yl (S)-2-(3-(3-aminopropoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua



Cacbonyldiimidazol (0,242 g, 1,50 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (*S*)-2-(3-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetic (0,20 g, 0,5 mmol) trong DMF (2 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. 1-Benzylpiperidin-4-ol (0,381 g, 1,99 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng đun nóng ở 60 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa (x2) và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (chất giải hấp 100% DCM đến 5% MeOH / DCM) để tạo ra sản phẩm chính. Nguyên liệu này được hòa tan trong dioxan (1 mL) và dung dịch chứa HCl 4M trong dioxan (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,157 g, 57%).

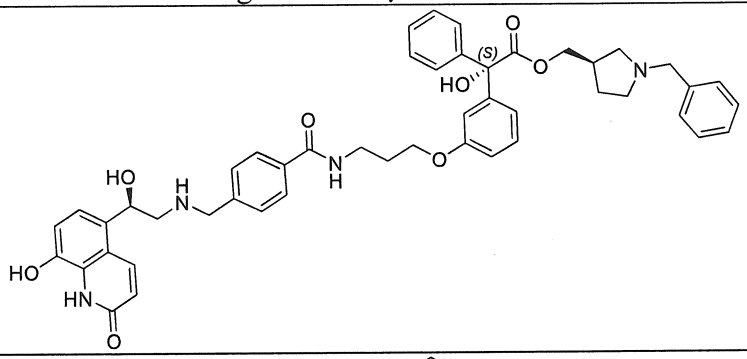
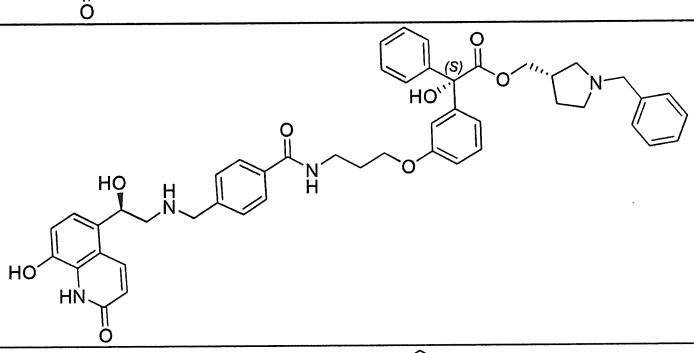
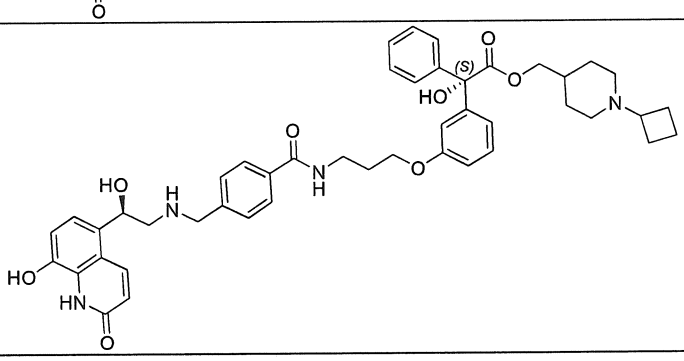
LCMS Phương pháp 11; thời gian lưu 2,35 phút; ES^+ 475.

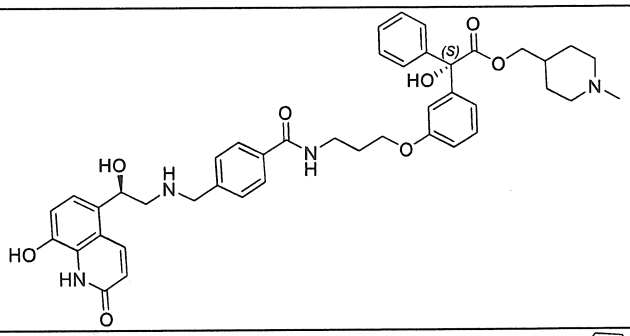
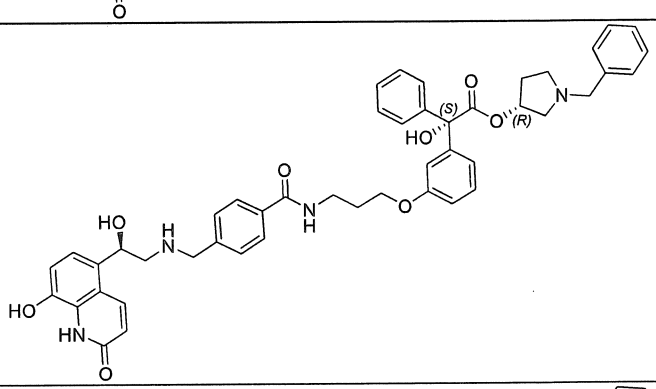
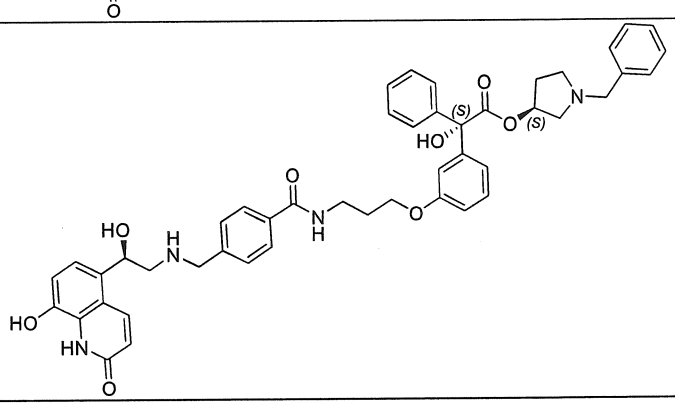
Bước 4: 1-Benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl) benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 158)



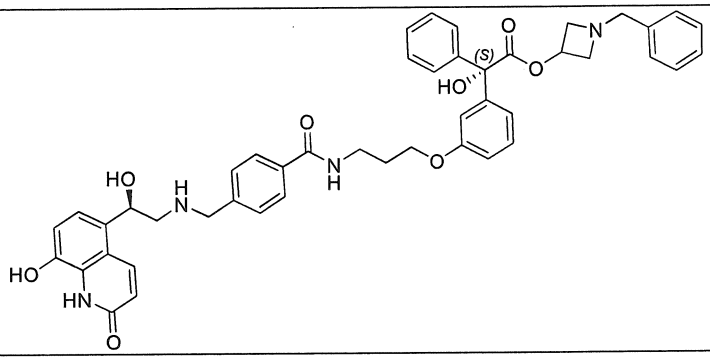
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như đã mô tả trong ví dụ 5.

Các hợp chất sau được điều chế theo phương pháp trong ví dụ 26;

N	Công thức cấu tạo
159	
160	
161	

162	
163	
164	

(tiếp theo)

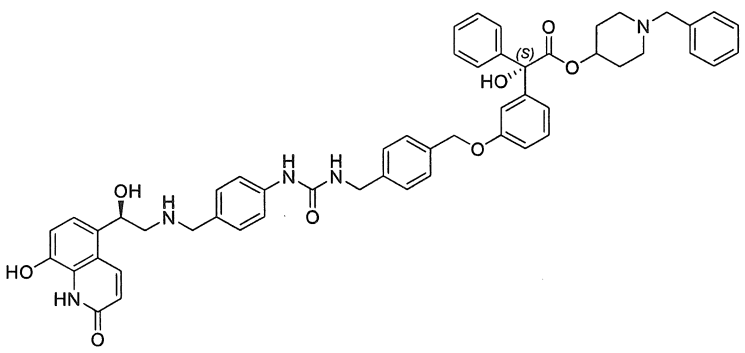
165	

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
158	2,42	11	(MeOD); δ 8,44 (s, 2H), 8,30 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 10H), 7,29 (dd, J=8,1, 8,1 Hz, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 4H), 6,66 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,42 (t, J=6,6 Hz, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,59 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,21 (d, J=6,7 Hz, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 2H), 2,62 - 2,62 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,01 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H).	format
159	2,44	11	(DMSO-d_6); δ 10,54 (m, 2H), 9,96 - 9,96 (m, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,66 (dd, J=5,4, 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J=5,3 Hz, 6H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (s, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 6,63 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,39 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,15 (m, 6H), 4,07 - 4,02 (m, 3H), 3,47 - 3,47 (m, 4H), 3,17 - 3,02 (m, 3H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,19 - 2,19 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 1H).	TFA
160	2,44	11	(DMSO-d_6); δ 10,54 (m, 2H), 10,01 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 8,66 (dd, J=5,6, 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,40 - 7,34 (m, 5H), 7,30 (dd, J=8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,63 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,40 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,15 (m, 7H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,48 (dd, J=6,9, 11,1 Hz, 4H), 3,17 - 3,05 (m, 4H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 1H).	TFA
161	2,41	11	(DMSO-d_6); δ 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,13 (dd, J=3,1, 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 4H), 6,48 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, J=4,3, 8,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=4,0, 5,9 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,40 (td, J=7,6,	format

			19,3 Hz, 2H), 2,77 - 2,61 (m, 5H), 1,99 - 1,88 (m, 4H), 1,77 - 1,47 (m, 9H), 1,14 - 1,05 (m, 2H).	
162	2,46	11	(DMSO-d_6); δ 8,50 (t, J=7,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,13 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J=4,4 Hz, 4H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 4H), 6,48 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, J=4,3, 8,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 4H), 1,53 - 1,45 (m, 3H), 1,21 - 1,10 (m, 2H).	format
163	2,41	11	(MeOD); δ 8,43 (s, 2H), 8,30 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43 (dd, J=1,7, 8,0 Hz, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 10H), 7,05 - 6,99 (m, 3H), 6,92 (dd, J=2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,46 - 5,39 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,06 (dd, J=6,0, 6,0 Hz, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,58 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 3,22 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,15 (dd, J=5,5, 12,4 Hz, 1H), 3,01 - 2,82 (m, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,10 (ddd, J=8,2, 8,2, 8,2 Hz, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H).	format
164	2,41	11	(MeOD); δ 8,43 (s, 2H), 8,30 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,24 (m, 12H), 7,05 - 7,00 (m, 3H), 6,92 (dd, J=2,3, 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,41 (q, J=6,5 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,06 (dd, J=6,0, 6,0 Hz, 2H), 3,81 (q, J=12,5 Hz, 2H), 3,58 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 3,22 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,13 (dd, J=5,7, 12,5 Hz, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 1H).	format
165	2,41	11	(MeOD); δ 8,46 (s, 2H), 8,31 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 10H), 7,05 - 6,99 (m, 3H), 6,93 (dd, J=2,1, 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,41 (dd, J=5,7, 7,7 Hz, 1H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,85 (dd, J=6,8, 9,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,59 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,35 -3,30 (m, 2H), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H).	format

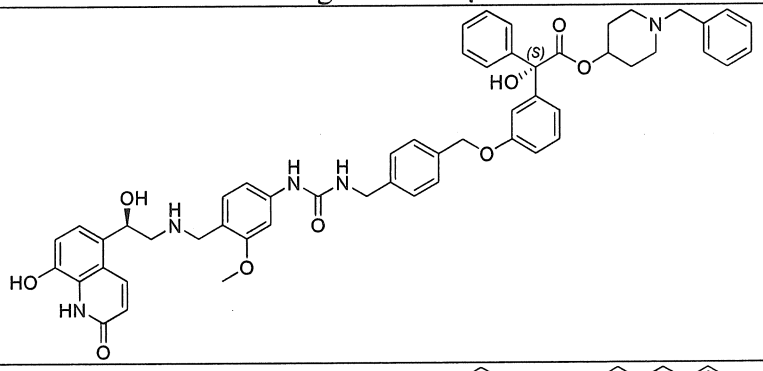
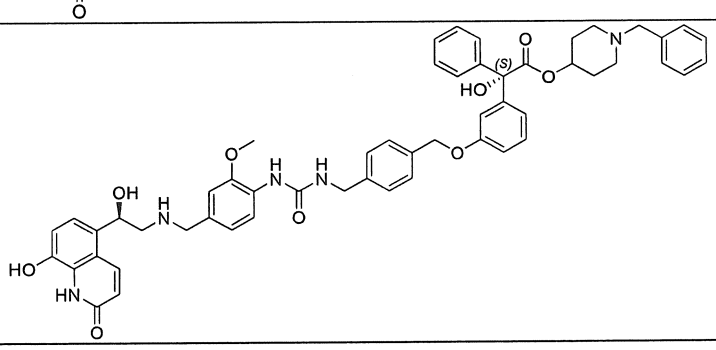
Ví dụ 27

1-Benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)phenyl) ureido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat (hợp chất 166)



Huyền phù chứa axit (R)-4-(((*tert*-butoxycacbonyl)(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoic (0,337 g, 0,59 mmol) trong toluen (5 mL) được bổ sung trietylamin (0,108 mL, 0,77 mmol) và diphenyl phosphorylazit (0,153 mL, 0,71 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 90 °C trong 3,5 giờ. Dung dịch chứa 1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-(3-((4-(aminometyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat dihydroclorua (0,37 g, 0,59 mmol) và trietylamin (0,165 mL, 1,19 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng đun nóng ở 90 °C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và dịch lọc làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong MeCN (1 mL) và dung dịch chứa HCl – dioxan (4 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi ở áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha.

Các hợp chất sau được điều chế bằng phương pháp này:

N	Công thức cấu tạo
167	
168	

N	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp	Dữ liệu NMR (400 MHz)	Muối (2 đương lượng trừ khi được chỉ định khác)
166	2,60	11	(MeOD); δ 8,57 (s, 1H), 8,26 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 16H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 4H), 6,65 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,34 (dd, J=4,3, 9,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,95 (d, J=11,8 Hz, 2H), 2,17 (dd, J=9,9, 12,2 Hz, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 1,57 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 2H).	TFA
167	2,57	11	(MeOD); δ 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 18H), 7,03 - 6,95 (m, 4H), 6,86 (dd, J=1,9, 8,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=5,0, 8,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,06 (dd, J=3,5, 6,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,54 (d, J=13,2 Hz, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 2H).	mono-format
168	2,58	11	(MeOD); δ 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 18H), 7,08 - 6,94 (m, 4H), 6,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J=4,4, 8,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,93 (d, J=2,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,11 (t, J=11,4 Hz, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,24 (ddd, J=6,3, 12,3, 18,3 Hz, 2H).	mono-format

Đặc điểm sinh học

Ví dụ 28

Thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ thụ thể M3

Màng thụ thể M3 người (15ug/giếng) của hãng Perkin Elmer được ủ với 0,52nM scopolamin metyl clorua, [N-metyl-3H] có hoặc không có các hợp chất thử nghiệm, hoặc nồng độ Atropine bão hòa (5 μM) để xác định liên kết không đặc hiệu. Thử nghiệm này được tiến hành trong các đĩa polypropylen 96 giếng với thể tích 250ul. Đệm thử nghiệm được dùng là 50mM Tris-HCl, 154mM NaCl (pH 7,4). Nồng

độ cuối của DMSO trong thử nghiệm là 0,5% (thể tích/thể tích). Các đĩa được bịt kín và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trên máy lắc quỹ đạo (tốc độ chậm). Các màng được thu nhận vào các đĩa lọc 96 giếng unifilter GF/C đã xử lý trước bằng 0,5% polyetylenimin (thể tích/thể tích), bằng hệ thống ống lọc, rửa bốn lần bằng 200ul đệm thử nghiệm. Các đĩa được làm khô trước khi bổ sung 50µl microscint-0, bịt kín lại sau đó đọc trong máy đếm nhấp nháy Trilux Microbeta. Các giá trị IC50 được xác định từ đường cong cạnh tranh sử dụng chương trình khớp đường cong phi tuyến tính. Các giá trị Ki được tính toán từ các giá trị IC50 bằng phương trình Cheng và Prusoff.

Các giá trị Ki M3 của các hợp chất theo sáng chế là nhỏ hơn 50 nM, thậm chí hầu hết trong số chúng nhỏ hơn 10 nM. Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có giá trị Ki nhỏ hơn 4 nM hoặc thậm chí nhỏ hơn 3 nM đối với hỗn hợp đồng phân đối ảnh và ít nhất đối với một dạng đồng phân đối ảnh tinh khiết (S hoặc R) trên tâm lập thể (2).

Ví dụ 29

Thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ thụ thể nhận adrenalin â2

Các màng thụ thể nhận adrenalin β_2 người (7,5 ug/giếng) của hãng Perkin Elmer được ủ với 0,3 nM 125-I xyanopindolol có hoặc không có các hợp chất thử nghiệm, hoặc nồng độ s-propranolol bão hòa (2 µM) để xác định liên kết không đặc hiệu. Thử nghiệm này được thực hiện trong các đĩa polypropylen 96 giếng với thể tích 200 ul. Đệm thử nghiệm là 25 mM HEPES, 0,5% BSA (trọng lượng/thể tích), 1 mM EDTA, 0,02% axit ascorbic (thể tích/thể tích), (pH = 7,4). Nồng độ cuối của DMSO trong thử nghiệm là 0,5% (thể tích/thể tích). Các đĩa được bịt kín và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trên máy lắc quỹ đạo (tốc độ chậm). Các màng được thu nhận vào các đĩa lọc unifilter GF/C 96 giếng đã xử lý trước bằng 0,5% polyetylenimin (thể tích/thể tích), sử dụng hệ thống ống lọc, rửa sáu lần bằng 200 µl dung dịch đệm rửa chứa 10 mM HEPES và 500 mM NaCl. Các đĩa được làm khô trước khi bổ sung 50 µl microscint-0, bịt kín lại và sau đó đọc bằng máy đếm nhấp nháy Trilux Microbeta. Các giá trị IC50 được xác định từ đường cong cạnh tranh sử dụng chương trình khớp đường cong phi tuyến tính. Các giá trị Ki được tính toán từ các giá trị IC50 bằng

phương trình Cheng và Prusoff.

Các giá trị Ki β2 của các hợp chất theo sáng chế là nhỏ hơn 50 nM, thậm chí hầu hết trong số chúng nhỏ hơn 10 nM.

Trong bảng sau các hợp chất được thử nghiệm được phân loại theo hoạt tính liên kết theo các khoảng sau đây:

+++: IC50<0,3nM

++: IC50 nằm trong khoảng 0,3-3 nM

+: IC50 > 3 nM

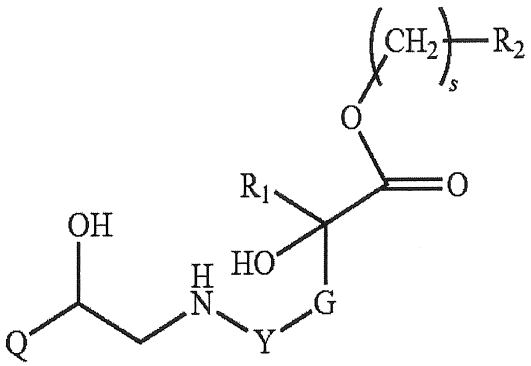
Số	M3	B2	Số	M3	B2	Số	M3	B2	Số	M3	B2	Số	M3	B2
1	++	+++	32J	++	+++	62	+++	+++	104	+++	++	146	++	+
2	++	++	32K	++	+++	63	+++	+++	105	++	++	147	++	+++
3	++	+++	32L	++	+	64	+++	++	106	++	++	148	++	+++
4	++	+++	32M	++	+	65	+++	++	107	++	+++	149	+++	++
5	++	++	33	+++	+++	66	++	+++	108	++	++	150	+++	+++
6	+	+++	33A	++	+++	67	+++	+++	109	++	++	151	+++	+++
7	+	++	34	+	++	68	++	++	110	++	++	152	+++	++
8	+	++	35	+++	+++	69	++	++	111	++	++	153	+++	+++
9	++	+++	36	+++	+++	70	++	++	112	++	+++	154	+++	+++
10	++	++	36A	++	++	71	++	+	113	++	++	155	++	+++
11	+++	+++	37	+++	+++	72	++	+	114	++	++	156	+++	+++
12	+	+	38	+++	+++	73	++	+++	115	++	++	157	++	+
12A	++	+++	39	++	+++	74	++	++	116	++	+++	158	++	+++
13	+++	+++	40	++	++	75	++	+	117	++	+++	159	++	+++
14	+	+++	41	++	++	76	++	++	118	+++	++	160	++	+++
15	+++	+++	42	+++	+++	77	++	++	119	+++	++	161	++	+++
16	+	++	42A	+++	++	78	+++	+++	120	+++	+++	162	++	+++
17	+	++	42B	+++	+++	79	+++	+++	121	+++	+++	163	++	+++
18	+	+++	42B	++	+++	80	++	+++	122	++	+	164	++	++
19	++	+++	42C	++	+++	81	++	++	123	++	++	165	++	+++
20	+	+++	42D	++	+++	82	++	++	124	++	++	166	++	++
21	++	+++	42E	++	+++	83	+	++	125	++	++	167	++	++

22	+	+++	42F	++	+++	84	+	++	126	++	++	168	++	++
23	++	++	43	+++	+++	85	++	+++	127	+++	+++			
24	+	+++	44	++	+++	86	++	+++	128	++	+++			
25	++	+++	45	++	++	87	++	++	129	++	+++			
26	++	+++	46	++	+++	88	+++	++	130	++	++			
27	+	++	47	++	+++	89	++	+++	131	++	+++			
28	++	++	48	+	+++	90	++	++	132	++	+++			
29	+++	+++	49	++	+++	91	++	+++	133	+++	+++			
30	++	++	50	++	+	92	+++	+++	134	++	+++			
31	+++	+++	51	++	+++	93	++	+++	135	++	+++			
32	++	+++	52	++	+++	94	+++	+++	136	++	+++			
32A	++	+++	53	+	+	95	+++	+++	137	++	+++			
32B	+++	+++	54	++	+++	96	+++	+++	138	++	++			
32C	++	+++	55	++	+	97	++	+++	139	++	+++			
32D	++	+++	56	+	+	98	++	++	140	++	++			
32E	++	++	57	++	++	99	++	++	141	++	++			
32F	++	+++	58	++	++	100	+++	++	142	++	+++			
32G	++	++	59	++	+++	101	+++	+++	143	++	++			
32H	++	+++	60	++	++	102	+++	+++	144	++	+++			
32I	+++	+++	61	++	+++	103	+++	++	145	++	++			

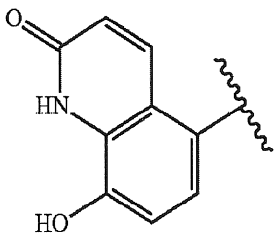
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:

I

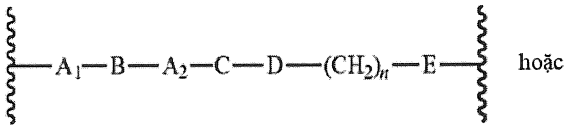


trong đó, Q là nhóm có công thức:

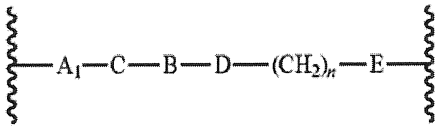


Y là Y2 hoặc Y1 là các nhóm hóa trị hai có công thức:

Y2



Y1



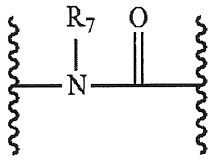
trong đó A1 và A2 độc lập không có mặt hoặc được chọn từ nhóm gồm (C_1-C_{12})alkylen, (C_3-C_8)xycloalkylen, và (C_3-C_8)heteroxycloalkylen, mỗi nhóm trong số

đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm (C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, và heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

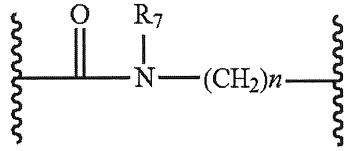
B không có mặt hoặc được chọn từ nhóm gồm (C_3-C_8)xycloalkylen, (C_3-C_8)heteroxycloalkylen, arylen, và heteroarylen, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm –OH, halogen, –CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_1-C_6)haloalkoxy, và aryl(C_1-C_6)alkyl;

C không có mặt hoặc được chọn từ nhóm gồm –O–, –C(O)–, –OC(O)–, –(O)CO–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, và –$N(R_7)$–, hoặc là một trong số các nhóm C_1-C_{23} sau đây:

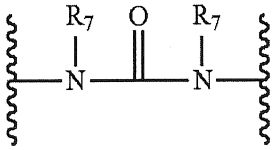
C1



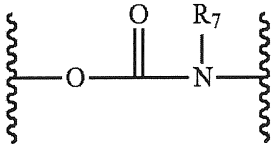
C2



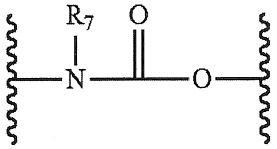
C3



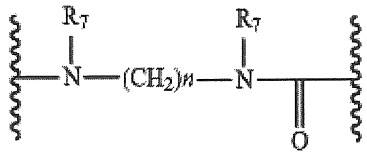
C4



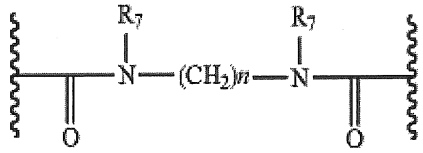
C5



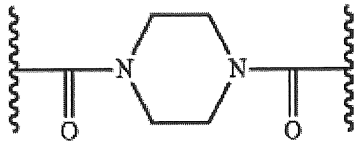
C6



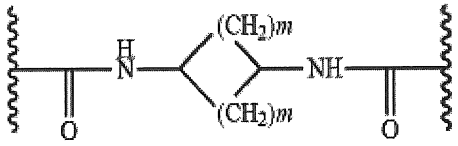
C7



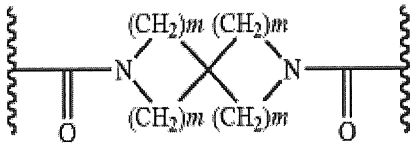
C8



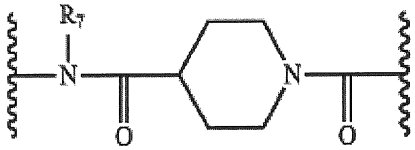
C9



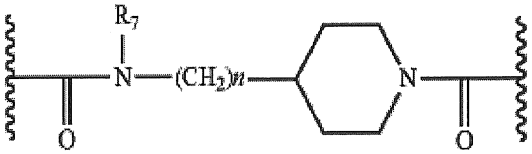
C10



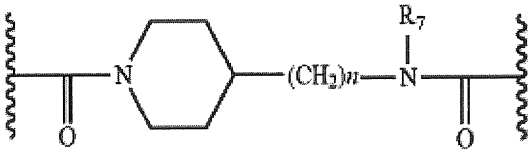
C11



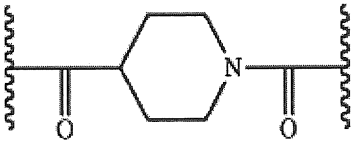
C12



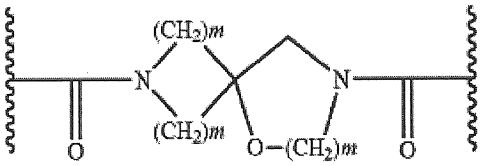
C13



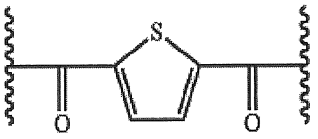
C14



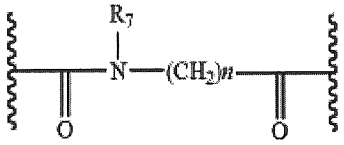
C15



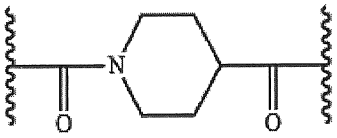
C16



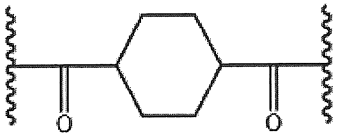
C17



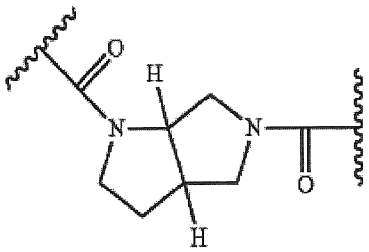
C18



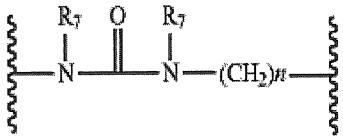
C19



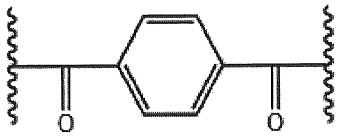
C20



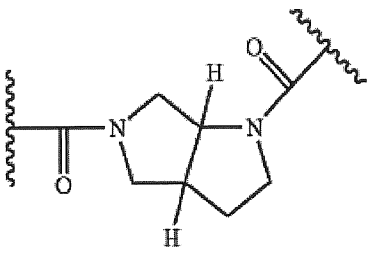
C21



C22



C23



trong đó R_7 với mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm gồm (C_1-C_8)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl(C_1-C_6)alkyl, arylsulfanyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, (C_3-C_8)xycloalkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl;

D không có mặt hoặc được chọn từ nhóm gồm (C_1-C_{12})alkylen, (C_2-C_{12})alkenylen, (C_2-C_6)alkynylen, arylen, heteroarylen, (C_3-C_8)xycloalkylen, (C_3-C_8)heteroxycloalkylen; trong đó arylen, heteroarylen, (C_3-C_8)xycloalkylen, và (C_3-C_8)heteroxycloalkylen này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm –OH, halogen, –CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)haloalkyl, (C_1-C_6)haloalkoxy, và aryl(C_1-C_6)alkyl;

n với mỗi lần xuất hiện độc lập là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 3;

m với mỗi lần xuất hiện độc lập là số nguyên từ 1 đến 3;

E không có mặt hoặc được chọn từ nhóm gồm –O–, –NR_7–, –NR_7–C(O)–, –C(O)–NR_7–, –OC(O)–, –C(O)–$(CH_2)_n$–O–; –NR_7–C(O)–$(CH_2)_n$–O–, –NR_7–C(O)–NR_7–, và –S–;

G là arylen hoặc heteroarylen, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, –OH, oxo (=O), –SH, –NO_2, –CN, –$CON(R_6)_2$, –NH_2, –$NHCOR_6$, –CO_2R_6, (C_1-C_{10})alkylsulfanyl, (C_1-C_{10})alkylsulfinyl, (C_1-C_{10})alkylsulfonyl, (C_1-C_{10})alkyl, aryl, haloaryl, heteroaryl, và (C_1-C_{10})alkoxy;

R_1 được chọn từ nhóm gồm (C_3-C_8)xycloalkyl, (C_3-C_8)heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, heteroaryl(C_1-C_6)alkyl, và (C_3-C_8)xycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, (C_1-C_8)alkyl, và (C_1-C_{10})alkoxy;

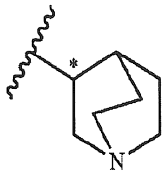
s là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 3;

R_2 là nhóm chứa nitơ mà là:

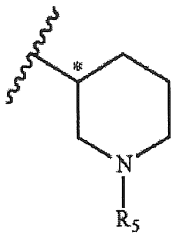
nhóm (a) là –NR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 độc lập là hydro hoặc (C_1-C_4) alkyl; hoặc

nhóm (b) có công thức J1, J2, J3, J4 hoặc J5:

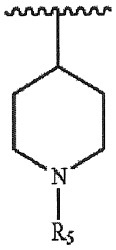
J1



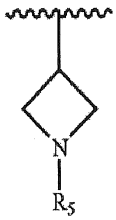
J2



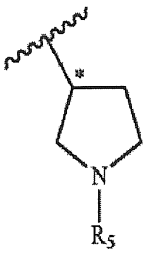
J3



J4

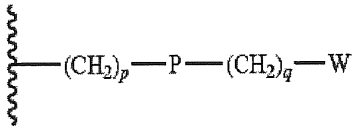


J5



R_5 là nhóm có công thức K:

K



trong đó p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 4; q là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 4;

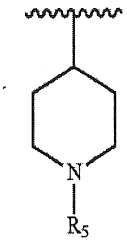
P không có mặt hoặc là gốc hóa trị hai được chọn từ nhóm gồm O, S, SO, SO_2, CO, NR_6 CH=CH, $N(R_6)SO_2$, $N(R_6)COO$, $N(R_6)C(O)$, $SO_2N(R_6)$, $OC(O)N(R_6)$, và $C(O)N(R_6)$;

W là H hoặc được chọn từ nhóm gồm $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$xycloalkyl, aryl, và heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, –OH, oxo (=O), –SH, $–NO_2$, –CN, $–CON(R_6)_2$, $–NH_2$, $–NHCOR_6$, $–CO_2R_6$, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, và $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy;

R_6 với mỗi lần xuất hiện độc lập là H hoặc được chọn từ nhóm gồm $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$haloalkyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_3\text{-}C_8)$xycloalkyl, heteroaryl, và aryl, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, –OH, oxo (=O), –SH, $–NO_2$, –CN, $–CONH_2$, –COOH, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxycacbonyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfanyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfinyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkylsulfonyl, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, và $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_2 là nhóm có công thức J3:



J3

và R_5 là nhóm có công thức K, trong đó p là 0 hoặc 1, P không có mặt hoặc là CO, q không có mặt hoặc là 1, và W là H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, hoặc aryl.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 2, trong đó R_5 là metyl hoặc benzyl.

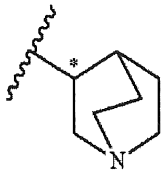
4. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 trong đó G là arylen và R_1 là aryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, và $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 4, trong đó A1 và A2 độc lập không có mặt hoặc được chọn từ nhóm gồm metylen, etylen, propylen, butylen, pentylen, hexylen, heptylen, octylen, và nonylen, G là phenylen, và R_1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, và $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy.

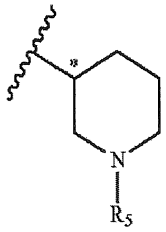
6. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 trong đó E là –O–, –C(O)–$(CH_2)_n$–O–, hoặc –NR_7–C(O)–$(CH_2)_n$–O–; G là phenylen, trong đó E được liên kết với vòng phenyl G ở vị trí meta, và R_1 là phenyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm halogen, $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, và $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó R_2 là J1, J2, hoặc J5:

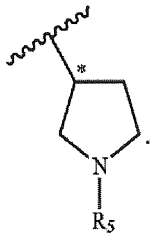
J1



J2

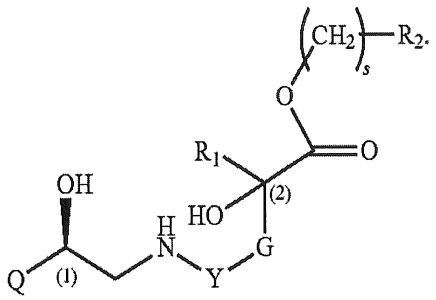


J5



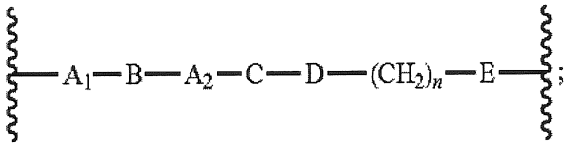
8. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó cấu hình tuyệt đối của cacbon (1) là như được thể hiện sau đây:

(I)'



9. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó Y là nhóm hóa trị hai có công thức Y2:

Y2



A2 không có mặt và A1 độc lập được chọn từ nhóm gồm metylen, etylen, n-propylen, isopropylen, butylen, pentylen, hexylen, và octylen;

B không có mặt hoặc được chọn từ nhóm gồm piperidinylen, phenylen, pyridin-diyl, và pyrazol-diyl; trong đó B tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm –OH, flo, clo, brom, –CN, metyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, triflometyl, và triflometoxy;

C không có mặt hoặc là –O– hoặc –C(O)–, hoặc là một trong số các nhóm C1, C2, C4, C7, C8, C9, C10, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23,

trong đó R_7 với mỗi lần xuất hiện độc lập là H, metyl, etyl, hoặc benzyl;

D không có mặt hoặc là para-phenylen, meta-phenylen, xyclohexandiyl, piperidindiyl, pyrrolidindiyl hoặc azetidindiyl;

n với mỗi lần xuất hiện độc lập là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 3;

m với mỗi lần xuất hiện độc lập là số nguyên từ 1 đến 3;

E không có mặt hoặc là –O–, –NH–, –NH–C(O)–, –C(O)–NH–, –C(O)–CH_2–O–, hoặc –NH–C(O)–CH_2–O–;

G là meta-phenylen hoặc para-phenylen;

R_1 là thiophenyl, xyclohexyl, xyclopentyl, hoặc phenyl, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm flo, metyl, etyl, và metoxy;

s là 0, 1, hoặc 2;

R_2 là:

nhóm (a) mà là –NR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 là metyl; hoặc

nhóm (b) có công thức J1, J2, J3, J4 hoặc J5 trong đó R_5 là metyl hoặc benzyl.

10. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(p-tolyl)axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(4-flophenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-flophenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(m-tolyl)axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(2-clophenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)-phenyl)axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(o-tolyl)axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(2-etylphenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(thiophen-2-yl)axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-xyclohexyl-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-axetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-etylphenyl)-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-axetat;

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-(4-metoxyphenyl)axetat;

(R)-quinuclidin-3-yl 2-xyclopentyl-2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)axetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)–(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-2-(dimetylamino)etyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-2-(dimetylamino)etyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)–(R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)–(R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-1-metylpiperidin-4-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-1-metylpiperidin-4-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-

1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)–(R)-1-metylpiperidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-1-metylazetidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((6-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)hexyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((7-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)heptyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((6-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)hexyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((8-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)octyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)-phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-piperidin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etoxy-phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-piperidin-1-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)propoxy)-phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etoxy)-phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-benzoyl)azetidin-3-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)azetidin-3-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl)carbamoyl)benzyl)-oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl)carbamoyl)benzyl)-oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-((3-(benzyl(3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)propyl)carbamoyl)benzyl)oxy)-phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)benzamido)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-1-metylpyrrolidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)-carbamoyl)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(4-((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(4-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)-benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-((((5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)pentyl)oxy)cacbonyl)amino)-phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-quinuclidin-3-yl 2-hydroxy-2-(3-(5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin– 5-yl)etyl)amino)pentanamido)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propyl)-ureido)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(6-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)nicotinamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(3-etoxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometoxy)-benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)-propoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-isopropoxybenzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)-phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)-propoxy)phenyl)-2-hydroxy– 2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)-propoxy)phenyl)-2-hydroxy– 2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(3-(5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)picolinamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(3-(2,3-diflo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)-phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometyl)-benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-6-oxo-5,6-dihydronaphthalen-1-yl)etyl)amino)etyl)piperidin-1-cacbonyl)-benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-((2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)metyl)-benzyl)oxy)phenyl)-2– phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)metyl)-benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzamido)-metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)-metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)-amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)-(metyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;
(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo–1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclohexyl)amino)-2–oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo–1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-y-l)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)azetidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2– dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)-pyrrolidin-3-yl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2– dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)-piperidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2– dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-benzoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2– dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)-piperidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aR,6aR)-5-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)-hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-1(2H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aS,6aS)-5-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)-hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-1(2H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(etyl(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)-(metyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)propyl)-amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperazin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(benzyl(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)– 2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-((4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-xyclohexyl)amino)–2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)-phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(7-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3– yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-yl)metyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-2– yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)azetidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)azetidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)etyl)-amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-pyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-piperidin-3-yl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-piperidin-3-yl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-pyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aR,6aR)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-5(1H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((3aS,6aS)-1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-5(1H)-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzamido)-xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan–3-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(7-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2– cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(4-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperazin-1-cacbonyl)benzyl)-oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(2-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7– cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2– cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)-2,9-diazaspiro[5.5]undecan– 2-cacbonyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)xyclobutyl)carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)etyl)-carbamoyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)-etyl)carbamoyl)-benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-hydroxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2– dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metylbenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2– dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl 2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2– dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2,3-diflo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-bromo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)xyclobutyl)-amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzamido)xyclobutyl)-amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-etoxy-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-xyclobutyl)amino)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-(triflometoxy)benzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-5-metoxybenzamido)xyclobutyl)-amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-hydroxy-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-isopropoxybenzamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-picolinamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(6-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-nicotinamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)phenyl)-acetamido)xyclobutyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)azetidin-1-yl)-2– oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo– 1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)xyclohexyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(2-((2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)amino)-2-oxoetoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)piperidin-4-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)etyl)benzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxybenzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)-metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxybenzoyl)glyxyl)piperidin-4-yl)-metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-(5-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)thiophen-2-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-benzylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-((1-((1R,4S)-4-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo–1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)piperidin-1-cacbonyl)xyclohexan-1-cacbonyl)piperidin-4-yl)metoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

((R)-1-benzylpyrrolidin-3-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

((S)-1-benzylpyrrolidin-3-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(1-metylpiperidin-4-yl)metyl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(R)-1-benzylpyrrolidin-3-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

(S)-1-benzylpyrrolidin-3-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)-propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

1-benzylazetidin-3-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-(3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)benzamido)propoxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)phenyl)ureido)-metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-3-metoxyphenyl)-ureido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat; và

1-benzylpiperidin-4-yl (S)-2-hydroxy-2-(3-((4-((3-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)metyl)-2-metoxyphenyl)-ureido)metyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-phenylaxetat;

hoặc muối dược dụng của nó.

11. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dược dụng.

12. Tổ hợp chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính được chọn từ nhóm gồm corticosteroit, chất ức chế P38 MAP kinaza, chất ức chế IKK2, chất ức chế HNE, chất ức chế PDE4, chất điều biến leukotrien, NSAID, và chất điều tiết dịch nhày.

13. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng thích hợp để cấp bằng cách hít, như bột hít được, sol khí định lượng chứa chất đẩy hoặc chế phẩm hít không chứa chất đẩy.

14. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này là bột hít được, chế phẩm sol khí định lượng chứa chất đẩy, hoặc chế phẩm hít không chứa chất đẩy.