



(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)



1-0023981

(51)⁷ C07D 453/02

(13) B

(21) 1-2015-01958

(22) 05/12/2013

(86) PCT/EP2013/075661 05/12/2013

(87) WO2014/086924 12/06/2014

(30) 12195891.2 06/12/2012 EP

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/09/2015 330A

(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)

Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy

(72) RANCATI, Fabio (IT); LINNEY, Ian (GB)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ MUSCARIN VÀ CHỦ
VẬN THỤ THỂ GÂY TIẾT ADRENALIN BETA2, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP
CHẤT NÀY VÀ THIẾT BỊ CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất vừa có tác dụng như chất đối kháng thụ thể muscarin
vừa là chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta2, quy trình điều chế chúng, dược phẩm
chứa chúng, và các tổ hợp với các hoạt chất dược tính khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất vừa có tác dụng như chất đối kháng thụ thể muscarin vừa là chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta2, quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa chúng, và các tổ hợp với các hoạt chất được tính khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn ở trong phổi, như bệnh hen và bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), thường được điều trị bằng thuốc giãn phế quản. Nhóm thuốc giãn phế quản đã biết gồm có chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta-2, như salbutamol, fenoterol, formoterol và salmeterol. Các hợp chất này thường được dùng bằng cách xông.

Nhóm thuốc giãn phế quản đã biết khác gồm có chất đối kháng thụ thể muscarin (hợp chất chống tác động kiểu cholin), như ipratropi và tiotropi. Các hợp chất này cũng thường được dùng bằng cách xông.

Dược phẩm dùng để xông chứa chất chủ vận beta-2 và chất đối kháng thụ thể muscarin là các chất có giá trị trong việc điều trị bệnh hen và COPD, với cả hai nhóm chất tạo ra việc giảm nhẹ triệu chứng do khả năng của chúng làm giãn đường hô hấp bị nghẽn. Các quan sát về tác dụng của chất giãn phế quản thuộc hai nhóm chất này là các nghiên cứu được thúc đẩy bổ sung với các tổ hợp của hai chất. Vào năm 1975, đã được thể hiện rằng các tác dụng có lợi có thể đạt được bằng cách tổ hợp hai thành phần như fenoterol và ipratropi bromua trong sol khí đơn. Việc này làm cải thiện sự phát triển của các tổ hợp liều cố định của ipratropi bromua thứ nhất với fenoterol (Berodual, được giới thiệu vào năm 1980), và sau đó với salbutamol (Combivent, được giới thiệu vào năm 1994).

Mới gần đây, mức độ sẵn có của cả chất đối kháng muscarin tác dụng kéo dài vừa là chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài đã thúc đẩy sự phát triển các tổ hợp của các chất này. Ví dụ, công bố đơn quốc tế số WO 00/69468 và đơn yêu cầu cấp patent

Mỹ số US 2009/181935 bộc lộ dược phẩm chứa chất đối kháng thụ thể muscarin, như tiotropi bromua và chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta-2, như formoterol fumarat hoặc salmeterol, và công bố đơn quốc tế số WO 2005/115467 bộc lộ tổ hợp bao gồm chất chủ vận beta-2 và chất đối kháng của thụ thể M3 muscarin là muối của 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylaxetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabixyclo-[2.2.2]-octan.

Phương pháp khác để phát triển các tổ hợp dạng liều cố định là việc nhận dạng của các phân tử mà tổ hợp cả hai hoạt tính của chất đối kháng muscarin vừa là chất chủ vận beta-2. Trên thực tế, các hợp chất vừa có hoạt tính chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta-2 lẫn chất đối kháng thụ thể muscarin là rất mong muốn do các hợp chất hai chức có thể tạo ra sự giãn phế quản thông qua hai cơ chế tác dụng độc lập trong khi có được động học phân tử đơn lẻ.

Loại hợp chất này được mô tả trong một số đơn yêu cầu cấp patent, như công bố đơn quốc tế số WO 2004/074246, WO 2004/074812, WO 2005/051946, WO 2006/023457, WO 2006/023460, WO 2010/123766, WO 2011/048409 và đơn quốc tế số PCT/EP2012/060795, cũng như trong tài liệu Adam D. Hughes et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Vol.21, no.5, 1 March 2011.

Bây giờ, đã phát hiện ra rằng một số dẫn xuất carbamat cụ thể, ngoài việc vừa có hoạt tính chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta-2 lẫn đối kháng thụ thể muscarin, nó còn có ái lực tăng đối với các thụ thể M3 muscarin và hoạt tính giãn phế quản kéo dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất vừa có tác dụng như chất đối kháng thụ thể muscarin vừa là chất chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin beta2, quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa chúng và các tổ hợp với hoạt chất dược tính khác, trong số chúng, ví dụ, các hoạt chất hiện được sử dụng trong điều trị các rối loạn hô hấp, trong số chúng là chất chủ vận beta2, chất kháng muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào (mitogen-activated protein kinases-P38 MAP kinaza), chất ức chế beta dưới phân tử kappa-B kinaza nhân tổ nhân (nuclear

factor kappa-B kinase subunit beta-IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người (human neutrophil elastase-HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (phosphodiesterase 4-PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory agents-NSAID), chất chống ho, chất điều hoà dịch nhầy, chất phân giải dịch nhầy, chất điều biến long đờm/tăng động nhầy, chất phân giải dịch nhầy peptit, thuốc kháng sinh, chất ức chế JAK, chất ức chế SYK, chất ức chế PI3Kdelta hoặc PI3Kgama, corticosteroid và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất được nêu dưới đây và muối được dụng hoặc solvat của nó.

Mỗi lần các nhóm amino bazơ hoặc amoni bậc bốn có mặt trong hợp chất theo sáng chế, các anion chấp nhận được về mặt sinh lý, được chọn trong số clorua, bromua, iodua, trifloaxetat, format, sulfat, phosphat, metansulfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat, oxalat, suxinat, benzoat, p-toluensulfonat, pamoat và naphthalen 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, ví dụ bao gồm các ion kim loại kiềm hoặc kiềm thổ.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế riêng rẽ hoặc trong tổ hợp với hoặc trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang được dụng và/hoặc tá được.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nghẽn hoặc viêm phế quản bất kỳ, tốt hơn là bệnh hen hoặc bệnh viêm phế quản mạn tính hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD).

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nghẽn hoặc viêm phế quản bất kỳ, tốt hơn là bệnh hen hoặc bệnh viêm phế quản mạn tính hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD).

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm thích hợp để dùng bằng cách xông.

Dược phẩm có thể xông bao gồm bột có thể xông, sol khí định liều chứa chất đẩy hoặc dược phẩm có thể xông không chứa chất đẩy.

Sáng chế cũng đề cập đến thiết bị có thể là thiết bị xông bột khô đơn liều hoặc đa liều, thiết bị xông định liều và thiết bị phun sol khí sương nhẹ bao gồm hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế riêng rẽ hoặc trong tổ hợp với hoặc trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và/hoặc tá dược và thiết bị mà có thể là thiết bị xông bột khô đơn liều hoặc đa liều, thiết bị xông định liều và thiết bị phun sol khí sương nhẹ bao gồm hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất được báo cáo dưới đây và muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

Hợp chất	Tên hoá học
1	2-(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-2-methylphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
2	2-(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
3	2-(2-Clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
4	2-(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-2-methoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
5	2-(2-Bromo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-

	dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
6	2-(2-Chloro-3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
7	2-((4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-5-naphthalen-1-yl)oxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
8	2-(3-Chloro-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
9	2-(3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
10	2-(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-2,6-dimethylphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
11	2-(2-Chloro-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-6-methoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
12	2-(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-3-methoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
13	2-(2-Bromo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-5-methoxyphenoxy)ethyl 4-((3-

	((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
14	2-(2,6-Diclo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
15	2-(2-Flo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
16	2-(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-2,6-dimetoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
17	2-(2-Clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-5-metoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
18	4-(2-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)ethyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
19	2-Flo-4-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)ethyl)benzyl 4-((3-(phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
20	4-(2-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)ethyl)-3-metoxybenzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
21	3-(2-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)ethyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-

	yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
22	3-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)benzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
23	(6-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)pyridin-3-yl)metyl 4-((3-(S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
24	(5-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)furan-2-yl)metyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
25	2-Flo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)benzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
26	5-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)-2-metoxibenzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
27	(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)furan-2-yl)metyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
28	(5-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)thiophen-2-yl)metyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat
29	(5-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)metyl)thiophen-3-yl)metyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat

30	3-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
31	4-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-3-methoxybenzyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
32	3-(4-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenyl)propyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
33	4-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenethyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
34	(1-(3-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
35	2-(4-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat
36	4-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl 1-methyl-5-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat
37	4-((((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)thiophen-2-carboxylat

38	4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl 5-(((3-(((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)nicotinat
39	(R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-(3-(((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)methyl)carbamate
40	(R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-(3-(((5-(((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)furan-2-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)methyl)carbamate
41	(R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-(3-(((4-(((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)oxazol-2-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)methyl)carbamate
42	(R)-3-(((S)-(3-(((5-(((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butoxy)carbonyl)furan-2-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)methyl)carbamoyloxy)-1-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan chloride hydrochloride

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc muối được dùng, và một hoặc nhiều chất mang được dùng và/hoặc tá dược.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm hoạt chất đơn nhất hoặc trong tổ hợp với hoạt chất dược tính khác bao gồm các hoạt chất hiện được sử dụng trong điều trị bệnh hô hấp, ví dụ, chất chủ vận beta2, chất kháng muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế beta dưới phân tử kappa-B kinaza nhân tố nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAID), chất chống ho, chất điều hoà dịch nhầy, chất phân giải dịch nhầy, chất điều biến long đờm/tăng động nhầy, chất phân

giải dịch nhầy peptit, thuốc kháng sinh, chất ức chế JAK, chất ức chế SYK, chất ức chế PI3Kdelta hoặc PI3Kgama, corticosteroid và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dùng, với chất chủ vận $\beta 2$ được chọn từ nhóm bao gồm carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, arformoterol tartrat, formoterol, formoterol fumarat, salmeterol, salmeterol xinafoat, salbutamol, albuterol, levalbuterol, terbutalin, indacaterol (QAB-149), AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, GSK159797, GSK59790, GSK159802, GSK642444, GSK678007, GSK96108, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol, bitolterol, brodxatelor và ASF-1020 và muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dùng, với chất kháng muscarin được chọn từ nhóm bao gồm aclidini, tiotropi, tiotropi bromua (Spiriva®), ipratropi, ipratropi bromua, trospi, glycopyrrolat, NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK57319, LAS35201, QAT370 và muối oxitropi.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dùng, với chất ức chế PDE4 được chọn từ nhóm bao gồm AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfyllin, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 và SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 và RPL-554.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dùng, với chất ức chế P38 MAP kinaza được chọn từ nhóm bao gồm semapimod, talmapimod, pirfenidon, PH-797804, GSK-725, GSK856553, GSK681323, minokin và losmapimod và muối của nó.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế với chất ức chế IKK2.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế với chất ức chế

HNE được chọn từ nhóm bao gồm AAT, ADC-7828, aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafin, SPHD-400, prolactin C và prolactin được xông.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với phân tử leukotrien được chọn từ nhóm bao gồm montelukast, zafirlukast và pranlukast.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với NSAID được chọn từ nhóm bao gồm ibuprofen và ketoprofen.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với chất chống ho, được chọn từ nhóm bao gồm codein và dexamorphan.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với chất tiêu nhầy, được chọn từ nhóm bao gồm N axetyl xystein và fudostein.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với chất điều biến long đờm/động nhầy, được chọn từ nhóm bao gồm ambroxol, dung dịch tăng trương (ví dụ nước muối hoặc manitol) và chất hoạt động bề mặt.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với chất tiêu nhầy peptit, được chọn từ nhóm bao gồm deoxyribonucleaza I tái tổ hợp của người (dornaza-alfa và rhDNaza) và helicidin.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với thuốc kháng sinh, được chọn từ nhóm bao gồm azithromycin, tobramycin và aztreonam.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, chất điều hoà dịch nhầy được chọn từ nhóm bao gồm INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 và

gefitinib.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với chất ức chế JAK, được chọn từ nhóm bao gồm CP-690550 và GLPG0634.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm các hợp chất theo sáng chế, được sử dụng trực tiếp hoặc như muối được dụng, với chất ức chế SYK được chọn từ nhóm bao gồm R406, R343 và PRT062607.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp gồm hợp chất theo sáng chế với corticosteroid được chọn từ nhóm bao gồm dexamethason, fluticason, fluticason furoat, fluticason propionat, prednisolon, betamethason, budesonit, mometason, mometason furoat, triamcinolon axetonit, ciclesonit, TPI-1020, beclomethason, beclomethason dipropionat, prednison, deflazacort, hydrocortison, QAE-397 và flunisolit.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế một cách dễ dàng từ các vật liệu khởi đầu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình chung sau hoặc bằng cách sử dụng các thông tin khác sẵn có một cách dễ dàng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Mặc dù phương án cụ thể của sáng chế có thể được thể hiện hoặc được mô tả trong bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng tất cả các phương án hoặc khía cạnh của sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác, các thuốc thử và vật liệu khởi đầu đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cũng sẽ được đánh giá cao rằng khi các điều kiện quy trình thông thường hoặc được ưu tiên (nghĩa là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v) được đưa ra, các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng, trừ khi có quy định khác. Trong khi các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, các điều kiện này có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hoá thông thường.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các ví dụ.

Các phương pháp LCMS A, B, C và D được sử dụng để mô tả đặc điểm của hợp chất theo sáng chế, được mô tả sau đây:

Phương pháp LCMS/HPLC

Phương pháp A (10cm _ESCI_FORMIC)

Thiết lập HPLC

Dung môi: Axetonitril (mức tia cực tím xa) với 0,1% (thể tích) axit formic

Nước (độ tinh khiết ở mức cao qua thiết bị lựa chọn PureLab) với axit formic 0,1%

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

Tốc độ dòng: - 2ml/phút

Gradient: - A: nước / formic B: MeCN/formic

Thời gian	A%	B%
0,00	95	5
3,50	5	95
5,50	5	95
5,60	95	5
6,50	95	5

Thể tích phun thông thường từ 2 đến 7 μ l (nồng độ khoảng từ 0,2 đến 1mg/ml).

Phát hiện tia cực tím qua HP hoặc Waters DAD

Khoảng bắt đầu (nm) 210 End Range (nm) 400 khoảng cách (nm) 4,0

Vết bước sóng khác được chiết xuất từ dữ liệu DAD.

Phát hiện ELS tùy ý bằng cách sử dụng Polymer Labs ELS-1000.

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

Chia tách dòng thu được khoảng 300 μ l/phút với phổ khối

Khoảng quét đối với dữ liệu MS (m/z)

Bắt đầu (m/z) 100

Kết thúc (m/z) 650 hoặc 1500 khi cần thiết

Với chuyển mạch +ve / -ve

Ion hoá là ESCI thông thường: lựa chọn mà thu được dữ liệu ESI và APCI từ quá trình vận hành độc lập.

Điện áp ESI và nhiệt độ thông thường là:

Nguồn 120-150C mao dẫn 3,5KV nón 25V

Điện áp APCI và nhiệt độ thông thường là:

Nguồn 140-160C vành 17uA nón 25V

Phương pháp B (điều kiện HPLC - 15cm_Formic_Ascentis_HPLC_CH3CN)

Thiết lập HPLC

Dung môi: - Axetonitril (mức tia cực tím xa) với 0,1% (thể tích) axit formic

Nước (độ tinh khiết ở mức cao qua thiết bị PureLab Ultra) với axit formic 0,1%

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

Tốc độ dòng: - 1ml/phút

Gradient: - A: nước/formic B: MeCN/formic

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

Thể tích phun thông thường từ 0,2 đến 10ul

Thiết lập áp suất tối đa 400bar (40.10³ kPa).

Thiết bị: Agilent 1100, bơm nhị phân, bộ lấy mẫu Agilent và bộ dò Agilent DAD

Phát hiện dãy diot: (300nm, chiều rộng dải 200nm; tham chiếu 450nm, chiều rộng dải 100nm)

Phương pháp C (điều kiện HPLC - 10cm_Formic_ACE-AR_HPLC_CH3CN)

Thiết lập HPLC

Dung môi: - Axetonitril (mức tia cực tím xa) với 0,1% (thể tích) axit formic

Nước (độ tinh khiết ở mức cao qua thiết bị PureLab Ultra) với axit formic 0,1%

Cột: - Hichrom ACE 3 C18-AR cột phương thức hỗn hợp 100x4,6mm

Tốc độ dòng: - 1ml/phút

Gradient: - A: nước/formic B: MeCN/formic

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

Thể tích phun thông thường từ 0,2 đến 10 μ l

Thiết lập áp suất tối đa 400bar (40.10⁴ kPa).

Thiết bị: Agilent 1100, bơm nhị phân, bộ lấy mẫu Agilent và bộ dò Agilent DAD

Dò dây diot: (300nm, chiều rộng dải 200nm; tham chiếu 450nm, chiều rộng dải 100nm)

Phương pháp D (điều kiện HPLC - 25cm_Acidic_Prodigy_HPLC)

Thiết lập HPLC

Dung môi: - Axetonitril (mức tia cực tím xa) với axit formic 0,1%

Nước (độ tinh khiết ở mức cao qua thiết bị lựa chọn PureLab) với axit formic 0,1%

Cột: - Phenomenex Prodigy 5 μ ODS 3, 250 x 4,6mm.

Tốc độ dòng: - 1ml/phút

Gradient: - A: nước / formic B: MeCN/formic

Thời gian	A%	B%
0,00	95,5	4,5
1,0	95,5	4,5
22	0	100
23	0	100
25	95,5	4,5
30	95,5	4,5

Thể tích phun thông thường từ 2 đến 7 μ l

Thiết bị: Agilent 1100, bơm nhị phân, bộ lấy mẫu Agilent và bộ dò Agilent DAD

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang được dụng, ví dụ được phẩm được mô tả trong ấn phẩm: Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Việc dùng hợp chất theo sáng chế có thể được hoàn thành theo nhu cầu của người bệnh, ví dụ, dùng qua đường miệng, qua mũi, ngoài đường tiêu hoá (dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức và bằng cách truyền), bằng cách xông, qua trực tràng, qua âm đạo, tại chỗ, khu trú, qua da và bằng cách dùng qua mắt.

Các dạng liều dùng qua đường miệng dạng rắn khác nhau có thể được sử dụng để dùng hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng rắn như viên nén, bao gel, viên nang, viên nhộng, hạt, viên hình thoi và bột dạng lớn. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc tổ hợp với chất mang được dụng khác nhau, chất pha loãng (như sucroza, manitol, lactoza, tinh bột) và tá dược đã biết, bao gồm các chất tạo huyền phù, chất hoà tan, chất tạo đệm, chất gắn kết, chất gây phân tán, chất bảo quản, chất tạo màu, chất tạo hương, chất bôi trơn và các chất tương tự. Viên nang, viên nén và gel giải phóng theo thời gian cũng có lợi trong việc dùng các hợp chất theo sáng chế.

Các dạng liều dùng qua đường miệng dạng lỏng khác nhau cũng có thể được sử dụng để dùng hợp chất theo sáng chế, bao gồm dung dịch nước và không chứa nước, nhũ tương, huyền phù, xi-rô và cồn ngọt. Các dạng liều này cũng có thể chứa chất pha loãng trợ đã biết thích hợp như nước và tá dược đã biết thích hợp như chất bảo quản, chất làm ướt, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, cũng như các chất nhũ hoá và/hoặc tạo huyền phù của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tiêm, ví dụ, trong tĩnh mạch, ở dạng dung dịch vô trùng đẳng trương. Các dược phẩm khác cũng có thể sử dụng.

Thuốc đạn để dùng qua trực tràng chứa hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất với tá dược thích hợp như chất đệm ca-cao, salixylat và polyetylen glycol.

Dược phẩm để dùng trong âm đạo có thể ở dạng kem, gel, bột nhão, bột hoặc chế phẩm phun chứa, ngoài hoạt chất, như chất mang thích hợp, cũng đã được biết đến.

Đối với việc dùng tại chỗ, dược phẩm có thể ở dạng kem, thuốc mỡ, dầu thoa, thuốc xức ngoài da, nhũ tương, huyền phù, gel, dung dịch, bột nhão, bột, phun và giọt thích hợp để dùng cho da, mắt, tai hoặc mũi. Việc dùng tại chỗ cũng có thể bao gồm việc dùng qua da qua các phương tiện như cao dán qua da.

Để điều trị bệnh đường hô hấp, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được dùng bằng cách xông.

Dược phẩm có thể xông bao gồm bột có thể xông, sol khí định liều chứa chất đẩy hoặc dược phẩm có thể xông không chứa chất đẩy.

Để dùng làm bột khô, thiết bị xông đơn liều hoặc đa liều đã được biết đến trong kỹ thuật hiện nay có thể được sử dụng. Trong trường hợp đó, bột có thể được nhồi vào nang gelatin, nang chất dẻo hoặc các loại nang khác, hộp hoặc túi bọc hoặc trong bình chứa.

Chất pha loãng hoặc chất mang, thường là không độc và trơ về mặt hoá học với hợp chất theo sáng chế, ví dụ lactoza hoặc chất phụ trợ khác bất kỳ thích hợp để cải thiện phân suất hô hấp có thể được bổ sung vào hợp chất dạng bột của sáng chế.

Sol khí xông chứa khí đẩy như hydrofloalkan có thể chứa hợp chất theo sáng chế trong dung dịch hoặc dạng phân tán. Dược phẩm điều khiển chất đẩy cũng có thể chứa các thành phần khác như đồng dung môi, chất ổn định và tùy ý các tá dược khác.

Dược phẩm có thể xông không chứa chất đẩy bao gồm hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù trong môi trường nước, rượu hoặc môi trường thuỷ cồn và chúng có thể được phân phối bằng cách phun tia hoặc thiết bị phun sol khí siêu âm đã được biết đến trong lĩnh vực này hoặc bằng thiết bị phun sol khí sương nhẹ như Respimat®.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm hoạt chất đơn nhất hoặc trong tổ hợp với hoạt chất dược tính khác bao gồm các hoạt chất hiện được sử dụng trong điều

trị rối loạn hô hấp, trong số chúng là chất chủ vận beta2, chất kháng muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế beta dưới phân tử kappa-B kinaza nhân tố nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAID), chất chống ho, chất điều hoà dịch nhầy, chất phân giải dịch nhầy, chất điều biến long đờm/tăng động nhầy, chất phân giải dịch nhầy peptit, thuốc kháng sinh, chất ức chế JAK, chất ức chế SYK, chất ức chế PI3Kdelta hoặc PI3Kgama, corticosteroid và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

Liều lượng của hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh cụ thể sẽ được điều trị, mức trầm trọng của triệu chứng, đường dùng, tần số của khoảng dùng liều, hợp chất cụ thể được sử dụng, hiệu quả, profin độc tố và profin được động học của hợp chất.

Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ví dụ, với liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/ngày, tốt hơn là từ 0,1 đến 500mg/ngày.

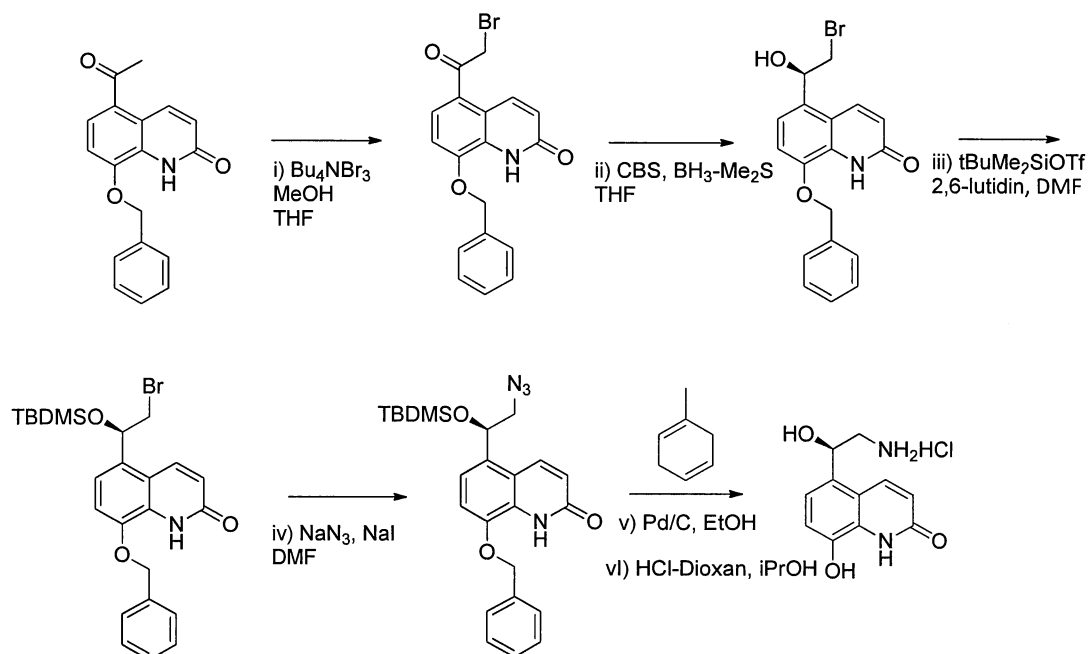
Khi hợp chất theo sáng chế được dùng bằng đường xông, thì chúng tốt hơn là được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 500mg/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 200mg/ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nghẽn hoặc viêm phế quản, như bệnh hen, bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD), hoạt tính quá mức của phế quản, bệnh ho, bệnh khí thũng hoặc viêm mũi; các rối loạn tiết niệu như tiểu tiện không kiểm chế được, tiểu lắt vô căn, co thắt bàng quang, viêm bàng quang mạn tính và bàng quang phản ứng quá mức (OAB); các rối loạn dạ dày-ruột như hội chứng ruột, viêm ruột kết co thắt, viêm chi nang, viêm loét hệ tiêu hoá, tính lưu động của dạ dày-ruột hoặc tiết axit dạ dày; miệng khô; tật giãn đồng tử, chứng tim đập nhanh; rối loạn tim mạch do can thiệp mắt như chứng tim đập chậm do xoang bị kích thích bởi thần kinh đối giao cảm.

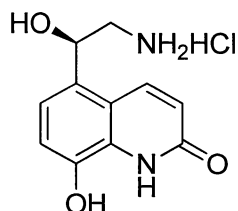
Ví dụ thực hiện sáng chế

Bây giờ, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn nữa bằng các ví dụ sau đây.

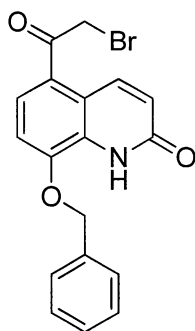
Các hợp chất trung gian để tổng hợp hợp chất cuối cùng theo sáng chế thu được thông qua các quy trình điều chế được mô tả dưới đây.



Điều chế (R)-5-(2-amino-1-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on hydro-clorua



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

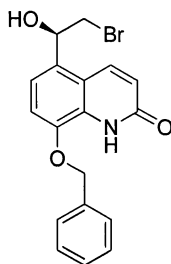


Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa *tetra-n*-butylamoni tribromua (Bu_4NBr_3) (54,5g, 113,0mmol) trong THF khan (130mL) vào huyền phù chứa 5-axetyl-8-(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on (19,4g, 66,4mmol) trong THF khan (240mL) và

metanol khan (165mL) trong 1,5 giờ. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi cô đặc dưới áp suất giảm mà không cần gia nhiệt. Hoà tan lại phần còn lại trong metanol (200mL). Thêm dung dịch nước amoni clorua bão hoà (390mL) vào trong khi làm mát. Lọc huyền phù thu được và rửa chất rắn bằng nước và làm khô không khí trong chân không. Chất rắn được tạo huyền phù trong DCM và metanol (1:1 thể tích, 100mL) trong 90 phút. Gom chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng DCM và làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,0g, 73%).

^1H 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(1H)-on

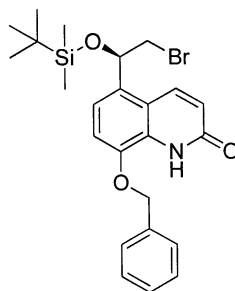


Tạo đồng sôi 8-(Benzyloxy)-5-(2-bromoaxetyl)quinolin-2(1H)-on (26,0g, 69,9mmol) và (R)-3,3-diphenyl-1-metyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (21,3g, 76,8mmol) bằng toluen ($\times 3$), tiếp theo, tạo huyền phù trong THF khan (400mL) trong khí nitơ. Làm lạnh huyền phù đến -20°C (nhiệt độ bên ngoài) và thêm dung dịch phức hệ boran dimetyl sulfua ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$) (45,4mL, 90,8mmol, 2,0 M dung dịch trong THF) bằng bơm xiranh trong 3 giờ. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ trước khi làm ngừng bằng metanol (25mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tạo huyền phù phần còn lại trong dung dịch nước axit clohydric (500mL, 1M dung dịch) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau thời gian này, gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng nước ($3 \times 100\text{mL}$). Hoà tan riêng phần chất rắn trong etyl axetat và tạo hồi lưu trong 2 giờ. Loại bỏ chất rắn còn lại bằng cách lọc nóng và làm bay hơi phần lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. Chất rắn được gom từ etyl

axetat nóng được hoà tan riêng phần một lần nữa trong etyl axetat và tạo hồi lưu trong 2 giờ, sau đó lọc để thu được phần lọc chứa sản phẩm tinh khiết. Quy trình này được lặp lại bốn lần nữa. Kết tinh lại chất rắn gom được từ etyl axetat và ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20,0g, 76%).

^1H 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)ethyl)quinolin-2(1H)-on

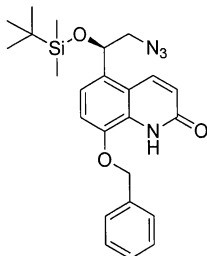


Thêm 2,6-lutidin (6,9mL, 59,5mmol) vào dung dịch chứa (R)-8-(benzyloxy)-5-(2-bromo-1-hydroxyethyl)quinolin-2(1H)-on (10,1g, 27,0mmol) trong DCM (100mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút sau đó thêm nhỏ giọt *tert*-butyldimetylsilyl triflometansulfonat (tBuMe₂SiOTf) (13,0mL, 56,8mmol) vào trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, tiếp theo, qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian này, làm ngừng phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hoà và chiết bằng DCM (x 3). Làm khô phần chiết hữu cơ gom được (magie sulfat), lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Thêm *iso*-hexan (500mL) vào vật liệu thô và gom chất rắn thu được bằng cách lọc. Kết tinh lại chất rắn từ etyl axetat và ete dầu mỏ (40 : 60) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,3g, 85%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

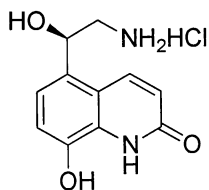
Bước 4; (R)-5-(2-Azido-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-8-(benzyloxy)-quinolin-2(1H)-on



Hoà tan (R)-8-(Benzyloxy)-5-(2-bromo-1-((tert-butyldimetylsilyl) oxy)etyl)-quinolin-2(1H)-on (10,0g, 20,5mmol) trong dimetyl formamit (180mL) và nước (20mL). Thêm liên tiếp natri iodua (3,39g, 22,6mmol) và natri azit (1,47g, 22,6mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi tất cả chất rắn là trong dung dịch. Gia nhiệt dung dịch ở 80°C trong 40 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat (300mL). Rửa hỗn hợp bằng nước, nước muối (x2) và làm khô phần chiết hữu cơ (magie sulfat), lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Nghiền phần còn lại thô bằng *iso*-hexan để thu được hợp chất mong muốn (8,16g, 88%). Hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1 H), 8,18 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 7,45-7,36 (m, 4 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(1H)-on hydroclorua



Thêm 10% paladi trên than chì (4,50g) vào dung dịch chứa (R)-5-(2-azido-1-

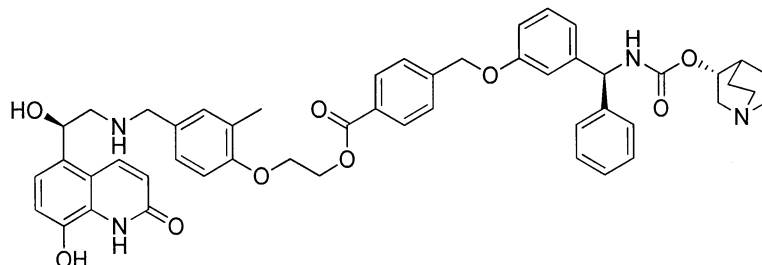
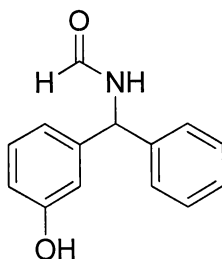
((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-8-(benzyloxy)quinolin-2(1H)-on (4,50g, 10,0mmol) trong etanol (50mL) tiếp theo, thêm 1-metyl-1,4-xyclohexadien (11,0mL, 97,9mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 60°C và sau đó khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng và lọc qua đệm xelit. Rửa bánh lọc bằng etanol và làm bay hơi phần lọc dưới áp suất giảm. Làm bay hơi phần còn lại từ *iso*-propanol (x2) và hoà tan trong *iso*-propanol (30mL). Thêm HCl-dioxan (4M, 50mL, 200mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lọc huyền phù thu được, rửa bánh lọc bằng ete và làm khô chất rắn trong chân không với sự có mặt của P₂O₅ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,65g, 62%).

¹H 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).

Tổng hợp hợp chất từ 1 đến 17

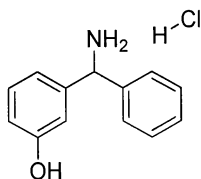
Ví dụ 1

2-(4-((((*R*)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-2-methylphenoxy)ethyl 4-(((3-((*S*)-phenyl((((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat (hợp chất 1)

**Bước 1; *N*-((3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)formamit**

Gia nhiệt 3-hydroxybenzophenon (25g, 126,1mmol) trong formamit (130mL, 3,3mmol) đến 180°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng một cách không đáng kể sau đó rót vào nước đá lạnh và khuấy trong 30 phút, lọc và rửa bằng nước. Khuấy chất rắn trong nước (60mL) và etanol (60mL) và gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ, sau đó làm mát. Lọc chất rắn và rửa bằng nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (33,94g, 118%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,39-7,28 (m, 5 H); 7,21-7,13 (m, 1 H); 6,79 (d, J = 7,78 Hz, 1 H); 6,73-6,68 (m, 2 H); 5,45 (s, 1 H).

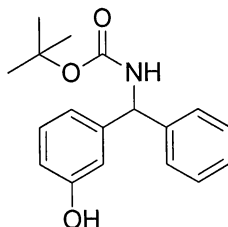
Bước 2; 3-(Amino(phenyl)methyl)phenol hydroclorua

Làm mát metanol (125mL) đến 0°C và thêm nhỏ giọt axetyl clorua (17,8mL)

vào để thu được 2M dung dịch metanol hydro clorua. Khuấy *N*-((3-hydroxyphenyl)-(phenyl)metyl)formamit ở 40°C trong 1,5 giờ bằng 2M metanol hydro clorua. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hoà tan lại phần còn lại trong metanol và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Lặp lại quy trình này ba lần để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (29,09g, 97,9%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,76 (s, 1 H); 9,07 (s, 3 H); 7,59-7,53 (m, 2 H); 7,51-7,37 (m, 3 H); 7,26 (t, J = 7,89 Hz, 1 H); 6,99 (d, J = 7,75 Hz, 1 H); 6,90 (t, J = 1,97 Hz, 1 H); 6,81 (dd, J = 8,10, 2,32 Hz, 1 H); 5,58 (d, J = 5,82 Hz, 1 H).

Bước 3; *tert*-Butyl ((3-hydroxyphenyl)(phenyl)metyl)carbamate

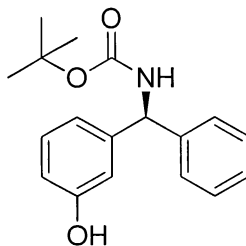


Làm mát 3-(Amino(phenyl)metyl)phenol hydroclorua (29,09g, 123,4mmol) trong diclometan (450mL) đến 0°C và thêm từ từ diisopropyletylamin (65,9mL, 370,2mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (59,2g, 271,5mmol). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi và tinh chế hợp chất qua nút silic oxit, tách rửa bằng từ 0 đến 20% etyl axetat trong *iso*-hexan để thu được dầu màu đen. Thêm kali cacbonat (51g, 370,2mmol) vào hỗn hợp này trong metanol (300mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc huyền phù và làm bay hơi phần lọc dưới áp suất giảm và hoà tan lại phần còn lại trong etyl axetat (370mL). Thêm silic oxit (73g) vào và khuấy huyền phù trong 30 phút, lọc và rửa bánh lọc bằng etyl axetat hơn nữa. Làm bay hơi phần lọc đến khô. Hoà tan phần còn lại dạng rắn màu đen trong etyl axetat (200mL), thêm than đá và gia nhiệt huyền phù ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Lọc huyền phù qua xelit và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hoà tan chất rắn màu đen trong diclometan và thêm *iso*-hexan vào tiếp theo, làm bay hơi dung môi (lặp lại ba lần) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (34,81g, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,16 (m, 6 H); 6,80 (d, J = 7,79 Hz, 1 H); 6,74-

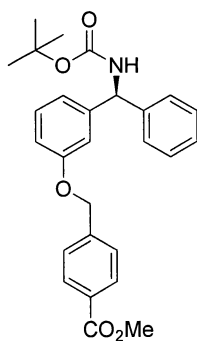
6,69 (m, 2 H); 5,83 (s, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 1,53-1,30 (s, 9 H).

Bước 4; (S)-*tert*-Butyl ((3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl)carbamate



Tinh chế hỗn hợp racemic từ bước 3 bằng SFC bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK® AD 20 μ M 250 x 110mm bằng cách sử dụng n-heptan/2-propanol / diethylamin (60/40/ 0,1) làm chất tách rửa với tốc độ dòng 570ml/phút ở 25°C. Từ 54,1g vật liệu thô thu được (S)-*tert*-butyl ((3-hydroxyphenyl) (phenyl)methyl)-carbamate (R_t = 8,5-8,6 phút, 23,9g, 99,2e.e.).

Bước 5; (S)-Methyl 4-(((3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino) (phenyl)methyl)phenoxy)methyl)benzoat

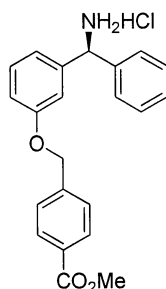


Khuấy hỗn hợp gồm (S)-*tert*-butyl ((3-hydroxyphenyl) (phenyl)methyl)-carbamate (3,20g, 10,7mmol), methyl 4-(bromomethyl)benzoate (2,70g, 11,8mmol) và kali cacbonat (2,20g, 16,1mmol) trong axetonitril (54mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và phân chia phần còn lại giữa etyl axetat và nước. Chiết pha nước bằng etyl axetat và gom phần chiết hữu cơ gom lại, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Kết tinh lại phần còn lại từ etyl axetat và *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (3,25g, 68%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2 H);

7,34-7,20 (m, 6 H); 6,90-6,81 (m, 3 H); 5,87 (s, 1 H); 5,13 (s, 1 H); 5,07 (s, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

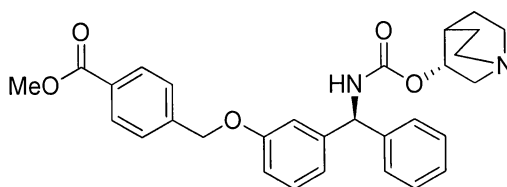
Bước 6; (S)-Metyl 4-((3-(amino(phenyl)metyl)phenoxy)metyl)benzoat hydroclorua



Thêm hydro clorua trong dioxan (4M, 9,0mL, 36mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-((3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(phenyl)metyl)phenoxy)metyl)benzoat (3,21g, 7,20mmol) trong metanol (36mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,65g, >95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,21 (s, 2 H); 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H); 7,49-7,34 (m, 5 H); 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,06 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1 H); 5,64 (s, 1 H); 5,28 (s, 2 H); 3,91 (s, 3 H).

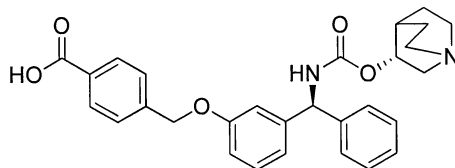
Bước 7; Metyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy) methyl)benzoat



Thêm từng phần (R)-quinuclidin-3-yl carbonochloridat (8,50g, 37,5mmol) vào dung dịch trong khi khuấy chứa (S)-metyl 4-((3-(amino(phenyl)metyl)phenoxy)metyl)-benzoat hydroclorua (12,0g, 31,3mmol) trong pyridin (100mL) ở 0°C. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 1 giờ và sau đó để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng ethyl axetat (x 3). Rửa

các phần chiết gom lại bằng nước muối, làm khô (natri sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên hộp KP-NH Biotage tách rửa bằng từ 0 đến 20% metanol trong etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,3g, 66%).

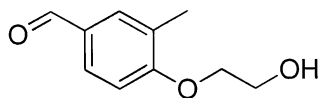
Bước 8; axit 4-((3-((S)-Phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl) amino)-metyl)phenoxy)metyl)benzoic



Thêm dung dịch nước chứa lithi hydroxit (2,0M, 9,0ml, 18,0mmol) vào dung dịch trong khi khuấy chứa metyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat (2,27g, 4,50mmol) trong THF (23mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch nước axit clohydric 4M. Sau đó, chiết hỗn hợp bằng 10% metanol etyl axetat (x2) và làm bay hơi phần chiết hữu cơ gom được dưới áp suất giảm. Sau đó, hoà tan phần còn lại trong etanol và làm bay hơi lại dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,85g, 84%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,41 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H); 7,99 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H); 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,42-7,26 (m, 6 H); 7,09 (s, 1 H); 7,02-6,91 (m, 2 H); 5,87 (d, $J = 9$ Hz, 1 H); 5,21 (s, 2 H); 4,76 (s, 1 H); 3,98-2,72 (m, 6 H); 2,12-1,54 (m, 5 H).

Bước 9; 4-(2-Hydroxyetoxy)-3-metylbenzaldehyt

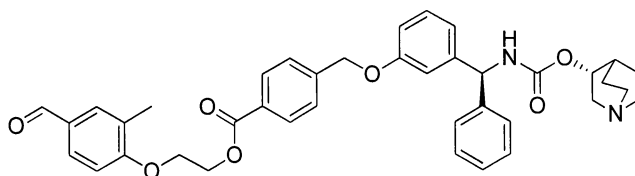


Thêm kali cacbonat (1,10g, 7,97mmol) vào dung dịch trong khi khuấy chứa 4-hydroxy-3-metyl-benzaldehyt (0,545g, 4,00mmol) trong DMF (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và sau đó thêm dung dịch chứa etylen cacbonat (0,705g, 8,00mmol) trong DMF (2mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp thu

được ở 80°C trong 90 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng ethyl axetat và nước. Loại bỏ pha hữu cơ, rửa bằng nước muối (x2), làm khô (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,677 g, 94%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,87 (s, 1 H); 7,72-7,70 (m, 2 H); 6,95-6,93 (m, 1 H); 4,20-4,18 (m, 2 H); 4,04-4,03 (m, 2 H); 2,29 (s, 3 H); 1,98 (s, 1 H).

Bước 10; 2-(4-Formyl-2-methylphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat



Thêm di-*iso*-propyletylamin (0,649mL, 1,79mmol) và HATU (0,679g, 1,79mmol) vào dung dịch trong khi khuấy chứa axit 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoic (0,778g, 1,49mmol) trong DMF (6mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Thêm dung dịch chứa 4-(2-hydroxyetoxy)-3-methylbenzaldehyt vào dung dịch thu được (0,670g, 3,72mmol) trong DMF (2mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng ethyl axetat rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat 10%, nước muối (x2), làm khô (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Nạp phần còn lại vào hộp SCX-2 và tách rửa bằng axetonitril (4 thể tích cột) và sau đó 10% trietylamin/axetonitril (4 thể tích cột).

Các phân đoạn 10% trietylamin/axetonitril được phân tích bằng TLC và các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Vật liệu được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 11; 2-(4-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)-2-methylphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)-benzoat (hợp chất 1)

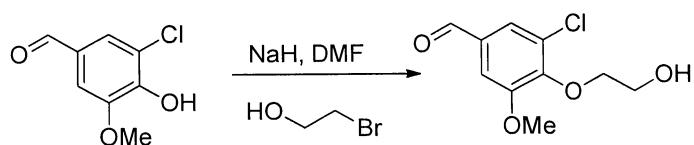
Thêm trietylamin (0,229mL, 1,65mmol) vào huyền phù chứa (R)-5-(2-amino-1-

hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on hydroclorua (0,211g, 0,83mmol) trong metanol (6mL). Khuấy hỗn hợp trong 10 phút và sau đó, thêm dung dịch chứa 2-(4-formyl-2-metylphenoxy)etyl 4-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)-amino)metyl)phenoxy)metyl)-benzoat (0,445g, 0,69mmol) trong metanol (2mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, thêm axit axetic (0,188mL, 3,28mmol) vào natri triaxetoxibohydrua (0,292g, 1,38mmol) và phản ứng được tiếp tục trong 18 giờ nữa. Làm ngừng phản ứng bằng nước và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hoà tan phần còn lại trong *iso*-butanol và rửa bằng nước. Làm bay hơi pha hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế vật liệu thô bằng HPLC điều chế pha ngược để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,065g, 11%).

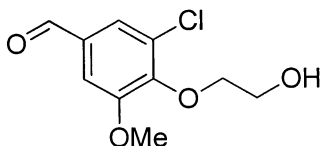
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,10 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H); 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,17-7,01 (m, 4 H); 6,98-6,85 (m, 4 H); 6,47 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Hz, 1 H); 4,60 (d, $J = 16,8$ Hz, 3 H); 4,31 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,81-2,52 (m, 6 H); 2,09 (s, 4 H); 1,92 (s, 1 H); 1,69-1,26 (m, 4 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cùng cách liên hợp rượu cần thiết được điều chế ở bước 9 với axit từ bước 8 và sử dụng sản phẩm ở bước tiếp theo.

Phương pháp khác để tạo ra rượu cần thiết được lưu ý bởi việc tổng hợp 3-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxibenzaldehyt.



Điều chế 3-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxibenzaldehyt

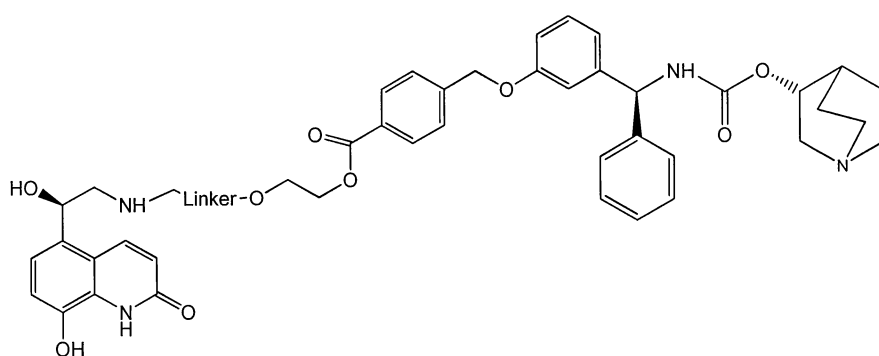


Thêm dung dịch chứa 5-clovanillin (0,746g, 4,00mmol) trong DMF (2mL) vào huyền phù chứa natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,24g, 6,00mmol)

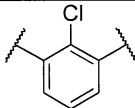
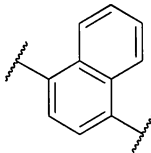
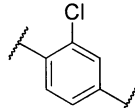
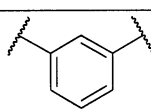
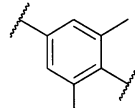
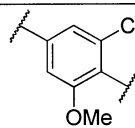
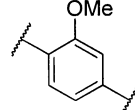
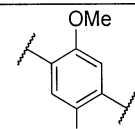
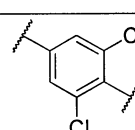
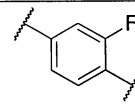
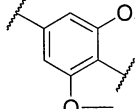
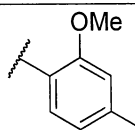
trong DMF (8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và thêm 2-bromoethanol (0,42mL, 5,93mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 90 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat và rửa bằng nước, nước muối (x2), làm khô (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 50% ethyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,413g, 48%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,87 (s, 1 H); 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H); 7,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H); 4,29-4,27 (m, 2 H); 3,96 (s, 3 H); 3,90-3,85 (m, 2 H); 2,77 (t, d, $J = 6,4$ Hz, 1 H).

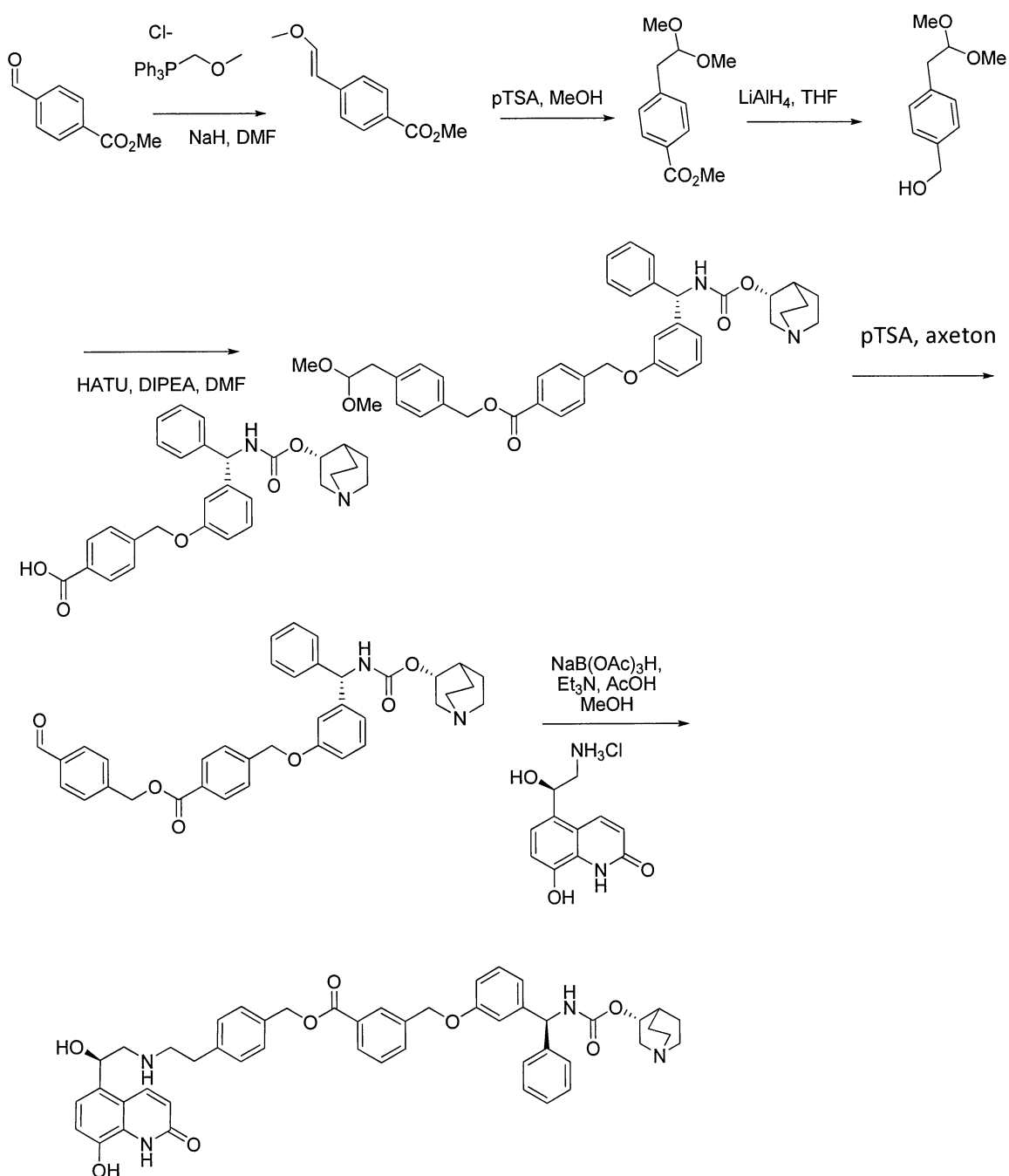
Các hợp chất sau đây được điều chế theo cùng cách liên hợp rượu cần thiết được điều chế ở bước 9 với axit từ bước 8 và sử dụng sản phẩm trong các bước tiếp theo.



Hợp chất số	Cầu liên kết
2	
3	
4	
5	

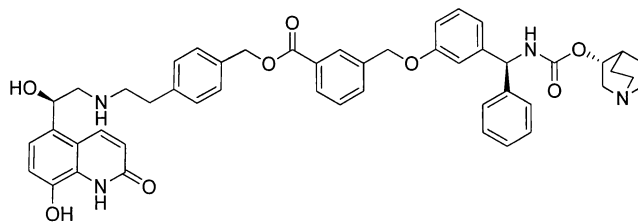
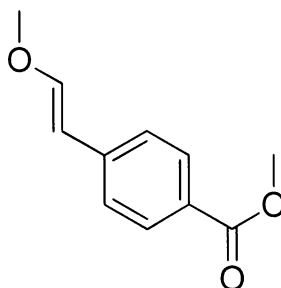
6	 <chem>OCC1=CC=C(Cl)C=C1CO</chem>
7	 <chem>OCC1=CC=C2C(=C1)C=CC(=C2)CO</chem>
8	 <chem>OCC1=CC=C(Cl)C=C1CO</chem>
9	 <chem>OCC1=CC=C(CO)C=C1</chem>
10	 <chem>OCC1=CC=C(CO)C(CO)=C1</chem>
11	 <chem>COc1cc(Cl)ccc1CO</chem>
12	 <chem>COc1ccccc1CO</chem>
13	 <chem>COc1cc(Br)ccc1CO</chem>
14	 <chem>OCC1=CC=C(Cl)C(Cl)=C1</chem>
15	 <chem>OCC1=CC=C(F)C=C1CO</chem>
16	 <chem>COc1cc(OC)ccc1CO</chem>
17	 <chem>COc1cc(Cl)ccc1CO</chem>

Tổng hợp các hợp chất từ 18 đến 21



Ví dụ 2

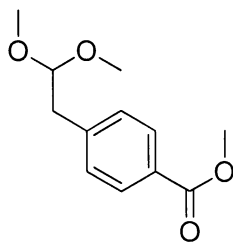
4-(2-(((*R*)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)ethyl)benzyl 3-(((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)

amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat (hợp chất 18)**Bước 1; Metyl 4-(2-metoxivinyl)benzoat**

Thêm nhỏ giọt natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,88g, 22,0mmol) vào huyền phù được làm mát bằng nước đá chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (6,48g, 20,0mmol) trong THF (40mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 10 phút tiếp theo, 50 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm dung dịch chứa metyl 4-formyl benzoat (1,16g, 10,0mmol) trong THF (10mL) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà và chiết bằng DCM. Rót pha hữu cơ qua thủy tinh kỵ nước và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 10% etyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,36g, 71%).

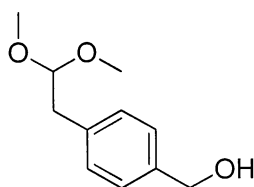
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): hỗn hợp chất đồng phân: δ 7,98-7,90 (m, 2 H); 7,63-7,59 (m, 1 H); 7,29-7,25 (m, 1 H); 7,17 (d, $J = 13,0$ Hz, 0,5 H); 6,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,5 H); 5,82 (d, $J = 13,0$ Hz, 0,5 H); 5,31-5,25 (m, 0,5 H); 3,90 (s, 3 H); 3,83 (s, 1,5 H); 3,72 (s, 1,5 H).

Bước 2; Metyl 4-(2,2-dimetoxietyl)benzoat



Thêm monohidrat của axit *para*-toluensulfonic (pTSA) (0,135g, 0,71mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-(2-metoxystyryl)benzoat (1,36g, 7,08mmol) trong metanol (30mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Phân chia phần còn lại giữa DCM và dung dịch nước kali cacbonat 10%. Rót pha hữu cơ qua thủy tinh kỵ nước và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

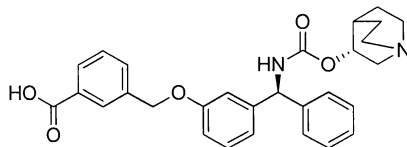
Bước 3; (4-(2,2-Dimethoxyethyl)phenyl)methanol



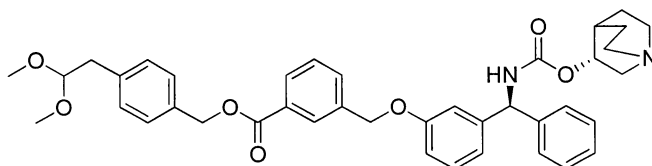
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa lithi nhôm hydrua (2,0M trong THF, 3,50mL, 7,00mmol) vào dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa methyl 4-(2,2-dimethoxyethyl)benzoat (giả định 7,08mmol) trong THF (30mL). Cho hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiếp theo, xử lý hỗn hợp bằng nước (0,266mL), dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,266mL) và nước (3 x 0,266mL). Pha loãng hỗn hợp bằng ethyl axetat và thêm magie sulfat vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó lọc qua xelit. Rửa bánh lọc bằng ethyl axetat hơn nữa và gom phần lọc. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 30% ethyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,854g, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,30 (m, 2 H); 7,26-7,23 (m, 2 H); 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H); 4,55-4,52 (m, 1 H); 3,34 (s, 6 H); 2,92 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H); 1,28 -1,24 (m, 1 H).

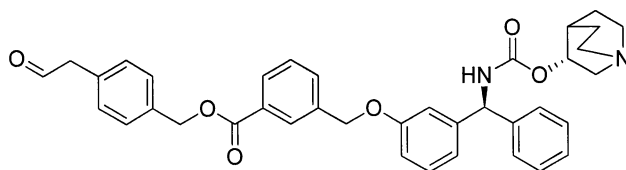
Bước 4; axit 3-((3-((*S*)-Phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-

metyl)phenoxy)metyl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 bước từ 5 đến 8 với methyl 3-(bromometyl)benzoat thay thế cho methyl 4-(bromometyl)benzoat ở bước 5.

Bước 5; 4-(2,2-Dimetoxyetyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 bước 10 với (4-(2,2-dimethoxyetyl)phenyl)metanol và axit 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoic lần lượt thay thế cho 4-(2-hydroxyetoxy)-3-metylbenzaldehyt và methyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)-metyl)benzoat hydroclorua.

Bước 6; 4-(2-Oxoetyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat

Thêm monohidrat của axit *para*-toluensulfonic (0,086g, 0,45mmol) vào dung dịch trong khi khuấy chứa 4-(2,2-dimethoxyetyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)-benzoat (0,100g, 0,15mmol) trong axeton (5mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng natri hydro cacbonat bão hoà và chiết bằng etyl axetat. Làm khô phần chiết hữu cơ gom được (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung

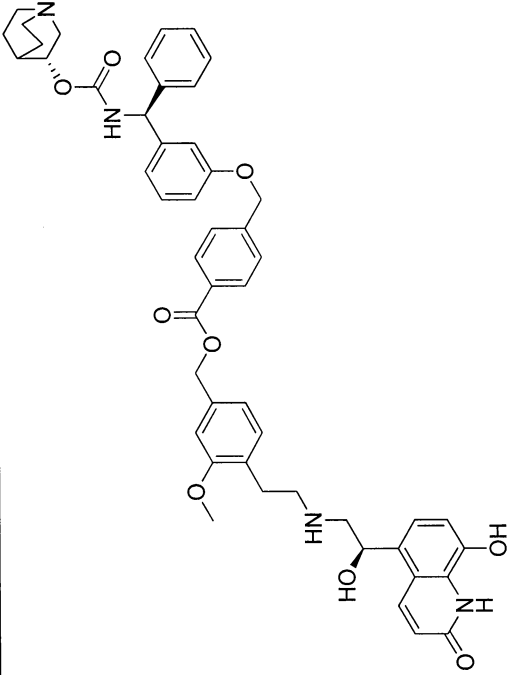
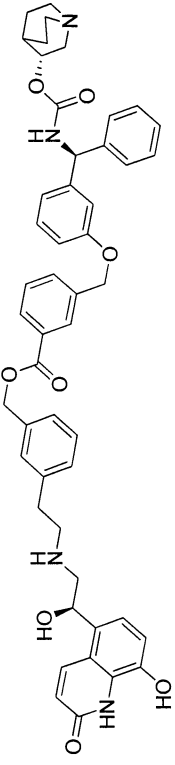
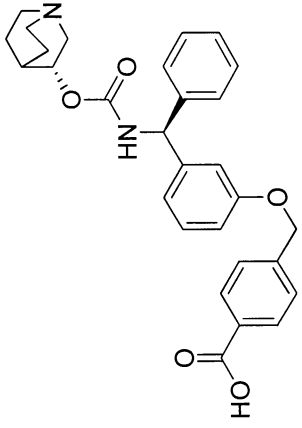
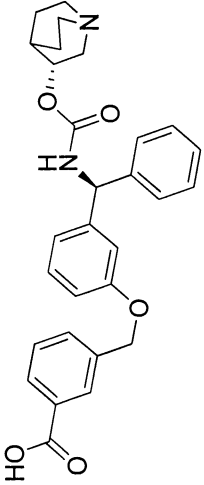
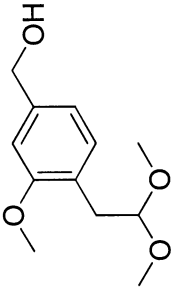
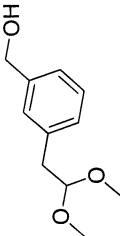
môi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7; 4-(2-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)ethyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat (hợp chất 18)

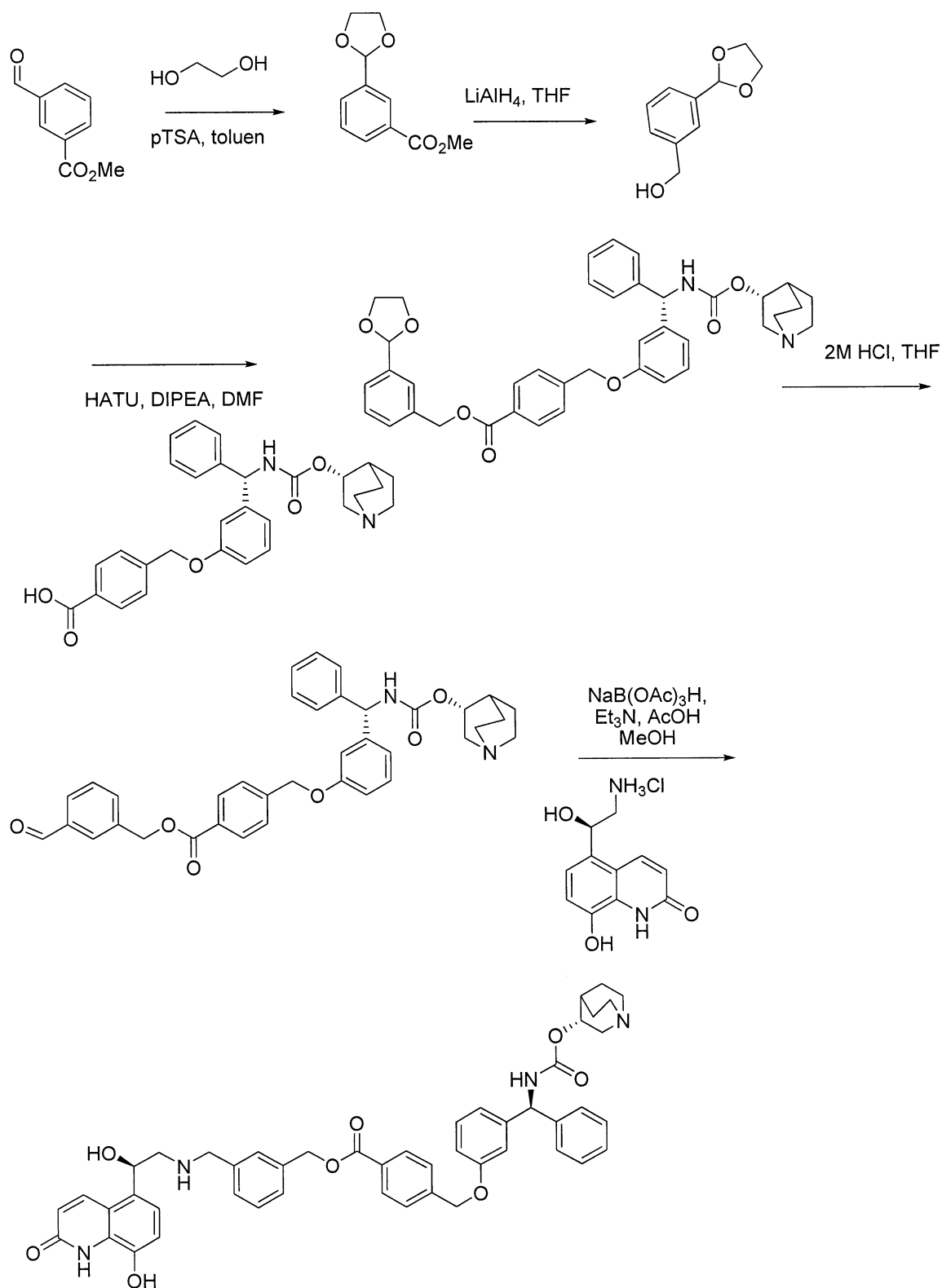
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 bước 11 với 4-(2-oxoethyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat thay thế cho 2-(4-formyl-2-methylphenoxy)-ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28-8,19 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,58-7,52 (m, 1 H); 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 7 H); 7,10-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,33 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,10 (s, 1 H); 2,86-2,65 (m, 8 H); 2,50 (m, 4 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,46 (t, J = 49,4 Hz, 3 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 2 bằng cách liên hợp rượu cần thiết (được điều chế như được mô tả trong ví dụ 2 các bước từ 1 đến 3) với axit cần thiết như được mô tả trong ví dụ 2 bước 5 và sản phẩm tiếp theo được sử dụng trong ví dụ 2 bước 6 và 7.

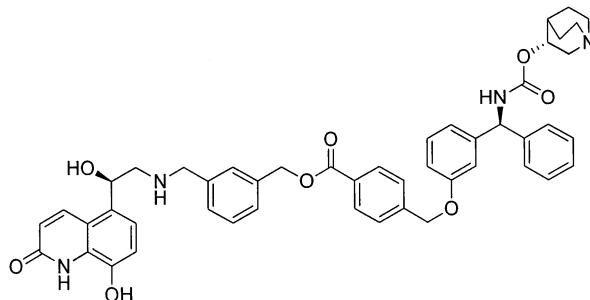
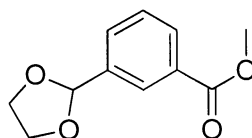
	
	
	
20	21

Tổng hợp các hợp chất từ 22 đến 31



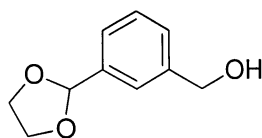
Ví dụ 3

3-((((*R*)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)benzyl 4-((3-((*S*)-phenyl((((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat (hợp chất 22)

**Bước 1; Metyl 3-(1,3-dioxolan-2-yl)benzoat**

Cho hồi lưu hỗn hợp gồm metyl 3-formylbenzoat (2,5g, 15,2mmol), etylen glycol (4,2mL, 75mmol) và monohidrat của axit *para*-toluensulfonic (0,29g, 1,52mmol) trong toluen (60mL) trong các điều kiện Dean và Stark trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và tiếp theo, rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô pha hữu cơ (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,09g, 98%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05-7,95 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,61-7,52 (m, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 4,11-3,94 (m, 4 H), 3,87 (s, 2 H).

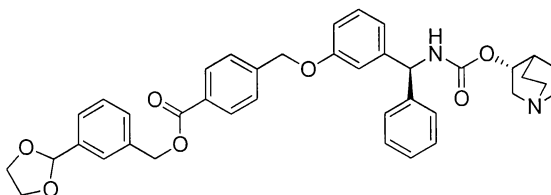
Bước 2; (3-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 2 bước 3 với metyl 3-(1,3-dioxolan-2-yl)benzoat thay thế cho metyl 4-(2,2-

dimetoxymethyl)benzoat.

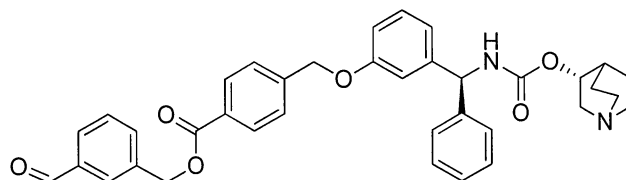
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (s, 1 H), 7,37-7,27 (m, 3 H), 5,77-5,68 (m, 1 H), 5,21 (t, 1 H), 4,53-4,46 (m, 2 H), 4,09-3,90 (m, 4 H).

Bước 3; 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)benzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 bước 10 với (3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)metanol thay thế cho 4-(2-hydroxy-etoxy)-3-methylbenzaldehyt.

Bước 4; 3-Formylbenzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)methyl) phenoxy)methyl)benzoat



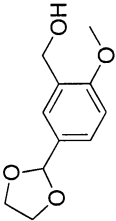
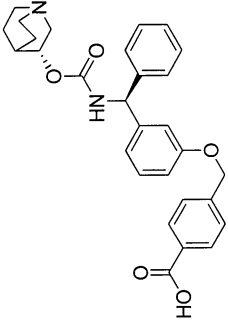
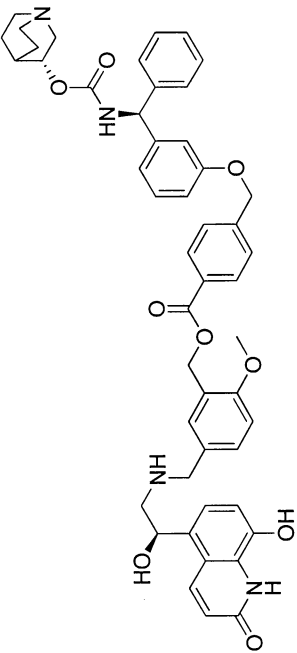
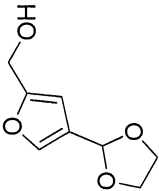
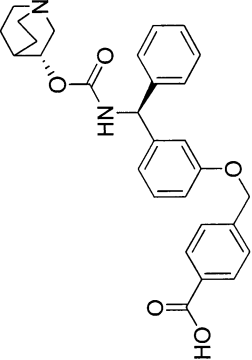
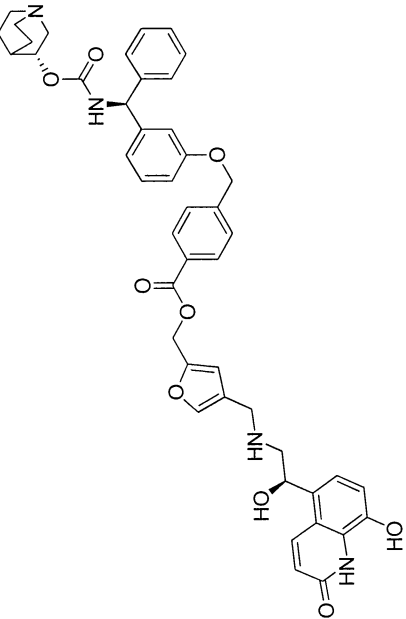
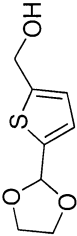
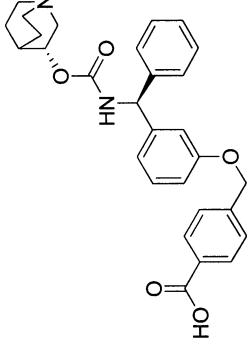
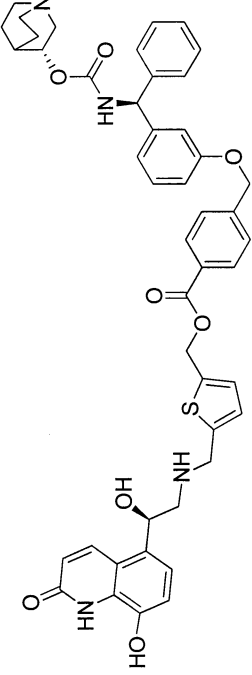
Thêm dung dịch nước axit clohydric 2M (8mL) vào dung dịch trong khi khuấy chứa 3-(1,3-dioxolan-2-yl)benzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy) carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat (0,32g, 0,57mmol) trong THF (8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và tiếp theo, rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà và nước muối. Làm khô phần chiết hữu cơ (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5; 3-(((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)benzyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat (hợp chất 22)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 bước 11 với 3-formylbenzyl 4-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methylbenzoat thay thế cho 2-(4-formyl-2-methylphenoxy)ethyl 4-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)-methyl)phenoxy) methylbenzoat.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,48 (s, 1 H); 7,41-7,22 (m, 9 H); 7,13-7,07 (m, 2 H); 7,01-6,90 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 5,39 (s, 2 H); 5,23 (s, 2 H); 5,12 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 3,85 (s, 2 H); 3,17 (d, J = 14,5 Hz, 1 H); 2,83-2,67 (m, 7 H); 1,96 (m, 2 H); 1,66 (s, 1 H); 1,53 (s, 1 H); 1,39 (s, 1 H).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 3 bằng cách liên hợp rượu cần thiết (được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3 Bước từ 1 đến 2) với axit cần thiết như được mô tả trong ví dụ 3 Bước 3 và sản phẩm tiếp theo được sử dụng trong ví dụ 3 Bước 4 và 5.

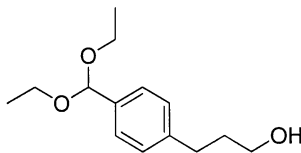
26			
27			
28			

(tiếp)

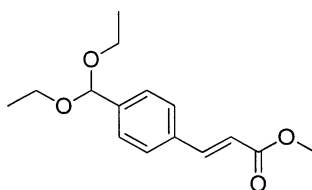
Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự với ví dụ **3** bằng cách liên hợp rượu cần thiết (như được mô tả dưới đây) với axit cần thiết như được mô tả trong ví dụ 3 Bước 3 và sản phẩm tiếp theo được sử dụng trong ví dụ 3 Bước 4 và 5.

Tổng hợp rượu cần thiết được mô tả chi tiết dưới đây;

Tổng hợp rượu cần thiết đối với hợp chất số 32; 3-(4-(diethoxymethyl)-phenyl)propan-1-ol



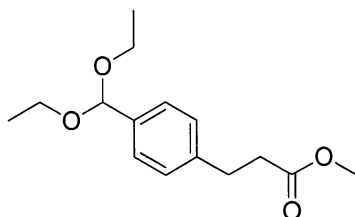
Bước 1; (E)-Metyl 3-(4-(diethoxymethyl)phenyl)acrylat



Gia nhiệt dung dịch chứa 4-(diethoxy)benzaldehyt (2,08g, 10,0mmol) và metyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (3,68g, 11,0mmol) trong toluen (30mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Sắc ký cột nhanh phần còn lại tách rửa bằng từ 0 đến 15% etyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,41g, 91%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,54-7,48 (m, 4 H); 6,46 (d, J = 16 Hz, 1H); 5,51 (s, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,65-3,50 (m, 4 H); 1,28-1,22 (m, 6 H).

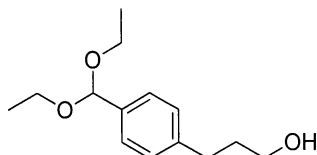
Bước 2; Metyl 3-(4-(diethoxymethyl)phenyl)propanoat



Thêm 1-metyl-1,4-xyclohexadien (10,0mL, 89mmol) vào huyền phù chứa (E)-metyl 3-(4-(diethoxymethyl)phenyl)acrylat (2,41g, 9,13mmol) và 10% paladi trên cacbon (2,4g) trong etanol (40mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bánh lọc bằng etanol. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,15g, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (m, 2 H); 7,20-7,18 (m, 2 H); 5,46 (s, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,70-3,48 (m, 4 H); 2,97-2,92 (m, 2 H); 2,69-2,60 (m, 2 H); 1,26-1,23 (m, 6 H).

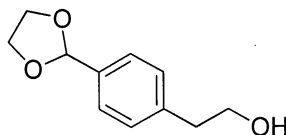
Bước 3; 3-(4-(Dietoxymetyl)phenyl)propan-1-ol



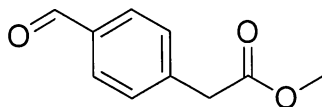
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 2 Bước 3 với methyl 4-(2,2-dimethoxyethyl)benzoat thay thế cho methyl 4-(2,2-dimethoxyethyl)benzoat.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,20-7,18 (m, 2 H); 5,47 (s, 1 H); 3,69-3,49 (m, 6 H); 2,73-2,69 (m, 2 H); 1,90-1,85 (m, 2 H); 1,28-1,24 (m, 6 H).

Tổng hợp rượu yêu cầu đối với hợp chất 33; 2-(4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)ethanol



Bước 1; Metyl 2-(4-formylphenyl)axetat

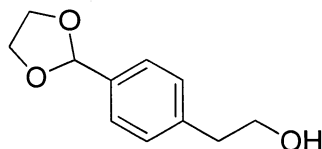


Thêm axetyl clorua (5mL) vào dung dịch nước đá lạnh chứa axit 4-(hydroxymetyl)phenylaxetic (5,78g, 34,8mmol) trong metanol (200mL). Cho hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy ở nhiệt độ này trong 42 giờ. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và hoà tan phần còn lại trong DCM (100mL). Thêm mangan dioxit (29,47g, 339mmol) vào và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lọc huyền phù qua xelit và rửa bánh lọc bằng DCM. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 25% etyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(1,72g, 28%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,0 (s, 1 H); 7,87-7,83 (m, 2 H); 7,46 (d, J = 8 Hz, 2 H); 3,69-3,65 (m, 5 H).

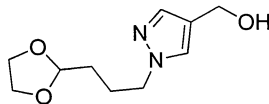
Bước 2; 2-(4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)etanol



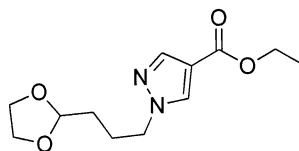
Hoà tan metyl 2-(4-formylphenyl)axetat (1,72g, 9,66mmol) trong etylen glycol (2,3mL) và trietyl orthoformat (1,8mL). Thêm tetrabutylamoni tribromua (0,048g) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm tiếp tetrabutylamoni tribromua (0,434g) vào và khuấy phản ứng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô pha hữu cơ (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 15% etyl axetat trong *iso*-hexan để thu được metyl 2-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)axetat tạp chất (0,84g). Hoà tan vật liệu này trong THF (15mL) và làm mát đến -78°C . Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa lithi nhôm hydrua (1,0M trong THF, 6,00mL, 6,00mmol) vào. Cho hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Tiếp theo, xử lý hỗn hợp bằng nước (0,228mL), dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,228mL) và nước (3 x 0,228mL). Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và thêm magie sulfat vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó lọc qua xelit. Rửa bánh lọc bằng etyl axetat và gom phần lọc. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 40% etyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,315g, 17%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,44-7,42 (m, 2 H); 7,26-7,24 (m, 2 H); 5,80 (s, 1 H); 4,17-4,00 (m, 4 H); 3,88-3,83 (m, 2 H); 2,89-2,87 (m, 2 H); 1,39-1,34 (m, 1 H).

Tổng hợp rượu yêu cầu đối với hợp chất số 34; (1-(3-(1,3-Dioxolan-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol



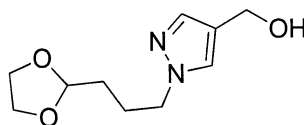
Bước 1; Ethyl 1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat



Thêm natri hydrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,68g, 17,1mmol) vào dung dịch trong khi khuấy được làm mát bằng nước đá chứa ethyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (2,0g, 14,3mmol) trong DMF (10mL). Cho hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và thêm 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolan (2,84g, 15,7mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 16 giờ. Phân chia phản ứng giữa ethyl axetat và nước muối. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 100% ethyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,14g, 59%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, $J = 4,3$ Hz, 2 H); 4,92-4,83 (m, 1 H); 4,33-4,25 (m, 4 H); 4,03-3,80 (m, 4 H); 2,29-2,22 (m, 2 H); 1,39-1,31 (m, 3 H).

Bước 2; (1-(3-(1,3-Dioxolan-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)methanol

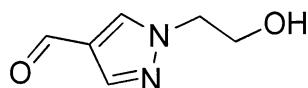


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như ví dụ 2 Bước 2 với ethyl 1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)propyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat thay thế cho methyl 4-(2-metoxivinyl)benzoat.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1 H); 7,60-7,44 (m, 1 H); 4,94-4,84 (m, 1 H); 4,61-4,48 (m, 4 H); 4,06-3,82 (m, 4 H); 2,31-2,21 (m, 2 H); 1,70-1,64 (m, 1 H).

Tổng hợp rượu yêu cầu đối với hợp chất số 35; 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-pyrazol-

4-carbaldehyt

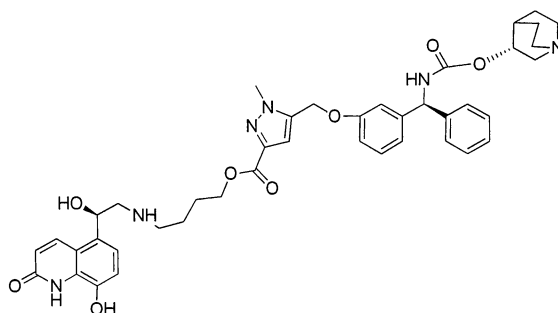


1*H*-Pyrazol-4-carboxaldehyt (0,50g, 5,21mmol), 2-bromoetanol (1,30g, 10,41mmol) và kali cacbonat (0,79g, 5,73mmol) được tổ hợp với axetonitril (5mL) trong lọ vi sóng. Gia nhiệt lọ vi sóng này ở 150°C trong vi sóng trong 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột nhanh tách rửa bằng từ 0 đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,50g, 69%).

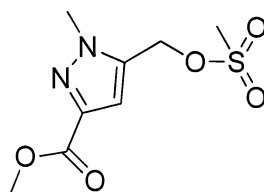
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,86 (s, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 7,99 (s, 1 H); 4,33-4,25 (m, 2 H); 4,05 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

Ví dụ 4

4-(((*R*)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl 1-metyl-5-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)-phenoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (hợp chất 36)



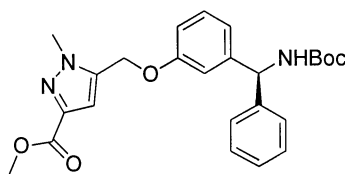
Bước 1; Metyl 1-metyl-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxylat



Thêm metansulfonyl clorua (0,41mL, 5,26mmol) vào dung dịch được làm mát bằng nước đá chứa metyl 5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (0,60g,

3,51mmol) và triethylamin (1,22mL, 8,77mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 15 phút và loại bỏ chất làm mát. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô pha hữu cơ (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

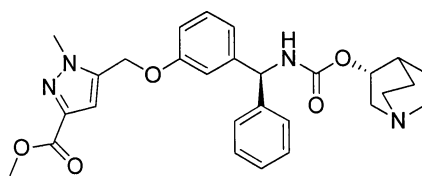
Bước 2; (S)-Metyl 5-((3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino) (phenyl)metyl)-phenoxy)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 Bước 5 với metyl 1-metyl-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat thay thế cho metyl 4-(bromometyl)benzoat.

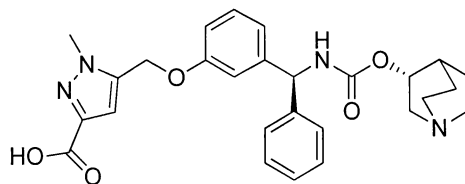
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,21 (m, 7 H); 6,92 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 6,87-6,81 (m, 3 H); 5,88 (s, 1 H); 5,25-4,98 (m, 1 H); 5,00 (s, 2 H); 4,05-3,91 (m, 3 H); 3,92 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

Bước 3; Metyl 1-metyl-5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)metyl) phenoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

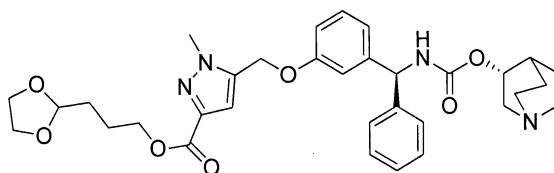


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 Bước 6 với (S)-metyl 5-((3-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)(phenyl)metyl)phenoxy)-metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat thay thế cho metyl 4-((3-(((*tert*-butoxycarbonyl)-amino)(phenyl)metyl)phenoxy)metyl)benzoat và sản phẩm từ bước này được sử dụng trong ví dụ 1 Bước 7.

Bước 4; axit 1-Metyl-5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-

amino)methyl)phenoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 Bước 8 với methyl 1-methyl-5-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl) amino)-methyl)phenoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxylat thay thế cho 4-((3-(phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl) benzoat.

Bước 5; 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)propyl 1-methyl-5-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 Bước 10 với axit 1-methyl-5-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)-phenoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxylic và 3-(1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-ol lần lượt thay thế cho axit 4-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoic và 4-(2-hydroxyetoxy)-3-metyl-benzaldehyt.

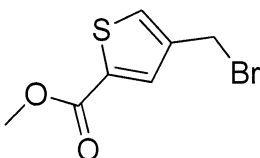
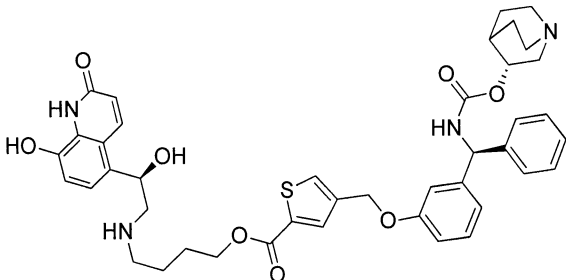
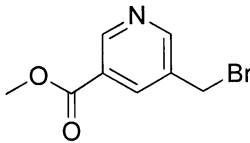
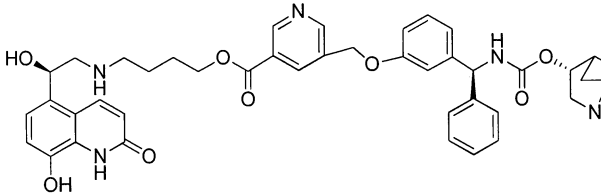
Bước 6; 4-(((*R*)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl 1-methyl-5-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (hợp chất 36)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 2 Bước 6 và Bước 7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,18 (d, *J* = 9,93 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,13-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,90 (m, 3 H); 6,88 (s, 1 H); 6,51 (d, *J* = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H); 5,32-5,03 (m, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 4,26-4,19 (m, 2 H); 4,10-3,66 (m, 3 H); 3,20-3,08 (m, 1 H); 2,93-2,54 (m, 9 H); 2,06-1,28 (m, 8

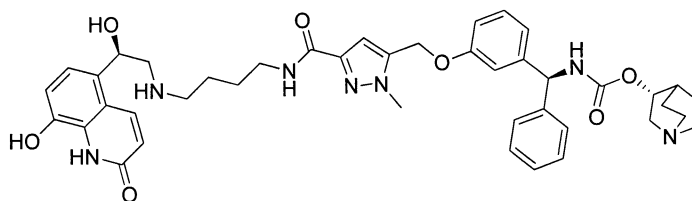
H).

Các hợp chất sau đây được điều chế như được mô tả trong ví dụ 4 với chất alkyl hoá thích hợp ở Bước 1 (metyl 1-metyl-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat trong trường hợp về hợp chất 36) được sử dụng ở Bước 2 và sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo, trong ví dụ 4.

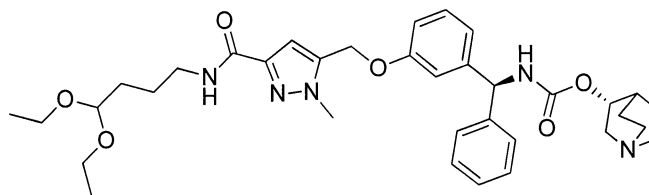
Hợp chất số	Chất alkyl hoá thích hợp	Cấu trúc
37		
38		

Ví dụ 5

(R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-(3-((3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)metyl)carbamate (hợp chất 39)

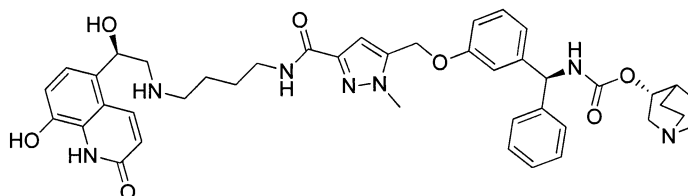


Bước 1; (R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-(3-((3-((4,4-dietoxybutyl)carbamoyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)metyl)carbamate



Thêm triethylamin (0,2mL, 1,53mmol), 4-aminobutyraldehyt dietyl axetal (0,20mL, 1,22mmol), EDCI (0,18g, 0,91mmol) và 2-hydroxypyridin-N-oxit (0,09g, 0,91mmol) vào dung dịch trong khi khuấy chứa axit 1-metyl-5-((3-((*S*)-phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)phenoxy)metyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxylic (0,30g, 0,61mmol) trong DMF (6mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 90 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hoà, nước muối, làm khô (magie sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được vật liệu đích thô (0,22g, 57%) mà được sử dụng một cách trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2; (*R*)-Quinuclidin-3-yl ((*S*)-(3-((3-((4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metoxy)phenyl)(phenyl)metyl)carbamate (hợp chất 39)



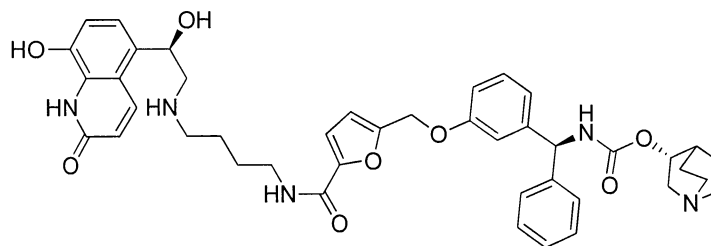
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 2 Bước 6 và Bước 7.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,30 (br s, 1 H); 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,21-8,10 (m, 2 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,15-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,91 (m, 2 H); 6,75 (s, 1 H); 6,53 (d, *J* = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, *J* = 8,57 Hz, 1 H); 5,31-5,10 (m, 3 H); 4,61 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,31-2,97 (m, 3 H); 2,95-2,56 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,82 (s, 1 H); 1,73-1,16 (m, 9 H).

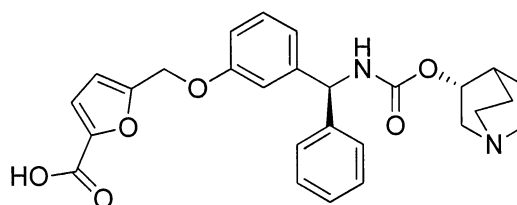
Ví dụ 6

(*R*)-Quinuclidin-3-yl ((*S*)-(3-((5-((4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-

dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)furan-2-yl)methoxy)phenyl)-(phenyl)methyl)carbamate (hợp chất 40)

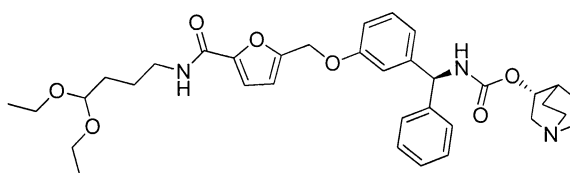


Bước 1; axit 5-((3-((S)-Phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)furan-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 4 Bước 2 với methyl 5-(bromomethyl)furan-2-carboxylat thay thế cho methyl 1-methyl-5-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat tiếp theo, phương pháp của ví dụ 4 Bước 3. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2; (R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-3-((5-((4,4-dietoxybutyl)carbamoyl)furan-2-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)methyl)-carbamate



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 5 Bước 1 với axit 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)-methyl)furan-2-carboxylic thay thế cho axit 1-methyl-5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic. Sản phẩm thô của phản ứng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

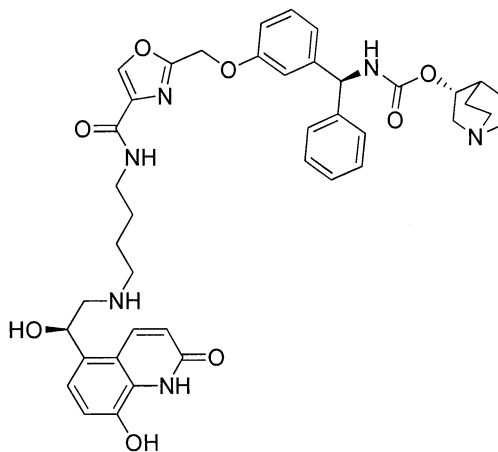
Bước 3; (*R*)-Quinuclidin-3-yl ((*S*)-(3-((5-((4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)furan-2-yl)metoxy)phenyl)(phenyl)methyl)carbamate (hợp chất 40)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 5 Bước 2.

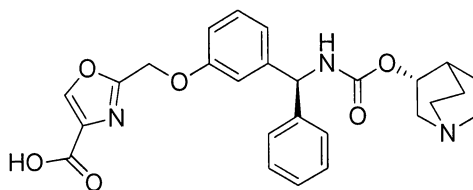
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,38 (br s, 1 H); 8,46-8,39 (m, 1 H); 8,33-8,21 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,11 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,05 (t, J = 3,66 Hz, 2 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,69 (d, J = 3,44 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,95 Hz, 1 H); 5,20 (dd, J = 8,44, 4,14 Hz, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 3,28-3,01 (m, 3 H); 2,88 (d, J = 8,88 Hz, 2 H); 2,79 (s, 6 H); 1,93 (s, 1 H); 1,88-1,73 (m, 1 H); 1,74-1,15 (m, 7 H).

Ví dụ 7

(*R*)-Quinuclidin-3-yl ((*S*)-(3-((4-((4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)oxazol-2-yl)metoxy)phenyl)-(phenyl)methyl)carbamate (hợp chất 41)

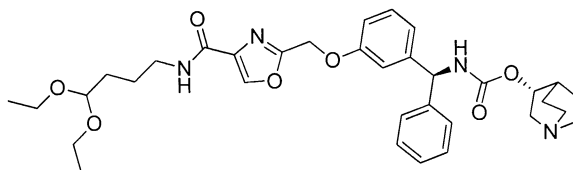


Bước 1; axit 2-((3-((*S*)-Phenyl(((*R*)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)oxazol-4-carboxylic



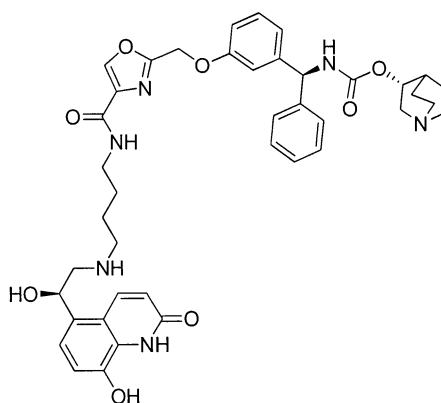
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 4 **Bước 2** với methyl 2-(clometyl)-1,3-oxazol-4-carboxylat thay thế cho methyl 1-metyl-5-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat theo phương pháp của ví dụ 4 **Bước 3**. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2; (R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-(3-((4-((4,4-dietoxybutyl)-carbamoyl)oxazol-2-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)metyl)-carbamate



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 5 **Bước 1** với axit 2-((3-((S)-Phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)metyl)-phenoxy)metyl)oxazol-4-carboxylic thay thế cho axit 1-metyl-5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)metyl)phenoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic. Sản phẩm thô của phản ứng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3; (R)-Quinuclidin-3-yl ((S)-(3-((4-((4-((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl)carbamoyl)oxazol-2-yl)methoxy)-phenyl)(phenyl)metyl)carbamate



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 5 **Bước 2**.

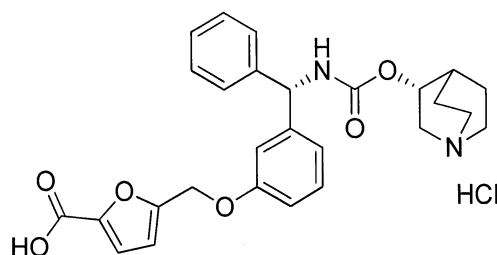
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,31 (br s, 1 H); 8,61 (s, 1 H); 8,37 (t, J = 6,01

Hz, 1 H); 8,37-8,17 (m, 2 H); 8,17 (d, $J = 9,92$ Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,10 (d, $J = 8,15$ Hz, 1 H); 7,05-6,86 (m, 4 H); 6,53 (d, $J = 9,86$ Hz, 1 H); 5,83 (d, $J = 8,65$ Hz, 1 H); 5,25-5,14 (m, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 3,23 (d, $J = 6,27$ Hz, 2 H); 3,21-3,06 (m, 1 H); 2,86-2,52 (m, 8 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,71-1,16 (m, 8 H).

Ví dụ 8

(R)-3-((S)-3-((5-((4-((R)-2-Hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)butoxy)carbonyl)furan-2-yl)methoxy)phenyl)(phenyl)methyl-carbamoyloxy)-1-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan clorua hydroclorua (hợp chất 42)

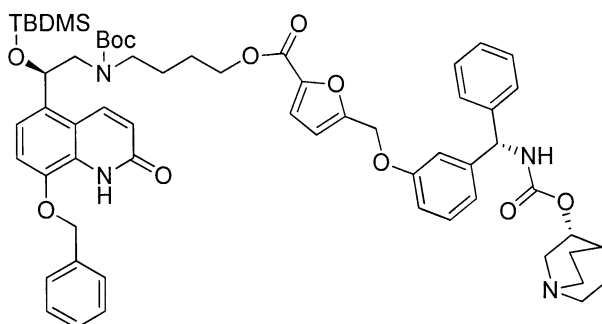
Bước 1: hydroclorua của axit 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)methyl)phenoxy)methyl)furan-2-carboxylic



Axit 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)-methyl)-phenoxy)methyl)furan-2-carboxylic được điều chế như được mô tả trong ví dụ 6 Bước 1 còn được tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược tách rửa bằng gradient dung môi rửa giải A: nước/ACN 95/5 + 0,1% HCOOH và dung môi rửa giải B: ACN/nước 95/5 + 0,1% HCOOH. Format (1:1) (8,36g, 16,12mmol) của axit 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)methyl)phenoxy)methyl)furan-2-carboxylic được phân tán trong dioxan (50mL) và sau đó thêm dung dịch HCl 4M trong dioxan (16,12mL, 64,5mmol) vào ở 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút cho đến khi phân hủy hoàn toàn. Nhỏ giọt dung dịch được kể đến trên đây trong 500mL Et₂O trong điều kiện khuấy mạnh để thu được chất kết tủa màu trắng mà được gom bằng cách lọc. Sau khi làm khô trong chân không, tách hydroclorua của axit 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)methyl)phenoxy)methyl)-furan-2-carboxylic (8,2g, 15,98mmol, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,90 - 13,34 (bs, 1 H), 10,10 (bs, 1 H), 8,43 (d, $J=9,26$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,42 (m, 7 H), 7,04 (m, 1 H), 6,86 - 7,00 (m, 2 H), 6,72 (d, $J=3,53$ Hz, 1 H), 5,83 (d, $J=9,26$ Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,61 - 4,95 (m, 1 H), 3,57 - 3,75 (m, 1 H), 2,95 - 3,27 (m, 5 H), 2,22 (m, 1 H), 1,65 - 2,10 (m, 4 H)

Bước 2: 4-(((R)-2-(8-(Benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)etyl)(tert-butoxycarbonyl)amino)butyl 5-((3-((S)-phenyl-(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)methyl)phenoxy)-methyl)furan-2-carboxylat

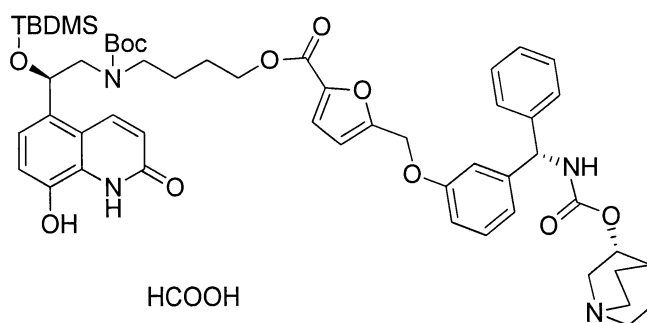


Hoà tan hydroclorua của axit 5-((3-((S)-Phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonylamino)methyl)-phenoxy)methyl)furan-2-carboxylic (3,09g, 6,03mmol) và (R)-tert-butyl 2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)etyl(4-hydroxybutyl)carbammat (xem điều chế (R)-5-(2-amino-1-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on hydroclorua, Bước 3) (3g, 5,03mmol) trong 15mL DMF, sau đó thêm EDC (1,445g, 7,54mmol) vào và làm mát hỗn hợp đến 0°C . Thêm nhỏ giọt DMAP (0,307g, 2,51mmol) được hoà tan trong 7mL DMF ở 0°C và khuấy hỗn hợp 5 phút ở 0°C , 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ và sau đó để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó phân chia phản ứng giữa AcOEt (300mL) và nước muối (600mL). Rửa lớp hữu cơ hai lần bằng 1:1 hỗn hợp nước/nước muối (2x300mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (300mL), làm khô qua Na_2SO_4 và làm bay hơi để thu được bột màu trắng. Nghiền bột trong 300mL 95/5 Hexan/AcOEt trong 3 giờ và gom chất kết tủa bằng cách lọc. Hỗn hợp thứ hai thu được bằng cách lọc với hexan của dịch nước cái. 4-(((R)-2-(8-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)etyl) (tert-butoxycarbonyl)amino)-butyl 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)methyl)phenoxy)-methyl)furan-2-

carboxylat (4,3g từ hỗn hợp gom lại, 4,07mmol, hiệu suất 81%) thu được ở dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,64 (bs, 1 H), 8,32 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J=7,50$ Hz, 2 H), 7,12 - 7,44 (m, 11 H), 6,85 - 7,08 (m, 3 H), 6,73 (d, $J=2,65$ Hz, 1 H), 6,47 - 6,64 (m, 1 H), 5,82 (d, $J=8,82$ Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,65 - 4,78 (m, 1 H), 4,21 (t, 2 H), 2,73 - 3,27 (m, 10 H), 1,46 - 2,18 (m, 9 H), 1,37 (s, 9 H), 0,81 (s, 9 H), -0,01 (s, 3 H), -0,20 (s, 3 H)

Bước 3: 4-(((R)-2-(8-(Benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)etyl) (tert-butoxycarbonyl)amino)butyl 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)metyl)phenoxy)metyl)furan-2-carboxylat format

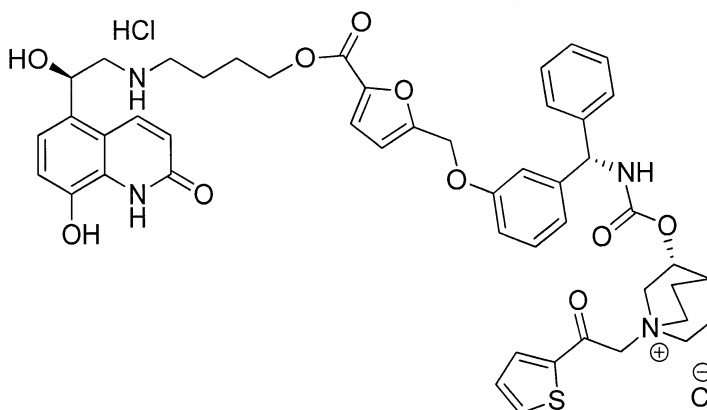


Hoà tan 4-(((R)-2-(8-(Benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)etyl) (tert-butoxycarbonyl)amino)butyl 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)metyl)phenoxy) metyl)furan-2-carboxylat (2,1g, 1,990mmol), 10% Pd/C (0,106g, 0,099mmol) và axit formic (0,092mL, 2,388mmol) trong MeOH (44,2mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất khí H_2 . Sau 2 giờ phản ứng kết thúc và lọc trên đệm xelit và cô đặc phần lọc dưới áp suất giảm để thu được dầu nhớt không màu. Phân tán dầu trong $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ và làm bay hơi 3 lần để thu được bột màu trắng nặng mà được nghiền trong hexan/ $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$ để thu được chất rắn màu trắng mà được gom bằng cách lọc. Cô đặc dịch nước cái để thu được 0,44g hỗn hợp thứ hai chứa bột màu trắng nhạt. Gom hai hỗn hợp để thu được 4-(tert-butoxycarbonyl((R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)-metyl)phenoxy)metyl)furan-2-carboxylat format (1,95g, 1,928mmol, hiệu suất

97%) ở dạng chất rắn màu trắng vô định hình.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,38 (br, s, 2 H), 8,33 (br, s, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 7,16 - 7,40 (m, 7 H), 6,84 - 7,06 (m, 5 H), 6,73 (m, 1 H), 6,41 - 6,60 (m, 1 H), 5,82 (d, $J=9,26$ Hz, 1 H), 5,18 - 5,50 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,63 - 4,82 (m, 1 H), 4,20 (t, $J=5,95$ Hz, 2 H), 2,71 - 3,22 (m, 10 H), 1,44 - 2,16 (m, 9 H), 1,44 (s, 9 H), 0,80 (s, 9 H), -0,01 (s, 3 H), -0,19 (s, 3 H)

Bước 4: 4-(tert-butoxycarbonyl((R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl 5-((3-((S)-phenyl((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)metyl)phenoxy)metyl)-furan-2-carboxylat clorua hydroclorua

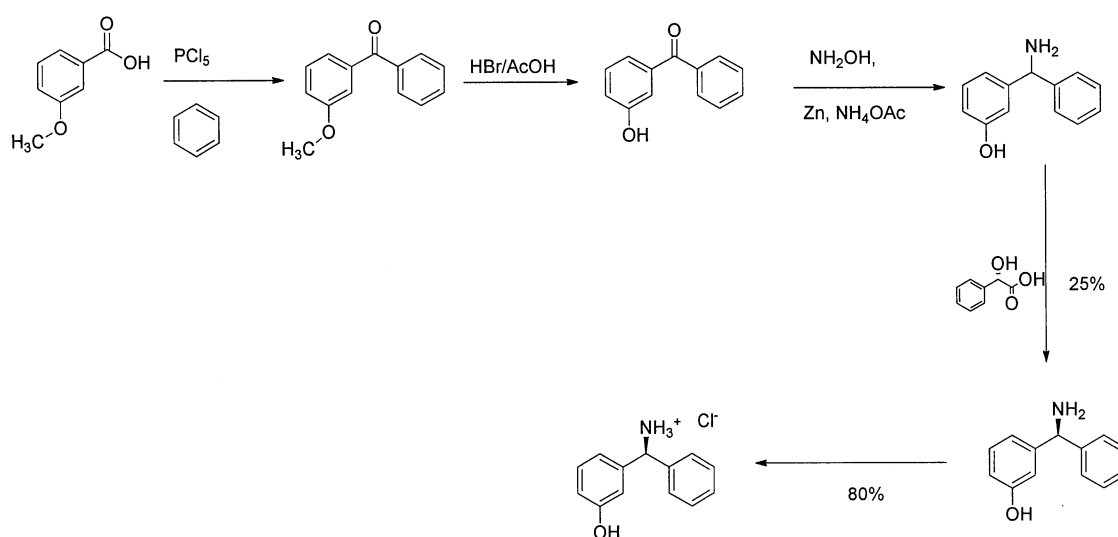


Hoà tan 4-(tert-Butoxycarbonyl((R)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl)amino)butyl 5-((3-((S)-phenyl((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonylamino)metyl)phenoxy) metyl)furan-2-carboxylat format (150mg, 0,148mmol) trong 500uL dioxan và sau đó thêm dung dịch chứa 2-bromo-1-(thiophen-2-yl)etanon (33,5mg, 0,163mmol) trong 0,3mL dioxan vào. Sau 2 giờ, thêm đương lượng thứ hai của chất alkyl hoá vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm natri bicacbonat (33mg, 0,393mmol) vào để điều khiển phản ứng hoàn thành và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 6 giờ. Cho phép phản ứng mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó thêm Et₂O vào. Gôm chất kết tủa như chất rắn dính được hoà tan trong MeOH và làm bay hơi để thu được phần còn lại màu vàng mà được hoà tan trong 2-propanol (1,8ml). Thêm HCl trong dioxan (1,859ml, 7,43mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng

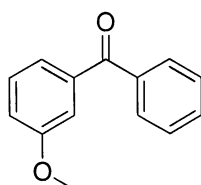
Et₂O và gom chất kết tủa tạo thành bằng cách lọc và tinh chế bằng sắc ký cột pha ngược tách rửa bằng ACN:nước (gradient từ 100% đến 40 % CNA tạo ra (R)-3-((S)-3-((5-((4-((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-5-yl)ethylamino)-butoxy)carbonyl)furan-2-yl)methoxy)phenyl) (phenyl)-methylcarbamoyloxy)-1-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan clorua hydroclorua (96mg, 0,101mmol, hiệu suất 68,1%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt thu được bằng cách nghiền với EtOH và Et₂O chứa phần còn lại.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,87 - 10,55 (bs, 1 H), 8,52 (d, *J*=9,26 Hz, 1 H), 8,33 (s, 2 H), 8,11 - 8,20 (m, 2 H), 8,05 (d, *J*=3,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,46 (m, 7 H), 6,87 - 7,10 (m, 5 H), 6,74 (d, *J*=3,53 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H), 5,84 (d, *J*=9,26 Hz, 1 H), 4,93 - 5,23 (m, 6 H), 4,23 (t, *J*=6,39 Hz, 2 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,52 - 3,75 (m, 4 H), 2,57 - 2,80 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 1,86 - 2,23 (m, 4 H), 1,60 - 1,77 (m, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H)

Tổng hợp quy mô lớn (S)-3-(amino(phenyl)methyl)phenol hydroclorua



Bước 1; (3-Metoxyphenyl)(phenyl)metanon

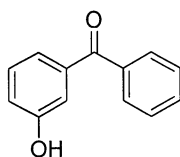


Thêm từng phần axit 3-metoxi benzoic (2500g, 16,4mol) vào hỗn hợp gồm

phospho pentaclorua (3763g, 18,1mol) trong 7500mL benzen. Khuấy hỗn hợp trong 50 phút cho đến khi trở nên đồng nhất. Sự hình thành của clorua axit được kiểm soát bằng TLC. Sau khi hoàn thành, làm mát hỗn hợp đến 10°C, che phủ bình phản ứng bằng lá nhôm và thêm nhôm triclorea (4820g, 36,1mol) vào theo từng phần (nhiệt độ bên trong được giữ đến tối đa 30°C). Việc khuấy được tiếp tục trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kiểm tra phản ứng bằng TLC (AcOEt:hex 1:9). Sau khi hoàn thành, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và pha loãng bằng AcOEt (7 L). Sau đó, tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng AcOEt (2 x 10L, 1 x 6L). Rửa lớp hữu cơ gom được bằng nước (5 x 3L) đến độ pH=từ 6 đến 7, dung dịch dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà (15L), làm khô (natri sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được dầu thô. Tinh chế sản phẩm bằng chưng cất chân không (từ 130 đến 139°C, 2mbar) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2637g, 76%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3); δ 7,80 (m, 2 H); 7,57 (m, 1 H);, 7,46 (m, 2 H); 7,32-7,37 (m, 3 H); 7,12(m, 1 H); 3,83 (s, 3 H).

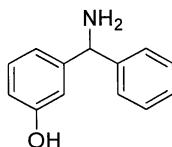
Bước 2; (3-Hydroxyphenyl)(phenyl)metanon



Hoà tan 1458g (6,9mol) (3-metoxypheyl)(phenyl)metanon trong 2090mL AcOH. Thêm 2320ml (20,6mol) 48% HBr vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 18 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng TLC (AcOEt:hex 1:9). Sau khi phản ứng hoàn thành, làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và rót vào trong khi khuấy. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng nước và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (1234g, 91%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3); δ 7,80 (m, 2 H); 7,58 (m, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,39 (m, 1 H); 7,28-7,34 (m, 2 H); 7,11 (m, 1 H); 5,59 (brs, 1 H).

Bước 3; 3-(Amino(phenyl)metyl)phenol

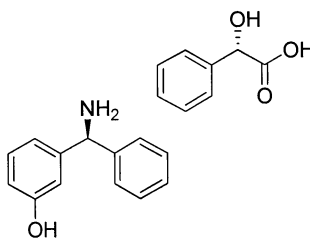


Hoà tan (3-Hydroxyphenyl)(phenyl)metanon (400g, 2mol) trong metanol (4L). Thêm hydroxylamin hydroclorua (168g, 2,4mol) và natri axetat (331g, 4mol) vào dung dịch thu được. Cho hồi lưu hỗn hợp trong 18 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, sau đó thêm nước (3L) vào. Chiết sản phẩm bằng etyl axetat (3 x 3L). Rửa phần chiết hữu cơ gom được bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà, nước muối, làm khô (natri sulfat), lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Phần còn lại thô (1085g) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Hoà tan oxim thô, 362g, (287g, 1,3mol oxim tinh khiết dựa trên phân tích) trong etanol (860mL) và 25% amoniac trong nước (3000mL). Thêm amoni axetat (52g, 0,7mol) vào hỗn hợp này, tiếp theo, thêm từng phần bột kẽm (440g, 6,7mol) vào để duy trì bên trong không vượt quá 40°C. Khuấy hỗn hợp mà không cần phải gia nhiệt trong 18 giờ sau đó lọc qua đệm xelit. Rửa bánh lọc bằng etyl axetat. Gom phần lọc và tách các lớp nước tạo thành. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (5 x 5L). Rửa lớp chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (x 2) và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Làm khô sản phẩm trong chân không (35°C, 18 giờ).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6); δ 9,25 (brs, 1 H); 7,36 (m, 2 H); 7,25 (m, 2 H); 7,15 (m, 1 H); 7,03 (m, 1 H); 6,79 (m, 2 H); 6,54 (m, 1 H); 4,98 (s, 1 H); 2,17 (brs, 2 H).

Bước 4; Kết tinh (S)-3-(amino(phenyl)metyl)phenol (S)-mandelat

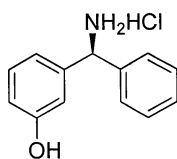


Điều chế muối: hoà tan 3-(Amino(phenyl)metyl)phenol (1081g, 5,4mol) trong *iso*-propanol (21,62L) và gia nhiệt đến hồi lưu. Thêm nhỏ giọt dung dịch axit *S*-mandelic (908g, 6mol) trong *iso*-propanol (2160mL) vào hỗn hợp. Cho hồi lưu hỗn

hợp trong 1 giờ và sau đó cho phép mát đến 10°C (trong 18 giờ). Lọc chất kết tủa tạo thành, rửa bằng *iso*-propanol mát và làm khô trong chân không ở 35°C.

Cho hồi lưu muối thu được trong 95% *iso*-propanol trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp này xuống 10°C trong 18 giờ. Lọc chất rắn, rửa bằng *iso*-propanol mát và làm khô trong lò chân không ở 35°C. Quy trình kết tinh được lặp lại hai lần hoặc nhiều lần cho đến khi lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) >98% bằng phân tích HPLC không đối xứng.

Bước 5; (*S*)-3-(Amino(phenyl)metyl)phenol hydroclorua



Tạo huyền phù (*S*)-3-(Amino(phenyl)metyl)phenol (*S*)-mandelat (1027g, 2,9mol) trong etyl axetat. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa natri hydro cacbonat (737g, 8,8mol) trong nước (11,05L) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Tách hỗn hợp và chiết lớp nước bằng etyl axetat (5 x10L). Gom phần chiết hữu cơ gom được và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được 464g (85%) amin là tinh thể màu vàng nhạt.

Tạo huyền phù amin (464g, 2,3mol) trong metanol và thêm nhỏ giọt dung dịch HCl 4M trong AcOEt (3500mL, 14mol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 18 giờ và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Nghiền phần còn lại bằng ete (2740mL) trong 18 giờ. Lọc huyền phù, rửa bánh lọc bằng ete và làm khô.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆); δ 9,74 (s, 1 H); 9,19 (s, 3 H); 7,54 (m, 2 H); 7,40 (m, 2 H); 7,33 (m, 1 H); 7,19 (m, 1 H); 7,00 (m, 1 H); 6,89 (m, 1 H); 6,78 (m, 1 H); 5,49 (s, 1H, CH).

Hợp chất	Phương pháp LCMS/ HPLC	Dữ liệu NMR ở 400MHz	Muối
1	A	(DMSO-d ₆): δ 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,17-7,01 (m, 4 H); 6,98-6,85 (m, 4 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1 H); 4,60 (d, J = 16,8 Hz, 3 H); 4,31 (d, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,81-2,52 (m, 6 H); 2,09 (s, 4 H); 1,92 (s, 1 H); 1,69-1,26 (m, 4 H),	Format
2	C	(DMSO-d ₆): δ 10,31 (br s, 1 H); 8,26-8,19 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,07 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,31-7,16 (m, 8 H); 7,07-7,00 (m, 2 H); 6,97-6,85 (m, 5 H); 6,47 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,03 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,90, 4,39 Hz, 1 H); 4,62-4,58 (m, 3 H); 4,34-4,29 (m, 2 H); 3,70 (s, 2 H); 3,16-3,04 (m, 1 H); 2,75-2,57 (m, 5 H); 2,34-2,31 (m, 1 H); 1,94-1,74 (m, 2 H); 1,64-1,28 (m, 4 H),	Format
3	A	(DMSO-d ₆): δ 8,25 (s, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,32-7,14 (m, 8 H);	Format

		7,08-7,02 (m, 2 H); 6,98-6,86 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1 H); 4,65-4,54 (m, 3 H); 4,41 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,69 (s, 2 H); 3,11 (d, J = 13,0 Hz, 1 H); 2,77-2,55 (m, 5 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,63-1,31 (m, 4 H),	
4	A	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,20 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,17 (m, 6 H); 7,10-6,82 (m, 8 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,18-5,06 (m, 3 H); 4,58 (m, 3 H); 4,30 (s, 2 H); 3,76 (s, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 3,14 (m, 1 H); 2,81-2,63 (m, 6 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,73-1,25 (m, 4 H),	Format
5	C	(DMSO-d ₆): δ 8,27 (s, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,58-7,52 (m, 3 H); 7,34-7,11 (m, 8 H); 7,09-7,00 (m, 2 H); 6,97-6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1 H); 4,61 (s, 3 H); 4,41 (s, 2 H); 3,70 (s, 2 H); 3,12 (d, J = 11,3 Hz, 1 H); 2,81-2,51 (m, 5 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 2 H); 1,35 (s, 2 H),	Format
6	C	(DMSO-d ₆): δ 10,32 (s, 1 H); 8,33-8,16 (m, 2 H); 8,14 (d, J = 9,9 Hz, 1	Format

		H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,30-7,16 (m, 7 H); 7,15-7,01 (m, 4 H); 6,97-6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,05 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,69-4,55 (m, 3 H); 4,44-4,39 (m, 2 H); 3,85-3,74 (m, 2 H); 3,24-3,07 (m, 1 H); 2,81-2,40 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,70-1,26 (m, 3 H),	
7	C	(DMSO-d ₆): δ 10,32 (s, 1 H); 8,25 (s, 2 H); 8,21-8,08 (m, 3 H); 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,58-7,44 (m, 4 H); 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,30-7,16 (m, 6 H); 7,08-6,82 (m, 6 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,10 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1 H); 4,78 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,51 (s, 2 H); 4,14 (t, J = 3,4 Hz, 2 H); 3,19-3,08 (m, 1 H); 2,87-2,62 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,68-1,25 (m, 3 H),	Format
8	C	(DMSO-d ₆): δ 10,31 (s, 1 H); 8,23 (s, 2 H); 8,13 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,09-7,02 (m, 3 H); 6,96-6,86 (m, 4 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,04 (dd, J = 7,7, 4,4 Hz, 1 H); 4,59 (s, 3 H); 4,36 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,75 (s, 2 H); 3,10 (m, 1	Format

		H); 2,75-2,61 (m, 8 H); 1,90 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,62-1,29 (m, 3 H),	
9	C	(DMSO-d ₆): δ 10,20 (s, 1 H); 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 7 H); 7,09-7,01 (m, 2 H); 6,97-6,80 (m, 6 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1 H); 4,60 (m, 3 H); 4,33-4,28 (m, 2 H); 3,73 (s, 2 H); 3,11 (m, 1 H); 2,77-2,58 (m, 7 H); 1,90 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,66-1,25 (m, 3 H),	Format
10	D	(DMSO-d ₆): δ 10,34 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 9,7 Hz, 1 H); 8,21 (s, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,19 (m, 6 H); 7,09-7,02 (m, 2 H); 7,00-6,87 (m, 5 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,15-5,09 (m, 1 H); 4,68-4,53 (m, 3 H); 4,08 (s, 2 H); 3,72 (s, 2 H); 3,32-3,16 (m, 1 H); 2,87-2,56 (m, 7 H); 2,21 (s, 6 H); 1,96 (s, 1 H); 1,84 (s, 1 H); 1,73-1,31 (m, 3 H),	DiFormat
11	A	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (br s, 1 H); 8,27-8,19 (m, 2 H); 8,13 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,90 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 7,54 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,09-7,02 (m, 2 H); 6,99-6,85 (m, 5 H);	Format

		6,45 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 7,84 Hz, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,64, 4,41 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,53 (s, 2 H); 4,30 (s, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 3,69 (s, 2 H); 3,13 (s, 1 H); 2,78-2,55 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,67-1,29 (m, 3 H),	
12	A	(DMSO-d ₆): δ 10,31 (br s, 1 H); 8,24 (s, 3 H); 8,11 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,33-7,15 (m, 8 H); 7,04 (t, J = 5,55 Hz, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,60 (d, J = 2,32 Hz, 1 H); 6,57-6,47 (m, 2 H); 5,81 (s, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,86, 4,61 Hz, 1 H); 4,60 (s, 3 H); 4,34 (s, 2 H); 3,73 (d, J = 3,93 Hz, 5 H); 3,13 (d, J = 12,40 Hz, 1 H); 2,77-2,62 (m, 6 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,71-1,25 (m, 3 H),	Diformat
13	A	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (br s, 1 H); 8,30-8,20 (m, 3 H); 8,12 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,41 (s, 1 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,05 (d, J = 8,40 Hz, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,82 (s, 1 H); 6,47 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 7,95 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,60, 4,58 Hz, 1 H); 4,63 (d, J = 5,03 Hz, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,46 (d, J = 4,85 Hz, 2 H); 3,88-3,70 (m, 3 H);	Diformat

		3,63 (s, 2 H); 3,11 (d, J = 13,87 Hz, 1 H); 2,78-2,54 (m, 7 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,46 (t, J = 49,22 Hz, 3 H),	
14	B	(CH ₃ OH-d ₆): δ 8,55 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,13 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 8,09 Hz, 2 H); 7,32-7,21 (m, 5 H); 7,16 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,06 (s, 2 H); 6,98 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,95-6,87 (m, 4 H); 6,59 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,20-5,13 (m, 4 H); 4,90 (m, 1 H); 4,70-4,65 (m, 2 H); 4,43-4,39 (m, 2 H); 4,13-4,05 (q, J = 10,6 Hz, 2 H); 3,51-3,48 (m, 1 H); 3,19-3,13 (m, 2 H); 3,08 (d, J = 14,26 Hz, 2 H); 2,92-2,88 (m, 2 H); 2,26 (s, 1 H); 2,2-2,07 (m, 1 H); 2,0-1,68 (m, 3 H)	Format
15	A	(CH ₃ OH-d ₄): δ 8,53 (s, 2 H); 8,28 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,13 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,31-7,12 (m, 10 H); 7,01 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,96-6,88 (m, 3 H); 6,64 (d, J = 9,83 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,31 (dd, J = 8,86, 4,22 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 4,90 (m, 2 H); 4,71-4,66 (m, 2 H); 4,49-4,45 (m, 2 H); 4,01 (s, 2 H); 3,61-3,49 (m, 1 H); 3,25-3,16 (m, 2 H); 3,18-3,08 (m, 3 H); 3,04-2,98 (m, 1 H); 2,28 (s, 1 H); 2,21-2,1 (m, 1 H); 2,02-1,7 (m, 3 H),	Diformat

16	A	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (br s, 1 H); 8,30-8,19 (m, 2 H); 8,12 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,92 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,11-7,02 (m, 2 H); 6,97-6,86 (m, 3 H); 6,63 (s, 2 H); 6,45 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,41 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,10 (dd, J = 7,85, 4,46 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,46 (d, J = 5,00 Hz, 2 H); 4,18 (t, J = 3,94 Hz, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,65 (s, 6 H); 3,19-3,08 (m, 1 H); 2,77-2,62 (m, 7 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,70-1,25 (m, 3 H),	Format
17	C	(DMSO-d ₆): δ 10,49 (s, 2 H); 9,84 (s, 1 H); 9,01 (s, 1 H); 8,77 (s, 1 H); 8,45 (d, J = 9,11 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,08 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 9,33 Hz, 3 H); 7,32-7,19 (m, 6 H); 7,13 (d, J = 8,19 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 7,02-6,86 (m, 4 H); 6,57 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 6,17 (s, 1 H); 5,83 (d, J = 9,06 Hz, 1 H); 5,38 (d, J = 8,92 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 4,88-4,83 (m, 1 H); 4,66 (s, 2 H); 4,53 (s, 2 H); 4,21-4,07 (m, 1 H); 3,87 (s, 3 H); 3,71-3,59 (m, 1 H); 3,33-2,92 (m, 7 H); 2,23 (s, 1 H); 2,06 (d, J = 13,09 Hz, 1 H); 1,90-1,72 (m, 3 H),	Di-triflo- axetat
18	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28-8,19 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,72 (d, J =	Diformat

		7,7 Hz, 1 H); 7,58-7,52 (m, 1 H); 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 7 H); 7,10-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,33 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,10 (s, 1 H); 2,86-2,65 (m, 8 H); 2,50 (m, 4 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,46 (t, J = 49,4 Hz, 3 H),	
19	C	(DMSO-d ₆): δ 8,29 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,96 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 7,98 Hz, 2 H); 7,46 (t, J = 7,83 Hz, 1 H); 7,32-7,17 (m, 7 H); 7,17-6,99 (m, 4 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,80 (s, 1 H); 5,37 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,70, 4,49 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 3,16 (s, 3 H); 2,86-2,69 (m, 7 H); 2,68 (s, 1 H); 2,33 (s, 1 H); 1,89 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,57 (s, 1 H); 1,46 (s, 1 H); 1,32 (s, 1 H),	Format
20	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28 (s, 1 H); 8,23 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,09-7,05 (m, 2 H); 7,03 (s, 1 H); 6,99-6,84 (m, 4 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,32 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,10-5,03 (m, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 3,09 (m, 1 H); 2,82-2,65	Format

		(m, 11 H); 1,90 (d, J = 6,3 Hz, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,58 (s, 1 H); 1,46 (s, 1 H); 1,33 (s, 1 H),	
21	B	(DMSO-d ₆): δ 8,28-8,19 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,57-7,51 (m, 1 H); 7,33-7,17 (m, 10 H); 7,10-7,01 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,34 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,11-5,05 (m, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,11 (m, 1 H); 2,95-2,60 (m, 11 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1 H),	Diformat
22	B	(DMSO-d ₆): δ 8,26 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,48 (s, 1 H); 7,41-7,22 (m, 9 H); 7,13-7,07 (m, 2 H); 7,01-6,90 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 5,39 (s, 2 H); 5,23 (s, 2 H); 5,12 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 3,85 (s, 2 H); 3,17 (d, J = 14,5 Hz, 1 H); 2,83-2,67 (m, 7 H); 1,96 (m, 2 H); 1,66 (s, 1 H); 1,53 (s, 1 H); 1,39 (s, 1 H),	Format
23	C	(DMSO-d ₆): δ 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,24 (s, 2 H); 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,86 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1 H); 7,57 (d, J = 8,0	Format

		Hz, 2 H); 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,95-6,84 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,38 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,88 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,82-2,60 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,66-1,28 (m, 3 H),	
24	C	(DMSO-d ₆ @ 85C): δ 8,22 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,97-7,91 (m, 2 H); 7,54 (t, J = 7,70 Hz, 3 H); 7,31-7,19 (m, 6 H); 7,07 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,95-6,86 (m, 3 H); 6,51-6,45 (m, 2 H); 6,23 (d, J = 3,12 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,64 Hz, 1 H); 5,28 (s, 2 H); 5,17 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,69, 4,73 Hz, 1 H); 4,60-4,57 (m, 1 H); 3,76 (s, 2 H); 3,07 (dd, J = 15,45, 8,55 Hz, 3 H); 2,82-2,76 (m, 1 H); 2,72-2,63 (m, 3 H); 2,62 (d, J = 4,93 Hz, 1 H); 2,59 (d, J = 4,88 Hz, 1 H); 1,89 (d, J = 3,93 Hz, 1 H); 1,58 (d, J = 8,96 Hz, 1 H); 1,49-1,47 (m, 1 H),	Format
25	C	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,18 (m, 2 H); 8,14 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,52-7,45 (m, 1 H); 7,31-7,15 (m, 8 H); 7,10-6,99 (m, 2 H); 6,95-6,84 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,37 (s, 2 H); 5,18 (s, 2	Format

		H); 5,06 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,78 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,76-2,57 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,65-1,27 (m, 3 H),	
26	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28-8,19 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,39 (s, 1 H); 7,33-7,17 (m, 7 H); 7,08-6,97 (m, 3 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 5,17 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,75 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,79-2,63 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1 H),	Format
27	C	(DMSO-d ₆): δ 8,23 (s, 3 H); 8,15 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 3 H); 7,30-7,17 (m, 7 H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,60 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,29 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,61 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,78-2,60 (m, 6 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1 H),	Diformat
28	B	(DMSO-d ₆ /D ₂ O): δ 8,14 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,35-7,22 (m,	Triflo-axetat

		8 H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,05-6,99 (m, 3 H); 6,97-6,93 (m, 1 H); 6,61 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,87-5,84 (m, 1 H); 5,58 (s, 2 H); 5,21 (s, 2 H); 4,95-4,88 (m, 1 H); 4,44 (s, 2 H); 3,75-3,63 (m, 1 H); 3,30-3,07 (m, 9 H); 2,27 (s, 1 H); 2,10-1,76 (m, 3 H)	
29	B	(DMSO-d6): δ 8,23 (s, 3 H); 8,13 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,46 (s, 1 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,10-6,99 (m, 3 H); 6,97-6,84 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,26 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,92 (d, J = 2,6 Hz, 2 H); 3,12 (d, J = 14,2 Hz, 1 H); 2,77-2,65 (m, 6 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 2 H); 1,35 (s, 1 H),	Diformat
30	A	(DMSO-d6): δ 8,27-8,19 (m, 3 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,57-7,51 (m, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 7,35-7,16 (m, 9 H); 7,08-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,35 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,79 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,77-2,63 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1	Diformat

		H),	
31	C	(DMSO-d ₆): δ 10,53 (d, J = 7,72 Hz, 2 H); 9,59 (s, 1 H); 8,83 (s, 2 H); 8,49 (d, J = 9,18 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 9,95 Hz, 1 H); 8,07 (d, J = 8,14 Hz, 2 H); 7,64 (d, J = 8,14 Hz, 2 H); 7,51 (d, J = 7,73 Hz, 1 H); 7,39-7,25 (m, 6 H); 7,17 (t, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,09-6,98 (m, 3 H); 6,96 (dd, J = 8,21, 2,42 Hz, 1 H); 6,62 (dd, J = 9,87, 2,00 Hz, 1 H); 6,23 (d, J = 3,80 Hz, 1 H); 5,88 (d, J = 9,09 Hz, 1 H); 5,46-5,35 (m, 2 H); 5,23 (s, 2 H); 4,93-4,88 (m, 1 H); 4,30 (d, J = 13,50 Hz, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 3,71 (t, J = 10,79 Hz, 1 H); 3,38-3,09 (m, 6 H); 3,11 (s, 3 H); 2,28 (s, 1 H); 1,98-1,78 (m, 3 H),	Di-triflo- axetat
32	C	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (s, 1 H); 8,28-8,20 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 7,98 Hz, 2 H); 7,32-7,15 (m, 10 H); 7,07-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,23 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (m, 1 H); 4,57 (m, 1 H); 4,29-4,22 (t, J = 6,34 Hz, 2 H); 3,72 (s, 2 H); 3,10 (m, 1 H); 2,75-2,60 (m, 7 H); 2,08-1,96 (m, 3 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,62-1,26 (m, 4 H),	Format
33	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,18 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,91 (d, J =	Format

		8,0 Hz, 2 H); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,15 (m, 8 H); 7,07-7,01 (m, 2 H); 6,97-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,05 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 4,50-4,42 (m, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,10-2,98 (m, 3 H); 2,74-2,59 (m, 6 H); 1,99-1,32 (m, 8 H),	
34	A	(DMSO-d ₆): δ 8,29-8,18 (m, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,84 (s, 1 H); 7,57-7,50 (m, 3 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,96-6,90 (m, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,21 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,10-5,04 (m, 1 H); 4,63-4,53 (m, 1 H); 4,17-4,10 (m, 2 H); 3,15-3,09 (m, 2 H); 2,75-2,48 (m, 8 H); 1,97-1,88 (m, 3 H); 1,85-1,72 (m, 1 H); 1,68-1,52 (m, 1 H); 1,55-1,40 (m, 1 H); 1,42-1,27 (m, 1 H),	Format
35	C	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,50 (s, 2 H); 9,66 (s, 1 H); 8,87 (s, 2 H); 8,46 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 8,08 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,61 (s, 1 H); 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,33-7,20 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,04-6,93 (m, 3 H); 6,90 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1 H); 6,56 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 6,17 (s, 1 H);	Di-triflo- axetat

		5,84 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,30 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 4,89-4,84 (m, 1 H); 4,57 (dd, J = 19,0, 5,3 Hz, 4 H); 4,10 (s, 3 H); 3,67 (t, J = 12,4 Hz, 2 H); 3,31-2,98 (m, 5 H); 2,24 (s, 1 H); 2,12-1,72 (m, 3 H),	
36	A	(DMSO-d ₆): δ 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,13-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,90 (m, 3 H); 6,88 (s, 1 H); 6,51 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,56 Hz, 1 H); 5,32-5,03 (m, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 4,26-4,19 (m, 2 H); 4,10-3,66 (m, 3 H); 3,20-3,08 (m, 1 H); 2,93-2,54 (m, 9 H); 2,06-1,28 (m, 8 H),	Diformat
37	C	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,20 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,34-7,26 (m, 4 H); 7,28-7,18 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 5,16-5,11 (m, 1 H); 5,07 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,28-4,21 (m, 2 H); 3,11 (d, J = 11,1 Hz, 1 H); 2,85-2,58 (m, 7 H); 1,96-1,33 (m, 11 H)	Format
38	C	(DMSO-d ₆): δ 9,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,35 (s, 1 H); 8,36-8,16 (m, 3 H); 8,21-8,12 (m, 1 H); 7,32-7,18 (m, 7 H); 7,11-7,04 (m, 2 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,51 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,8	Diformat

		Hz, 1 H); 5,23 (s, 2 H); 5,14-5,07 (m, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,36-4,29 (m, 2 H); 3,10 (m, 1 H); 2,82-2,70 (m, 6 H); 1,90 (s, 1 H); 1,81-1,71 (m, 4 H); 1,65-1,55 (m, 4 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1 H),	
39	C	(DMSO-d ₆): δ 10,30 (br s, 1 H); 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,21-8,10 (m, 2 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,15-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,91 (m, 2 H); 6,75 (s, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,57 Hz, 1 H); 5,31-5,10 (m, 3 H); 4,61 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,31-2,97 (m, 3 H); 2,95-2,56 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,82 (s, 1 H); 1,73-1,16 (m, 9 H),	Diformat
40	C	(DMSO-d ₆): δ 10,38 (br s, 1 H); 8,46-8,39 (m, 1 H); 8,33-8,21 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,11 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,05 (t, J = 3,66 Hz, 2 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,69 (d, J = 3,44 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,95 Hz, 1 H); 5,20 (dd, J = 8,44, 4,14 Hz, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 3,28-3,01 (m, 3 H); 2,88 (d, J = 8,88 Hz, 2 H); 2,79 (s, 6 H); 1,93 (s, 1 H); 1,88-1,73 (m, 1 H); 1,74-1,15 (m, 7 H),	Diformat
41	B	(DMSO-d ₆): δ 10,31 (br s, 1 H); 8,61 (s, 1 H); 8,37 (t, J = 6,01 Hz, 1 H); 8,37-8,17 (m, 2 H); 8,17 (d, J = 9,92	Format

		Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,05-6,86 (m, 4 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,65 Hz, 1 H); 5,25-5,14 (m, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 3,23 (d, J = 6,27 Hz, 2 H); 3,21-3,06 (m, 1 H); 2,86-2,52 (m, 8 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,71-1,16 (m, 8 H),	
42	C	(DMSO-d ₆) δ 9,87 - 10,55 (bs, 1 H), 8,52 (d, J=9,26 Hz, 1 H), 8,33 (s, 2 H), 8,11 - 8,20 (m, 2 H), 8,05 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,46 (m, 7 H), 6,87 - 7,10 (m, 5 H), 6,74 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 6,48 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 5,84 (d, J=9,26 Hz, 1 H), 4,93 - 5,23 (m, 6 H), 4,23 (t, J=6,39 Hz, 2 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,52 - 3,75 (m, 4 H), 2,57 - 2,80 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 1,86 - 2,23 (m, 4 H), 1,60 - 1,77 (m, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H)	Hydroclorua

Mô tả đặc điểm sinh học

Ví dụ 14

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ thụ thể M3

Màng thụ thể M3 của người (15ug/giếng) từ Perkin Elmer được ủ với 0,52nM Scopolamine Metyl Clorua, [N-metyl-3H] có hoặc không có hợp chất thử nghiệm hoặc Atropin với nồng độ gây bão hoà (5µM) để xác định việc gắn kết không đặc hiệu. Thử nghiệm được thực hiện trong đĩa polypropylen 96 giếng với thể tích 250ul. Chất đệm thử nghiệm được sử dụng là 50mM Tris-HCl, 154mM NaCl (độ pH=7,4). Nồng độ thử nghiệm cuối cùng của DMSO là 0,5% (thể tích). Bọc kín đĩa và ủ trong 2 giờ ở nhiệt

độ trong phòng trên thiết bị lắc theo quỹ đạo (tốc độ chậm). Thu hoạch màng trên đĩa bộ lọc đơn nhất GF/bộ lọc C 96 giếng được xử lý sơ bộ bằng 0,5% polyetylenimin (thể tích), bằng cách sử dụng bộ lọc nhiều nhánh, rửa bốn lần bằng 200ul dung dịch đệm thử nghiệm. Làm khô đĩa trước khi thêm 50μl microscint-0, bọc kín sau đó đọc trong thiết bị đếm nhấp nháy Trilux Microbeta. Trị số IC50 được xác định từ đường cong cạnh tranh bằng cách sử dụng chương trình khớp đường cong không tuyến tính. Trị số Ki được tính toán dựa trên trị số IC50 bằng phương trình Cheng và Prusoff.

Trị số Ki của hầu hết các hợp chất của ví dụ đều nhỏ hơn 10nM.

Ví dụ 15

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ thụ thể gây tiết adrenalin β_2

Màng thụ thể gây tiết adrenalin β_2 của người (7,5ug/giếng) từ Perkin Elmer được ủ với 0,3nM 125-I Cyanopindolol có hoặc không có hợp chất thử nghiệm hoặc s-propranolol với nồng độ trung hoà (2μM) để xác định sự gắn kết không đặc hiệu. Thử nghiệm được thực hiện trong đĩa polypropylen 96 giếng với thể tích 200ul. Chất đệm thử nghiệm được sử dụng là 25mM HEPES, BSA 0,5% (trọng lượng/thể tích), 1mM EDTA, axit ascorbic 0,02% (thể tích), (độ pH=7,4). Nồng độ thử nghiệm cuối cùng của DMSO là 0,5% (thể tích). Bọc kín đĩa và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trên thiết bị lắc có quỹ đạo (tốc độ thấp). Thu hoạch màng trên đĩa GF bộ lọc đơn nhất/bộ lọc C 96 giếng được xử lý sơ bộ bằng polyetylenimin 0,5% (thể tích), bằng cách sử dụng nhiều mặt lọc, rửa sáu lần bằng 200ul chất đệm rửa chứa 10mM HEPES và 500mM NaCl. Làm khô đĩa trước khi bổ sung 50μl microscint-0, bọc kín sau đó đọc trong thiết bị đếm nhấp nháy Trilux Microbeta. Các trị số IC50 được xác định từ các đường cong cạnh tranh bằng cách sử dụng chương trình khớp đường cong không tuyến tính. Các trị số Ki được tính toán dựa trên các trị số IC50 bằng phương trình Cheng và Prusoff. Các trị số Ki của hầu hết các hợp chất của ví dụ đều nhỏ hơn 10nM.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-metyl)-2-metylphenoxy)etyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat;

2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-metyl)phenoxy)etyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-metyl)phenoxy)metyl)benzoat;

2-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)metyl)phenoxy)etyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-metyl)phenoxy)metyl)benzoat;

2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-metyl)-2-metoxypheoxy)etyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat;

2-(2-bromo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)metyl)phenoxy)etyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-metyl)phenoxy)metyl)benzoat;

2-(2-clo-3-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)metyl)phenoxy)etyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-metyl)phenoxy)metyl)benzoat;

2-((4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-metyl)naphtalen-1-yl)oxy)etyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)metyl)phenoxy)metyl)benzoat;

2-(3-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)-2,6-dimethylphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)methyl)-6-metoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)-3-metoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(2-bromo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)methyl)-5-metoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(2,6-diclo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

2-(2-flo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)methyl)phenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)-2,6-dimethoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)-methyl)benzoat;

2-(2-clo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)methyl)-5-methoxyphenoxy)ethyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)-carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

4-(2-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-ethyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

2-flo-4-(2-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)-amino)ethyl)benzyl 4-((3-(phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

4-(2-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-ethyl)-3-methoxybenzyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

3-(2-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-ethyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

3-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)benzyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

(6-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)pyridin-3-yl)methyl 4-((3-(S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

(5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)furan-2-yl)methyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-flo-4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)methyl)benzyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)-2-methoxybenzyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

(4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)furan-2-yl)methyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

(5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)thiophen-2-yl)methyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

(5-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)thiophen-3-yl)methyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

3-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)benzyl 3-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

4-((((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)-3-methoxybenzyl 4-((3-((S)-phenyl((((R)-quinuclidin-3-yl)oxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

3-(4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)phenyl)propyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)phenethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)-phenoxy)methyl)benzoat;

(1-(3-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-propyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)-amino)methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

2-(4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)-methyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)-methyl)phenoxy)methyl)benzoat;

4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl 1-methyl-5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)-methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat;

4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl 4-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)-thiophene-2-carboxylat;

4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl 5-((3-((S)-phenyl(((R)-quinuclidin-3-yloxy)carbonyl)amino)methyl)phenoxy)methyl)-nicotinate;

(R)-quinuclidin-3-yl ((S)-(3-((3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)-phenyl)(phenyl)methyl)carbamate;

(R)-quinuclidin-3-yl ((S)-(3-((5-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)furan-2-yl)metoxy)phenyl)(phenyl)-metyl)carbamate;

(R)-quinuclidin-3-yl ((S)-(3-((4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl)amino)butyl)carbamoyl)oxazol-2-yl)metoxy)phenyl)(phenyl)-metyl)carbamate, và

(R)-3-((S)-(3-((5-((4-((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)butoxy)carbonyl)furan-2-yl)metoxy)phenyl)(phenyl)methylcarbamoyloxy)-1-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan chloride hydrochloride,

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

2. Dược phẩm bao gồm hợp chất như được xác định theo điểm 1, với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và/hoặc tá dược.

3. Tổ hợp gồm hợp chất như được xác định theo điểm 1 với một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm chất chủ vận beta2, chất kháng muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi tác nhân phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế beta dưới phân tử kappa-B kinaza nhân tổ nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAID), chất chống ho, chất điều hoà dịch nhầy, chất phân giải dịch nhầy, chất điều biến long đờm/tăng động nhầy, chất phân giải dịch nhầy peptit, thuốc kháng sinh, chất ức chế JAK, chất ức chế SYK, chất ức chế PI3Kdelta hoặc PI3Kgama, corticosteroid và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

4. thiết bị chứa dược phẩm theo điểm 2, trong đó thiết bị này có thể là thiết bị xông bột khô đơn liều hoặc đa liều, thiết bị xông định liều và thiết bị phun sol khí sương nhẹ.