

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032937**(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.1

(48) Дата публикации исправления
2019.11.27, Бюллетень №11'2019

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.08.30

(21) Номер заявки
201791579

(22) Дата подачи заявки
2016.02.10

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 453/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

**(54) СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬЮ АНТАГОНИСТОВ
МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И АГОНИСТОВ БЕТА-2 АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ
РЕЦЕПТОРОВ**

(31) 15154917.7

(32) 2015.02.12

(33) EP

(43) 2018.02.28

(86) PCT/EP2016/052812

(87) WO 2016/128456 2016.08.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Ранкати Фабио, Рицци Андреа,
Карцанига Лаура, Линней Йен, Найт
Крис, Шмидт Вольфганг (IT)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(56) WO-A1-2012168349
US-A1-2013045169
WO-A1-2011048409
WO-A1-2008104781
WO-A1-2007017669

(57) Изобретение относится к соединениям, действующим как в качестве антагонистов мускариновых рецепторов, так и в качестве агонистов бета-2 адренергических рецепторов, к способам их получения, к композициям, содержащим их, к терапевтическим применениям и комбинациям с другими фармацевтическими активными ингредиентами.

B9**032937****032937****B9**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I, действующим в качестве антагонистов мускариновых рецепторов и агонистов бета-2 адренергических рецепторов, к способам их получения, к композициям, содержащим их, к терапевтическим применениям и комбинациям с другими фармацевтическими активными ингредиентами.

Предшествующий уровень техники

Легочные расстройства, такие как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), обычно лечат бронхорасширяющими средствами. Общеизвестный класс бронхорасширяющих средств состоит из агонистов бета-2 адренергических рецепторов, таких как сальбутамол, фенотерол, формотерол и сальметерол. Эти соединения обычно вводят ингаляцией.

Еще один класс бронхорасширяющих средств состоит из антагонистов мускариновых рецепторов (антихолинергических соединений), таких как ипратропий и тиотропий. Эти соединения также обычно вводят ингаляцией.

Ингалируемые композиции как бета-2 агонистов, так и антагонистов мускариновых рецепторов являются ценными агентами в лечении астмы и ХОБЛ, причем оба класса агентов обеспечивают ослабление симптомов благодаря их способности расслаблять суженные дыхательные пути. Результаты наблюдений, которые показали, что бронхорасширяющие эффекты этих двух классов агентов являются аддитивными, явились толчком к проведению исследований с комбинациями двух агентов. В 1975 г. было показано, что благотворные эффекты могут быть достигнуты в результате объединения двух ингредиентов, таких как фенотерол и ипратропия бромид, в едином аэрозоле. Это подтолкнуло к разработке комбинаций фиксированных доз ипратропия бромида сначала с фенотеролом (Беродуал (Berodual), внедренный в 1980 г.), а затем с сальбутамолом (Комбивент (Combivent), внедренный в 1994 г.).

Позднее перспективность как длительно действующих мускариновых антагонистов, так и длительно действующих бета-2 агонистов стимулировала разработку комбинаций этих агентов. Например, в WO 00/69468 раскрыты композиции лекарственных средств, содержащие антагонист мускариновых рецепторов, такой как тиотропия бромид, и агонисты бета-2 адренергических рецепторов, такие как формотерола фумарат или сальметерол, и в WO 2005/115467 раскрыта комбинация, которая содержит бета-2 агонист и антагонист M3 мускариновых рецепторов, который представляет собой соль 3(R)-(2-гидрокси-2,2-дифенил-2-илацетокси)-1-(3-феноксипропил)-1-азониабцикло[2.2.2]октана.

Альтернативным подходом к разработке комбинаций фиксированных доз является идентификация молекул, которые обладают как активностью мускариновых антагонистов, так и активностью бета-2 агонистов. Фактически, соединения, обладающие активностью бета-2 адренергических агонистов и антагонистов мускариновых рецепторов, являются чрезвычайно желательными, поскольку такие бифункциональные соединения могут обеспечивать бронходилатацию посредством двух независимых механизмов действия, но при этом имеют фармакокинетику одной единственной молекулы.

Такого типа соединения были описаны в некоторых патентных заявках, таких как WO 2004/074246, WO 2004/074812, WO 2005/051946, WO 2006/023457, WO 2006/023460, WO 2010/123766, WO 2011/048409, и находящихся одновременно на рассмотрении патентных заявках WO 2012/168349, WO 2012/168359, WO 2014/086924, WO 2014/086927.

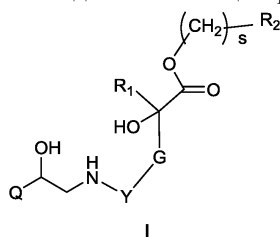
Было обнаружено, что некоторые конкретные арильные или гетероарильные производные сложных эфиров гидроксиуксусной кислоты, помимо того, что они обладают активностью агонистов бета-2 адренергических рецепторов и активностью антагонистов мускариновых рецепторов, обладают повышенной аффинностью к M3 мускариновым рецепторам и долговременной бронхорасширяющей активностью.

Краткое изложение сущности изобретения

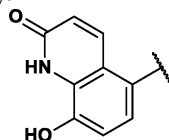
Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I, действующим в качестве как антагонистов мускариновых рецепторов, так и агонистов бета-2 адренергических рецепторов, к способам их получения, к композициям, содержащим их, к терапевтическим применениям и комбинациям с другими фармацевтическими активными ингредиентами, среди которых находятся, например, те соединения, которые применяются в лечении респираторных расстройств, например кортикостероиды, ингибиторы P38 MAP-киназы (митоген-активируемая протеинкиназа), IKK2 (ингибитор нуклеарный фактор κ B-киназы), ингибиторы HNE (нейтрофильной эластазы), ингибиторы PDE4 (фосфодиэстераза 4), модуляторы лейкотриенов, NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства) и регуляторы слизи.

Подробное описание изобретения

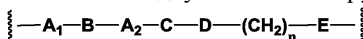
В частности, изобретение относится к соединениям общей формулы I



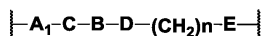
где Q представляет собой группу формулы



Y выбран из Y2 и Y1, которые представляют собой двухвалентные группы формулы



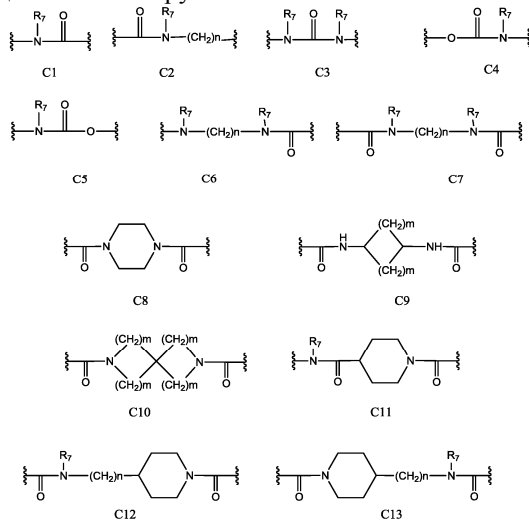
или

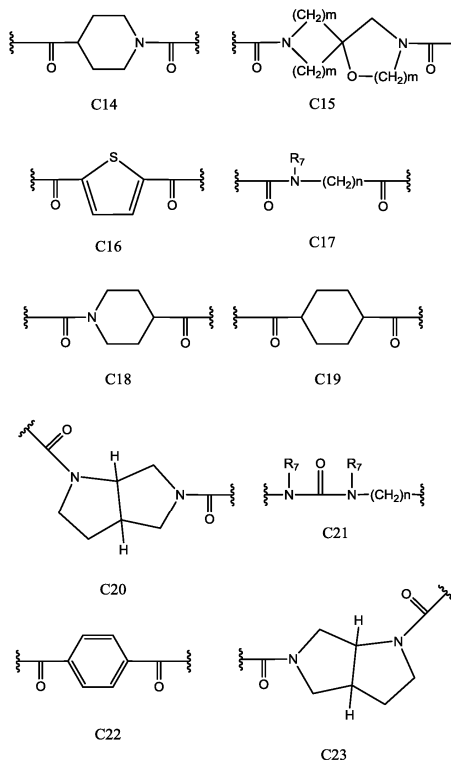


где A1 и A2 независимо отсутствуют или выбраны из (C₁-C₁₂)алкилена, (C₃-C₈)циклоалкилена и (C₃-C₈)гетероциклоалкилена, возможно замещенных одним или более заместителями, выбранными из (C₁-C₆)алкила, арил(C₁-C₆)алкила и гетероарил(C₁-C₆)алкила;

B отсутствует или выбран из (C₃-C₈)циклоалкилена, (C₃-C₈)гетероциклоалкилена, арилена или гетероарилена, возможно замещенных одной или более группами, выбранными из -OH, галогенов, -CN, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси и арил(C₁-C₆)алкила;

C отсутствует или выбран из -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -(O)CO-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- и -N(R₇)-, или представляет собой одну из приведенных ниже групп C1-C23





где R_7 в каждом случае независимо представляет собой H или выбран из линейного или разветвленного (C_1 - C_8)алкила, арил(C_1 - C_6)алкила, арилсульфанила, арилсульфинила, арилсульфонила, (C_3 - C_8)циклоалкила, (C_3 - C_8)гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

D отсутствует или выбран из (C_1 - C_{12})алкилена, (C_2 - C_{12})алкенилена, (C_2 - C_6)алкинилена, арилена, гетероарилена, (C_3 - C_8)циклоалкилена, (C_3 - C_8)гетероциклоалкилена, причем указанные арилен, гетероарилен, (C_3 - C_8)циклоалкилен и (C_3 - C_8)гетероциклоалкилен возможно замещены одной или более группами, выбранными из -OH, галогена, -CN, (C_1 - C_6)алкила, (C_1 - C_6)алкокси, (C_1 - C_6)галогеналкила, (C_1 - C_6)галогеналкокси и арил(C_1 - C_6)алкила;

n в любом случае независимо означает 0 или целое число от 1 до 3;

m в любом случае независимо означает целое число от 1 до 3;

E отсутствует или выбран из -O-, $-NR_7$ -, $-NR_7-C(O)$ -, $-C(O)-NR_7$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)-(CH_2)_n-O$ -, $-NR_7-C(O)-(CH_2)_n-O$ -, $-NR_7-C(O)-NR_7$ - и -S-;

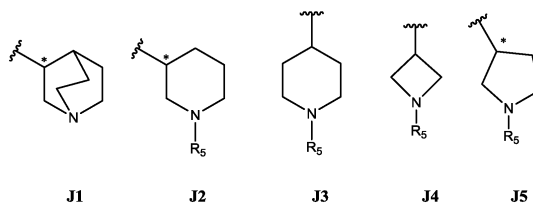
G представляет собой арилен или гетероарилен, возможно замещенные одним или более заместителями, выбранными из атомов галогенов, -OH, оксо (=O), -SH, $-NO_2$, -CN, $-CON(R_6)_2$, $-NH_2$, $-NHCOR_6$, $-CO_2R_6$, (C_1 - C_{10})алкилсульфанила, (C_1 - C_{10})алкилсульфинила, (C_1 - C_{10})алкилсульфонила, (C_1 - C_{10})алкила, арила, галогенарила, гетероарила и (C_1 - C_{10})алкокси;

R_1 выбран из (C_3 - C_8)циклоалкила, (C_3 - C_8)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арил(C_1 - C_6)алкила, гетероарил(C_1 - C_6)алкила и (C_3 - C_8)циклоалкил(C_1 - C_6)алкила, возможно замещенных одной или более группами, независимо выбранными из галогена, (C_1 - C_8)алкила и (C_1 - C_{10})алкокси;

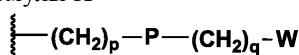
s означает 0 или целое число от 1 до 3;

R_2 представляет собой азотсодержащую группу, которая может быть выбрана из группы (а), которая представляет собой $-NR_3R_4$, где R_3 и R_4 независимо представляют собой водород или (C_1 - C_4)алкил; и

группы (б) формул J1-J4 или J5



R_5 представляет собой группу формулы K



K

где p означает 0 или целое число от 1 до 4;

q означает 0 или целое число от 1 до 4;

R отсутствует или выбран из двухвалентной группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, CO, NR₆ CH=CH, N(R₆)SO₂, N(R₆)COO, N(R₆)C(O), SO₂N(R₆), OC(O)N(R₆) и C(O)N(R₆);

W выбран из H, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила, арила и гетероарила, возможно замещенных одним или более заместителями, выбранными независимо из атомов галогенов, -OH, оксо (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)алкилсульфанила, (C₁-C₁₀)алкилсульфинила, (C₁-C₁₀)алкилсульфонила, (C₁-C₁₀)алкила и (C₁-C₁₀)алкокси;

R_6 в любом случае независимо представляет собой H или выбран из (C₁-C₁₀)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)алкенила, (C₃-C₈)циклоалкила, гетероарила и арила, возможно замещенных одним или более заместителями, выбранными из атомов галогенов, -OH, оксо (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CONH₂, -COOH, (C₁-C₁₀)алкоксикарбонила, (C₁-C₁₀)алкилсульфанила, (C₁-C₁₀)алкилсульфинила, (C₁-C₁₀)алкилсульфонила, (C₁-C₁₀)алкила и (C₁-C₁₀)алкокси, и

их фармацевтически приемлемым солям или сольватам.

Термин "фармацевтически приемлемые соли", использованный в данном документе, относится к соединениям по изобретению, полученным путем превращения любой свободной кислотной или основной группы, если таковая присутствует, в соответствующую соль присоединения основания или кислоты, которая обычно является фармацевтически приемлемой.

Подходящие примеры указанных солей могут включать, таким образом, соли присоединения минеральной или органической кислоты по основным остаткам, таким как аминогруппы, а также соли присоединения минерального или органического основания по кислотным остаткам, таким как карбоновокислотные группы.

Катионы неорганических оснований, которые могут быть использованы для получения солей в пределах объема изобретения, представляют собой ионы щелочных или щелочно-земельных металлов, таких как калий, натрий, кальций или магний.

Соли, полученные в результате реакции основного соединения, функционирующего в качестве основания, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, включают, например, соли соляной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты и лимонной кислоты.

Многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они реагируют или из которых их осаждают или кристаллизуют, известные как "сольваты". Фармацевтически приемлемые сольваты соединения по изобретению входят в объем изобретения.

В объем настоящего изобретения входят также полиморфы и кристаллические формы соединений формулы I или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Термины "галоген", "галогены" или "атомы галогенов", использованные в данном документе, включают фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно хлор или фтор, и относятся независимо к одному или более этих атомов.

Выражение "(C₁-C_x)алкил" относится к алкильным группам с прямой или разветвленной цепью, где количество атомов углерода составляет от 1 до x , предпочтительно от 1 до 6, ссылаясь на (C₁-C₆)алкил. Примерами являются метил, этил, *n*-пропил, изопропил, трет-бутил, пентил, гексил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п.

Выражение "(C₁-C_x)алкилен" относится к двухвалентным группам, где количество атомов углерода составляет от 1 до x , предпочтительно от 1 до 6, ссылаясь на (C₁-C₆)алкилен, таким как метилен, этилен, *n*-пропилен, изопропилен, *n*-бутилен, трет-бутилен, пентилен, гексилен, октилен, нонилен, децилен, ундецилен, додецилен и т.п. Вышеуказанные двухвалентные группы могут также именоваться как метандиил, этандиил, *n*-пропандиил, пропан-1,2-диил и т.п.

Выражение "(C₁-C₆)галогеналкил" относится к вышеуказанной группе "(C₁-C₆)алкил", где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогенов, которые могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга. Примеры включают галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкильные группы, где один или более атомов водорода заменены атомами галогенов, например трифторметильная группа.

Выражение "гидрокси(C₁-C₆)алкил" относится к группам -алкил-OH.

Выражения "(C₁-C₁₀)алкилсульфанил", "(C₁-C₁₀)алкилсульфинил" или "(C₁-C₁₀)алкилсульфонил" относятся соответственно к группам алкил-S-, алкил-SO-или алкил-SO₂-.

Выражение "(C₂-C_x)алкенил" относится к прямым или разветвленным углеродным цепям с одной или более двойными связями, где количество атомов углерода составляет от 1 до x . Примеры включают этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил, ундеценил, додеценил и т.п.

Выражение "(C₂-C_x)алкенилен" относится к двухвалентным группам, таким как этенилен, пропенилен, бутенилен, пентенилен, гексенилен, гептенилен, октенилен, ноненилен, деценилен, ундеценилен, додеценилен и т.п.

Выражение "(C₂-C_x)алкинил" относится к прямым или разветвленным углеродным цепям с одной или более тройными связями, где количество атомов углерода составляет от 1 до x. Примеры включают этинил, пропирил, бутирил, пентил, гексил и т.п.

Выражение "(C₂-C₆)алкинилен" относится к двухвалентным группам, таким как этинилен, пропилилен, бутилилен, пентилилен, гексилен и т.п., которые иначе обычно именуются как этиндирил, пропиндирил, бутиндирил и т.п.

Выражение "(C₁-C_x)алкокси" относится к группам алкил-окси (т.е. алкокси), где алкильная часть такая, как определено выше, где количество атомов углерода составляет от 1 до x. Примеры включают метокси (т.е. CH₃O-), этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т.п.

Выражение "(C₁-C₆)галогеналкокси" относится к вышеуказанной группе "(C₁-C₆)алкокси", где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогенов, которые могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга.

Примеры включают галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкоксигруппы, где один или более атомов водорода заменены атомами галогенов, например группа трифторметокси.

Выражение "(C₁-C₁₀)алкоксикарбонил" относится к группам (C₁-C₁₀)алкоксиC(O)-. Примеры включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропoxикарбонил, бутоксикарбонил, изопропoxикарбонил и т.п.

Выражение "(C₃-C₈)циклоалкил" относится к моно- или би-циклоалифатическим углеводородным группам с 3-8 атомами углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.1]гепт-2-ил и т.п.

Выражение "(C₃-C₈)гетероциклоалкил" относится к насыщенным или частично насыщенным моноциклическим (C₃-C₈)циклоалкильным группам, в которых по меньшей мере один кольцевой атом углерода заменен гетероатомом или гетероароматической группой (например, N, NH, S или O). Примеры включают хинуклидинил, пирролидинил, пиперидинил, азабицикло[3.2.1]октан-3-ил и азониabiцикло[2.2.2]октанил, [1.2.3.6]тетрагидропиридин-1-ил и т.п.

Выражения "(C₃-C₈)циклоалкилен" и "(C₃-C₈)гетероциклоалкилен" в данном документе относятся к двухвалентным группам. Термин циклоалкилен относится к насыщенным циклоалкандиильным и частично насыщенным моноциклическим группам, таким как циклоалкендирил. Примерами являются двухвалентные группы, такие как соответственно циклопропилен, циклобутилен, цикlopентилен, циклогексилен, циклогептилен, бицикло[2.2.1]гепт-2-илен и хинуклидинилен, пирролидинилен, пиперидинилен, азабицикло[3.2.1]октан-3-илен, азониabiцикло[2.2.2]октанилен, [1.2.3.6]тетрагидропиридин-[1.4]дирил и т.п. Вышеуказанные двухвалентные группы могут также именоваться как циклопропандирил, циклобутандирил, цикlopентандирил, циклогександирил, циклогептандирил, бицикло[2.2.1]гептандирил и хинуклидиндирил, пирролидиндирил, пиперидиндирил, азабицикло[3.2.1]октандирил, азониabiцикло[2.2.2]октандирил, [1.2.3.6]тетрагидропиридин-[1.4]дирил и т.п.

Выражение "арил" относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 20, предпочтительно от 5 до 15, более предпочтительно от 5 до 8 кольцевых атомов, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим.

Выражение "гетероарил" относится к моно-, би- или трициклическим системам с 5-20 кольцевыми атомами, предпочтительно 5-15, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и в которых по меньшей мере один кольцевой атом углерода представляет собой гетероатом или гетероароматическую группу (например, N, NH, S или O).

Примеры подходящих арильных или гетероарильных моноциклических систем включают, например, радикалы тиофена, бензола, пиррола, пиразола, имидазола, изоксазола, оксазола, изотиазола, тиазола, пиридиндила, имидазолидина, фурана и т.п.

Примеры подходящих арильных или гетероарильных бициклических систем включают радикалы нафталина, бифенилена, пурина, птеридина, бензотиазола, хинолина, изохинолина, индола, изоиндола, бензотиафена, дигидробензодиоксина, дигидроиндена, дигидробензодиоксепина, бензооксазина и т.п.

Примеры подходящих арильных или гетероарильных трициклических систем включают радикалы флуорена, а также бензоконденсированные производные вышеупомянутых гетероарильных бициклических систем.

Выражения "арилен" и "гетероарилен" относятся к двухвалентным группам, таким как фенилен, бифенилен и тиенилен. Такие группы также обычно называются "арендиильными" или "гетероарендиильными" группами; например ортофенилен также называется бензол-1,2-диилом, парафенилен также называется бензол-1,4-диилом, метафенилен также называется бензол-1,3-диилом.

Выражения "арил(C₁-C₆)алкил", "гетероарил(C₁-C₆)алкил" и "(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил" относятся к "(C₁-C₆)алкилу", соответственно замещенному одной или более арильными, гетероарильными или (C₃-C₈)циклоалкильными группами, которые определены выше.

Примеры арил(C₁-C₆)алкила включают трифенилметил.

Выражения "арилсульфанил", "арилсульфинил" или "арилсульфонил" относятся соответственно к

группам арил-S-, арил-SO- или арил-SO₂-. Примерами с предпочтительными арильными группами являются фенил-S-, фенил-SO- или фенил-SO₂-.

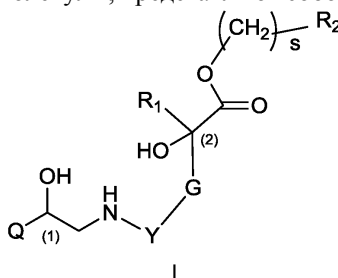
Выражение "галогенарил" относится к вышеуказанной группе "арил", где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогенов, которые могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга.

В данном документе группировка оксо обозначена (O) в качестве альтернативы другим общепринятым обозначениям, например (=O). Таким образом, что касается общей формулы, карбонильная группа предпочтительно обозначена как -C(O)- в качестве альтернативы другим общепринятым обозначениям, таким как -CO-, -(CO)- или -C(=O)-. Как правило, заключенная в скобки группа представляет собой боковую группу, не входящую в цепь, и скобки используют, когда это считается полезным для устранения неоднозначности линейных химических формул. Например, сульфонильная группа -SO₂- может быть также представлена как -S(O)₂- для устранения неоднозначности, например, относительно сульфинильной группы -S(O)O-.

Везде, где основные аминогруппы или четвертичные аммониевые группы присутствуют в соединениях формулы I, как указано выше, могут присутствовать физиологически приемлемые анионы, выбранные из хлорида, бромида, йодида, трифторацетата, формиата, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, цитрата, фумарата, тартрата, оксалата, сукцината, бензоата, паратолуолсульфоната, памоата и нафталиндисульфоната. Подобным образом, в присутствии кислотных групп, таких как группы -COOH, соответствующие физиологические катионные соли также могут присутствовать, например ионы щелочных или щелочно-земельных металлов.

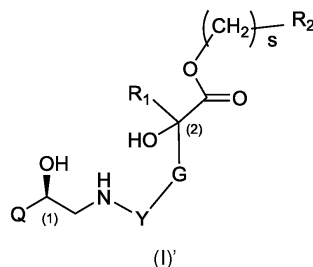
Соединения общей формулы I содержат по меньшей мере два стереогенных центра. Следовательно, изобретение также охватывает любые оптические стереоизомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении.

В частности, атом углерода (2), связанный с группами R₁, -OH, G и C=O, и атом углерода (1), связанный с Q, -OH и остальной частью молекулы, представляют собой стереогенные центры.



Таким образом, соединения по изобретению, имеющие по меньшей мере два стереогенных центра, могут соответственно существовать в виде по меньшей мере четырех диастереоизомеров. В тех случаях, когда соединения по изобретению обладают более чем двумя стереогенными центрами, тогда они будут существовать в виде 2ⁿ диастереоизомеров (где n означает количество стереогенных центров). Следует иметь в виду, что все такие изомеры и их смеси в любом соотношении входят в объем настоящего изобретения.

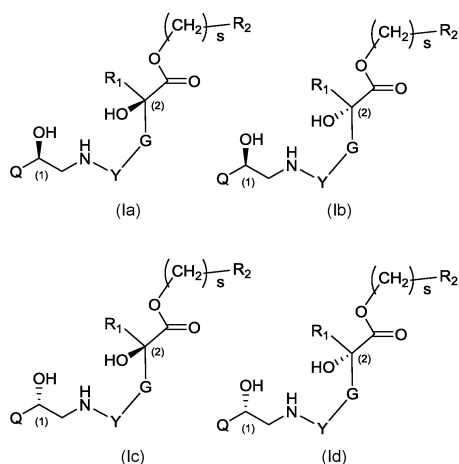
В предпочтительном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I)', которые представляют соединения формулы I, как определено выше, где абсолютная конфигурация атома углерода (1) такая, как показано ниже



Абсолютная конфигурация для хирального углерода определена посредством рентгеноструктурного анализа и присвоена согласно номенклатуре Кана-Ингольда-Прелога, руководствуясь правилом старшинства групп.

В предпочтительном воплощении для соединений формулы I абсолютная конфигурация по атому углерода (1) представляет собой (R).

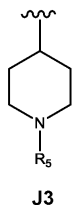
Как уже упоминалось, соединения формулы I могут существовать в виде по меньшей мере четырех диастереоизомеров (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), приведенных ниже, которые входят в объем настоящего изобретения, и каждый диастереоизомер (Ia), (Ib), (Ic), (Id) может представлять собой смесь соответствующих эпимеров, когда третий стереогенный центр присутствует в молекуле.



В дополнительном предпочтительном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (Ia) или (Ib), которые соответственно являются соединениями формулы I, как определено выше, где абсолютная конфигурация по атому углерода (1) представляет собой (R) и по атому углерода (2) представляет собой (R); или где абсолютная конфигурация по атому углерода (1) представляет собой (R), а по атому углерода (2) представляет собой (S).

Следует иметь в виду, что все предпочтительные группы или воплощения, описанные ниже и выше для соединений формулы I, могут быть скомбинированы друг с другом и применимы также к соединениям формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (I') *mutatis mutandis* (с соответствующими изменениями).

Первое предпочтительное воплощение относится к группе соединений общей формулы I, где R_2 представляет собой группу формулы J3



R_5 представляет собой группу формулы K, где p означает 0 или 1, R отсутствует или представляет собой CO, q отсутствует или означает 1 и W представляет собой H или выбран из (C_1-C_6) алкила и арила, а все остальные переменные такие, как определено выше.

В более предпочтительном воплощении R_2 представляет собой группу формулы J3, R_5 представляет собой метил или бензил, а все остальные переменные такие, как определено выше.

В еще одном предпочтительном воплощении G представляет собой арилен и R_1 представляет собой арил, возможно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_8) алкила и (C_1-C_{10}) алкокси.

В дополнительном предпочтительном воплощении A1 и A2 независимо отсутствуют или выбраны из метилена, этилена, пропилена, бутилена, пентилена, гексилена, гептилена, октилена и нонилена, G представляет собой фенилен и R_1 представляет собой фенил, возможно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_{10}) алкокси, а все остальные переменные такие, как определено выше.

В этом первом предпочтительном воплощении, когда R_1 представляет собой фенильную группу, замещенную одной или более группами, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_8) алкила и (C_1-C_{10}) алкокси, тогда R_1 предпочтительно замещен в пара- и/или мета-положении.

В другом предпочтительном воплощении E представляет собой -O-, или -C(O)-(CH₂)_n-O-, или -NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-; G представляет собой фенилен, где E связан с фенильным кольцом G в мета-положении, и R_1 представляет собой фенил, возможно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, (C_1-C_8) алкила или (C_1-C_{10}) алкокси.

Также в этом другом предпочтительном воплощении, когда R_1 представляет собой фенил, замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, (C_1-C_8) алкила или (C_1-C_{10}) алкокси, тогда R_1 предпочтительно замещен в пара- и/или мета-положении.

Наиболее предпочтительными соединениями в этом другом предпочтительном воплощении являются соединения формулы (I),

где Y представляет собой Y2;

A2 отсутствует и A1 независимо выбран из (C_1-C_{12}) алкилена, который представляет собой метилен, этилен, н-пропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен, октилен;

В отсутствует или выбран из (C_3-C_8) гетероциклоалкилена, который представляет собой пиперидинил; арилена, который представляет собой фенилен; и гетероарилена, который представляет собой пи-

ридиндиил; причем В возможно замещен одной или более группами, независимо выбранными из -ОН; галогена, который представляет собой фтор, хлор, бром; (C₁-C₆)алкокси, который представляет собой метокси, этокси, изопропокси; (C₁-C₆)галогеналкила, который представляет собой трифторметил; и (C₁-C₆)галогеналкокси, который представляет собой трифторметокси;

С отсутствует или выбран из -C(O)- либо представляет собой одну из следующих групп: C1, C2, C7, C8, C9, C10, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C23, где R₇ представляет собой H;

Д отсутствует или выбран из арилена, который представляет собой парафенилен или метафенилен; (C₃-C₈)циклоалкилена, который представляет собой циклогександиил; (C₃-C₈)гетероциклоалкилена, который представляет собой пиперидиндиил, пирролидиндиил, азетидиндиил;

n в любом случае независимо означает 0 или целое число 1, 2 или 3;

m в любом случае независимо означает целое число 1, 2 или 3;

Е отсутствует или выбран из -O-; -C(O)-(CH₂)_n-O-, который представляет собой -C(O)-CH₂-O-; -NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-, который представляет собой -NH-C(O)-CH₂-O-;

G представляет собой арилен, который представляет собой метафенилен;

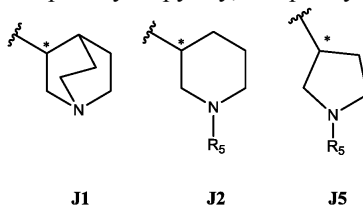
R₁ выбран из тиофенила, циклогексила или фенила, возможно замещенных в пара- и/или мета-положении одной или более группами, независимо выбранными из фтора, метила, этила;

s означает 1;

R₂ представляет собой J3, где R₅ представляет бензил, и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Второй предпочтительной группой соединений являются соединения общей формулы I,

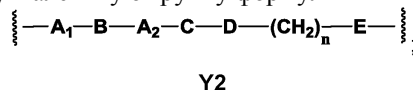
где R₂ представляет собой азотсодержащую группу, выбранную из J1, J2 или J5



а все остальные переменные такие, как определено выше.

Особенно предпочтительными соединениями формулы I являются соединения,

где Y представляет собой двухвалентную группу формулы



A2 отсутствует и A1 независимо выбран из (C₁-C₁₂)алкилена, который представляет собой метилен, этилен, n-пропилен, изопропилен, бутилен, пентилен, гексилен, гептилен, октилен;

В отсутствует или выбран из (C₃-C₈)гетероциклоалкилена, который представляет собой пиперидинилен; арилена, который представляет собой фенилен; или гетероарилена, который представляет собой пиридиндиил, пиразолдиил; причем В возможно замещен одной или более группами, выбранными из -ОН, галогена, который представляет собой фтор, хлор, бром; -CN; (C₁-C₆)алкила, который представляет собой метил; (C₁-C₆)алкокси, который представляет собой метокси, этокси, изопропокси; (C₁-C₆)галогеналкила, который представляет собой трифторметил; и (C₁-C₆)галогеналкокси, который представляет собой трифторметокси;

С отсутствует или выбран из -O-, -C(O)- либо представляет собой одну из следующих групп: C1, C2, C4, C7, C8, C9, C10, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23;

где R₇ в каждом случае независимо представляет собой H или выбран из (C₁-C₈)алкила, который представляет собой метил, этил; и арил(C₁-C₆)алкила, который представляет собой бензил;

Д отсутствует или выбран из арилена, который представляет собой парафенилен или метафенилен; (C₃-C₈)циклоалкилена, который представляет собой циклогександиил; (C₃-C₈)гетероциклоалкилена, который представляет собой пиперидиндиил, пирролидиндиил, азетидиндиил;

n в любом случае независимо означает 0 или целое число от 1 до 3;

m в любом случае независимо означает целое число от 1 до 3;

Е отсутствует или выбран из -O-; -NR₇-, который представляет собой -NH-; -NR₇-C(O)- который представляет собой -NH-C(O)-; -C(O)-NR₇-, который представляет собой -C(O)-NH-; -C(O)-(CH₂)_n-O-, который представляет собой -C(O)-CH₂-O-; -NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-, который представляет собой -NH-C(O)-CH₂-O-;

G представляет собой арилен, который представляет собой метафенилен или парафенилен;

R₁ выбран из тиофенила, циклогексила, цикlopентила и фенила, возможно замещенных одной или более группами, независимо выбранными из фтора, метила, этила и метокси;

s означает 0, 1 или 2;

R₂ представляет собой азотсодержащую группу, которая может быть выбрана из

группы (a), которая представляет собой -NR₃R₄, где R₃ и R₄ представляют собой метил; и

группы (б) формул J1-J4 или J5, где R₅ представляет собой метил или бензил, и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений общей формулы I.

Согласно настоящему изобретению также предложены фармацевтические композиции соединений формулы I, одних, или в комбинации с, или в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединений формулы I для приготовления лекарственного средства.

В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединений формулы I для предупреждения и/или лечения любого бронхообструктивного или воспалительного заболевания, предпочтительно астмы, или хронического бронхита, или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединений формулы I для изготовления лекарственного средства для предупреждения и/или лечения любого бронхообструктивного или воспалительного заболевания, предпочтительно астмы, или хронического бронхита, или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Согласно настоящему изобретению предложен также способ предупреждения и/или лечения любого бронхообструктивного или воспалительного заболевания, предпочтительно астмы, или хронического бронхита, или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы I.

Согласно настоящему изобретению предложены также фармацевтические композиции, вводимые путем ингаляции.

Ингалируемые препараты включают ингалируемые порошки, содержащие пропеллент дозирующие аэрозоли или не содержащие пропеллент ингалируемые композиции.

Изобретение также относится к устройству, которое может представлять собой однократный или многократный сухой порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор и небулайзер тонкого тумана, содержащие соединения формулы I.

Изобретение также относится к набору, содержащему фармацевтические композиции соединения формулы I, одного, или в комбинации с, или в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами, и устройству, которое может представлять собой однократный или многократный сухой порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор и небулайзер тонкого тумана, содержащие указанную комбинацию или смесь.

Согласно конкретным воплощениям настоящего изобретения предложены соединения, указанные ниже.

№	НАЗВАНИЕ СТРУКТУРЫ
1	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
2	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-(пара-толил)ацетат
3	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат
4	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-фторфенил)-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат
5	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-(мета-толил)ацетат
6	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(2-хлорфенил)-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат
7	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-(орто-толил)ацетат
8	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(2-этилфенил)-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат
9	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-(тиофен-2-ил)ацетат
10	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-циклогексил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат
11	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-этилфенил)-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат
12	(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-(4-метоксифенил)ацетат
12A	(R)-хинуклидин-3-ил-2-циклопентил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат
13	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
14	(R)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
15	(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
16	(R)-(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
17	(S)-2-(диметиламино)этил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
18	(R)-2-(диметиламино)этил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
19	(S)-(R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
20	(R)-(R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
21	(S)-1-метилпиперидин-4-ил-2-гидроксид-3-((5-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
22	(R)-1-метилпиперидин-4-ил-2-гидроксид-3-((5-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
23	(S)-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-гидроксид-3-((5-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
24	(R)-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2-гидроксид-3-((5-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
25	(S)-(R)-1-метилпиперидин-3-ил-2-гидроксид-3-((5-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
26	(S)-1-метилазетидин-3-ил-2-гидроксид-3-((5-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
27	(R)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидроксид-3-((6-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)гексил)окси)фенил)-2-фенилацетат
28	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидроксид-3-((7-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)гептил)окси)фенил)-2-фенилацетат
29	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидроксид-3-((6-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)гексил)окси)фенил)-2-фенилацетат
30	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидроксид-3-((8-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)октил)окси)фенил)-2-фенилацетат
31	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидроксид-3-((1-(4-(2-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
32	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
32A	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
32B	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метоксибензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
32C	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(6-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)никотинамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
32D	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(3-этокси-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
32E	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-(трифторметокси)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
32F	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(2-фтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензамидо)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
32G	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-изопропоксибензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
32H	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(2-хлор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
32I	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(2-фтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-5-метоксибензамидо)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
32J	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(2-хлор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-5-метоксибензамидо)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
32K	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиколинамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
32L	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(2,3-дифтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
32M	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-(трифторметил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
33	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(4-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-пиперидин-1-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
33A	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(4-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидронафталин-1-ил)этил)амино)этил)пиперидин-1-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
34	(R)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)этокси)фенил)-2-фенилацетат
35	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-пиперидин-1-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-

	фенилацетат
36	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
36A	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
37	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
38	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)этокси)фенил)-2-фенилацетат
39	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)этил)фенил)-2-фенилацетат
40	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)этил)фенил)-2-фенилацетат
41	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-бензоил)азетидин-3-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
42	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)азетидин-3-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
42A	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат

42B	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-((2-фтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-5-метоксифенил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
42C	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
42D	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
42E	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метоксибензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
42F	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
43	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
44	(R)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
45	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-(бензил(3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
46	(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-(4-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)бензамидо)фенил)-2-фенилацетат
47	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-

	гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетат
48	(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетат
49	(R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетат
50	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((3-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетат
51	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(4-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
52	(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(4-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат
53	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
54	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)карбонил)амино)фенил)-2-фенилацетат
55	(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-(5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентанамидо)фенил)-2-фенилацетат
56	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)уреидо)фенил)-2-фенилацетат
57	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)метил)бензамидо)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
58	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
59	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
60	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)этил)(метил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
61	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
62	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклогексил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
63	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
64	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
65	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)пиперидин-4-ил)амино)-2-

	оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
66	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
67	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)азетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
68	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
69	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)пиперидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
70	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
71	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)пиперидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
72	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((S)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
73	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((S)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат

74	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((3aR,6aR)-5-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
75	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((R)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
76	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((R)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
77	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((3aS,6aS)-5-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
78	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензоил)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
79	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
80	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензамидо)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
81	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метоксибензоил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
82	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-

	гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метоксибензоил)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
83	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(этил(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
84	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)этил)(метил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
85	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)пропил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
86	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
87	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(бензил(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
88	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
89	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(((4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
90	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)этил)бензамидо)циклогексил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
91	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
92	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
93	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
94	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(7-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
95	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
96	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
97	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
98	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-

	оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
99	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
100	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-4-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
101	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
102	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)азетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
103	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
104	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
105	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
106	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат

107	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пирролидин-3-ил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
108	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((S)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
109	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((S)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
110	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
111	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((3aR,6aR)-1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
112	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((3aS,6aS)-1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
113	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
114	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)циклобутил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
115	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(4-(9-(4-(2-(((R)-2-

	гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
116	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
117	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(7-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,7-diazаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
118	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(4-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперазин-1-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
119	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(2-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,7-diazаспиро[3.5]нонан-7-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
120	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,6-diazаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
121	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-1-окса-4,9-diazаспиро[5.5]ундекан-4-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
122	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)-2,9-diazаспиро[5.5]ундекан-2-карбонил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
123	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)карбамоил)бензил)окси)- фенил)-2-фенилацетат
124	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4- (((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5- ил)этил)амино)метил)-3- метоксибензамидо)циклобутил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2- фенилацетат
125	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((2-(4-(((R)-2- гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5- ил)этил)амино)метил)бензамидо)этил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2- фенилацетат
126	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((2-(4-(((R)-2- гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5- ил)этил)амино)метил)-3- метоксибензамидо)этил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
127	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3- гидрокси-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5- ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2- оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
128	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-фтор-4-(((R)-2- гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5- ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2- оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
129	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4- (((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5- ил)этил)амино)метил)-3-метилбензамидо)циклобутил)амино)-2- оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
130	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4- (((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5- ил)этил)амино)метил)-2-метоксибензамидо)циклобутил)амино)-2- оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
131	(S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4- (((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-

	ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
132	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-фтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
133	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-хлор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
134	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2,3-дифтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
135	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-хлор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
136	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-бром-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
137	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-хлор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-5-метоксибензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
138	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-(трифторметил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
139	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-фтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензамидо)циклобутил)амино)-2-

	оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
140	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-этокси-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
141	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-(трифторметокси)бензамидо)циклобутил)-амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
142	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-фтор-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-5-метоксибензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат
143	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-изопропоксибензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
144	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиколинамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
145	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(6-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)никотинамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
146	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)фенил)ацетамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
147	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат

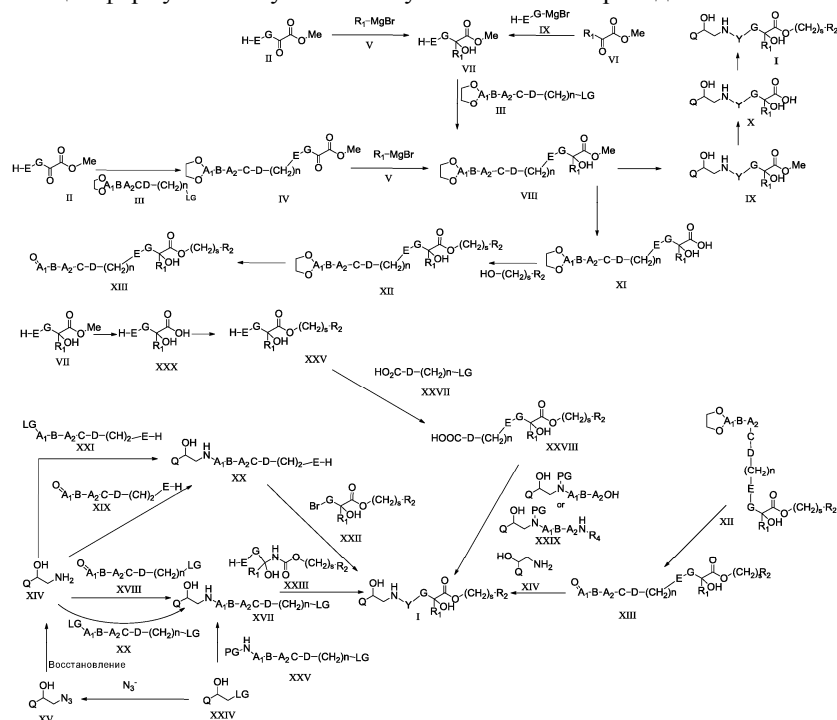
148	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
149	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)циклогексил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
150	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат
151	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
152	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)глицил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
153	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензоил)глицил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
154	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензоил)глицил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
155	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метоксибензоил)глицил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
156	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(5-(4-(((R)-2-

	гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
157	(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(1R,4S)-4-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат
158	1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
159	((R)-1-бензилпирролидин-3-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
160	((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
161	(1-циклобутилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
162	(1-метилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
163	(R)-1-бензилпирролидин-3-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
164	(S)-1-бензилпирролидин-3-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
165	1-бензилазетидин-3-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат
166	1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)фенил)-уреидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
167	1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метокси)фенил)уреидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат
168	1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метокси)фенил)уреидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат

Соединения по изобретению могут быть получены из легкодоступных исходных веществ с использованием обычных методов и методик или с использованием другой информации, доступной специалистам в данной области техники. Хотя в данном документе может быть показано или описано конкретное воплощение настоящего изобретения, специалисты в данной области поймут, что все воплощения или аспекты настоящего изобретения могут быть получены с использованием способов, описанных в данном документе или с использованием других известных способов, реагентов и исходных веществ. В тех случаях, когда приведены типичные или предпочтительные технологические условия (т.е. реакционные температуры, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давления и т.д.), другие технологические условия также могут быть использованы, если не указано иное. Хотя оптимальные реакционные условия могут варьировать в зависимости от использованных конкретных реагентов или растворителя, такие условия без труда могут быть определены специалистом в данной области по рутинным ме-

тодикам оптимизации.

Соединения общей формулы I могут быть получены согласно приведенной ниже схеме синтеза.



Общая методика получения соединений формулы I

Соединения формулы I являются соединениями, в которых Y представляет собой двухвалентную группу формулы Y1 или Y2. Хотя группы Y1 и Y2 являются разными, подход, который рассматривается для синтеза соединений формулы I, в которых Y представляет собой Y1 или Y2, является аналогичным и в основном зависит от функциональной группы, присутствующей в линкере Y. Синтез, описанный ниже для Y2, может быть распространен с незначительными модификациями на Y1.

Соединение XII является соединением, где A1 представляет собой алкилен, замещенный оксо, что приводит к альдегиду или кетону, защищенному в виде циклического ацетала. Защитная группа циклический ацеталь (PG) может быть удалена с получением соединения формулы XIII.

При синтезе соединений формулы I может потребоваться защита потенциальных реакционноспособных функциональных групп в дополнение к уже описанным способам. Примеры совместимых защитных групп (PG) и конкретные способы защиты и удаления защитных групп описаны в "Protecting groups in organic synthesis" by T.W. Green and P. Wutz (Wiley-Interscience publication, 1999). Соединения I могут быть получены, например, в результате реакции соединения общей формулы XIII с соединением формулы XIV. Эта реакция восстановительного аминирования может быть осуществлена согласно нескольким разным протоколам, описанным в литературе. Например, она может быть осуществлена в растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран (THF) или дихлорметан (DCM), с использованием восстановителя, такого как NaBH₄, NaCNBH₃ или NaB(AC₃O)₃H. Перед добавлением восстановителя полезным может быть предварительное образование имина. Реакция протекает спокойно при комнатной температуре (КТ) в течение 1-12 ч.

Промежуточное соединение XII легко может быть получено в результате реакции соединения XI с соединением формулы HO-(CH₂)_s-R₂ в известных условиях конденсации для получения сложных эфиров. Реакция протекает спокойно в апротонном полярном растворителе, таком как DCM, THF или DMF, при комнатной или повышенной температуре в присутствии агента конденсации, такого как EDC, DCC, NHTU. Альтернативно, кислота XI может быть превращена в соответствующий хлорангидрид (например, с использованием COCl₂ в DMC) или имидазолидин (с использованием CDI в DCM или DMF) и затем обработана HO-(CH₂)_s-R₂.

Промежуточное соединение XI легко может быть получено в результате омыления сложного эфира VIII с использованием гидроксидов щелочных металлов в полярном растворителе, таком как MeOH, EtOH и THF, смешанном с водой в подходящем соотношении. Реакция протекает при КТ, но более высокая температура может ускорять реакцию, окончание которой может происходить за период времени от 30 мин до в течение ночи.

Синтез соединения формулы VIII может быть осуществлен многими различными способами, все в зависимости от функциональных групп, присутствующих в G. Например, это соединение может быть получено в результате реакции соединения VII с соединением III. В случае, когда n больше нуля и E представляет собой -O-, реакция представляет собой общеизвестную реакцию алкилирования фенолов.

Уходящая группа LG легко может быть замещена в результате реакции двух соединений в полярном растворителе, таком как, например, без ограничения, ACN или DMF, в течение одного или более часов при комнатной или повышенной температуре.

Такие же реакционные условия могут быть использованы для превращения соединения II в соединение IV с использованием соединения формулы III.

Соединение формулы VII может быть получено путем присоединения реагента Гриньяра (или других металлсодержащих производных) к кето-содержащим соединениям, таким как VI или II. Выбор одной из двух возможных реакций зависит от имеющегося подходящего реагента Гриньяра или предшественника для его образования. Превращение VI в VII может быть осуществлено в растворителе, таком как Et₂O или THF, при температуре ниже 0°C. Реакция обычно спокойная и завершается за период времени от 1 ч до в течение ночи при комнатной температуре. Такие же реакционные условия могут быть использованы для реакции IV с V с образованием VIII.

В другом воплощении настоящего изобретения промежуточное соединение VIII может быть использовано для получения соединения I с использованием другого подхода.

Сначала с соединения VIII удаляют защитную группу с образованием альдегида, который легко может быть подвергнут взаимодействию с соединением формулы XIV в условиях восстановительного аминирования, описанных выше для превращения XIII в I. Полученный сложный эфир формулы IX затем гидролизуют в кислотных или основных водных условиях, как описано для получения XI, с получением X, который может быть подвергнут взаимодействию в условиях образования сложных эфиров с соединением формулы HO-(CH₂)_s-R₂.

Присутствие группировок OH и NH, например, в соединении формулы X может влиять на образование сложного эфира I, так как эти функциональные группы конкурируют с OH в HO-(CH₂)_s-R₂. По этой причине стоит рассмотреть выполнение такой реакции для превращения X в I, используя промежуточное соединение, в котором OH и NH защищены подходящей защитной группой. Для этой цели силильные эфиры для OH и карбаматы для NH являются общеизвестными защитными группами, но при выборе защитных групп не следует ограничиваться ими, так как выбор часто зависит от сложности молекулы и присутствия других функциональных групп в Y, которые могут быть несовместимыми с реакционными условиями, необходимыми для введения или удаления защитных групп.

Подобное рассуждение применимо для группировки Q, которая содержит OH фенола. Кроме того, в данном случае его реакционная способность предполагает его защиту во избежание конкурентной реакции и образования побочных продуктов. Бензил является подходящей защитной группой. Конкретная последовательность реакций для получения соединения I может быть разной от случая к случаю, и специалисты в данной области без труда определяют подходящую последовательность, которая должна быть установлена с учетом структуры линкера Y.

В другом воплощении изобретения соединения I, несущие сложноэфирную группировку в линкере Y, могут быть получены путем обработки соединения XXVIII соединением XXIX, где A2 функционализирован OH, в условиях реакции конденсации для получения сложных эфиров. Соединение формулы I, где C равно C1, может быть получено в результате реакции соединения XXVIII с соединением XXIX, где A2 замещен -NR₇, в реакционных условиях, известных для получения амида из карбоновой кислоты и аминов. Используя аналогичный подход, можно синтезировать соединение формулы I, где C имеет одно из остальных указанных значений, используя промежуточные соединения, содержащие корректные функциональные группы, которые могут взаимодействовать с образованием одного из значений C.

Соединение XXVIII может быть получено в результате реакции соединения XXV с подходящим промежуточным соединением, чья формула зависит от структуры линкера Y. Примером является получение соединения формулы I, где E представляет собой -O-, которое легко может быть получено в результате обработки соединения XXV соединением XXVII, где LG является уходящей группой, такой как хлор, бром или сульфаты. Реакция алкилирования может быть осуществлена в полярных растворителях, таких как DCM, ACN или DMF, при комнатной или повышенной температуре в присутствии основания, которое может катализировать реакцию.

Соединение XXV может быть получено из соединения XXX в результате реакции образования сложных эфиров, уже описанной для превращения XI в XII. Соединение XXX получают из соединения VII в результате стандартной реакции гидролиза сложных эфиров.

Соединения VII, XXX и XXV все являются подходящими промежуточными соединениями для получения индивидуальных стереоизомеров соединения формулы I. Например, смеси изомеров этих трех промежуточных соединений могут быть разделены посредством хирального хроматографического разделения. В случае, например, когда R2 представляет собой энантимерно чистый J1, J2 или J5, соединение XXV представляет собой смесь диастереоизомеров, которые могут быть разделены посредством нормального хроматографического разделения.

Абсолютная конфигурация стереоогенного центра, присутствующего в VII, сохраняется без изменения на всем пути синтеза для превращения VII в конечное соединение I.

В другом воплощении соединения I могут быть получены согласно другому синтетическому подходу, в котором соединение XX подвергают взаимодействию с соединением XXII в условиях реакции пе-

рекрестного сочетания, катализируемой переходным металлом, с последующим восстановлением двойной связи $-(CH)_2-$, что приводит к получению соединения формулы I, где $n=2$. Альтернативно, оно может быть получено в результате реакции соединения XVII с соединением XXIII в условиях, описанных выше для реакции соединения II с соединением III.

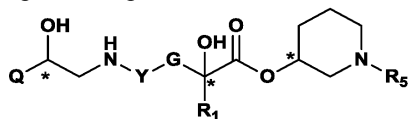
Промежуточные соединения XX и XVII могут быть получены в результате реакции соединения XIV в условиях восстановительного аминирования, описанных выше для реакции соединения XIII с XIV, начиная с соединения XIX и XVIII соответственно. Альтернативно, соединения XX и XVII могут быть получены в результате алкилирования соединения XIV соединением XXI и XX соответственно в условиях алкилирования, описанных выше для получения соединения VIII путем проведения реакции соединения VII с соединением III.

Соединения XIV могут быть получены простым восстановлением азида XV. Реакция может быть осуществлена посредством каталитического гидрирования в присутствии палладиевого катализатора. Реакция протекает в полярном растворителе, таком как метанол или этанол, в атмосфере водорода или в условиях переноса водорода, используя, например, 1,4-циклогексадиен или 1-метил-1,4-циклогексадиен в качестве источника водорода. Реакция протекает при комнатной температуре. В случае если ее осуществляют в условиях переноса водорода, может потребоваться более высокая температура. Альтернативно, превращение может быть осуществлено в условиях реакции Штаудингера.

Азид XV легко может быть получен из XXIV посредством общеизвестного нуклеофильного замещения алкилбромидом азидом щелочного металла. Реакция протекает при температуре в диапазоне от 50 до 80°C и в полярном растворителе, таком как, например, DMF или NMP, и может быть ускорена присутствием йодида щелочного металла.

В другом воплощении соединения XVII могут быть получены в результате реакции промежуточного соединения XXIV с амином XXV. Эта реакция представляет собой обычное алкилирование амина, при котором уходящую группу LG (обычно хлор, бром или сульфат) замещают нуклеофилом, подобным амину XXV как таковому, или защищают по аминиевой группировке. Несколько способов осуществления реакции, которая обычно протекает в полярном растворителе при температуре выше комнатной температуры, описаны в литературе.

Соединения формулы I, где s означает 0 и R_2 представляет собой J1, J2 или J5, содержат три стерео-генных центра, которые указаны ниже (где, например, J=J2) символом *. Таким образом, структура формулы I характеризуется разными стереоизомерами.



Каждый диастереоизомер теоретически может быть получен в результате хроматографического разделения смеси, полученной в результате взаимодействия рацемических смесей требуемых промежуточных соединений. Ясно, что этот подход не является удобным и его можно использовать только для разделения смесей, содержащих несколько диастереоизомеров.

При более удобном подходе синтез каждого индивидуального стереоизомера может быть осуществлен с использованием в реакции, описанной выше, только энантимерно чистых промежуточных соединений.

Энантимерно чистый спирт, необходимый для получения соединений I, где R_2 представляет собой J1, J2 или J5, коммерчески доступен.

Получение индивидуальных энантимерно чистых соединений XXIV, где LG представляет собой бром, описано в WO2005/092861 (которая процитирована в WO2007/107228).

Согласно изобретению также предложены фармацевтические композиции соединений I в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, описанными, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Введение соединений по изобретению можно осуществлять в соответствии с потребностями пациента, например перорально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально и инфузией), ингаляцией, ректально, вагинально, наружно, местно, трансдермально и в глаз.

Для введения соединений по изобретению могут быть использованы различные твердые пероральные лекарственные формы, в том числе такие твердые формы, как таблетки, гелевые капсулы, капсулы, каплетки, гранулы, пастилки и порошки. Соединения по изобретению можно вводить сами по себе или в комбинации с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, манит, лактоза, крахмалы) и известными эксципиентами, включающими суспендирующие агенты, солюбилизаторы, буферные агенты, связующие, разрыхлители, консерванты, красители, корригенты, смазывающие вещества и т.п. Капсулы, таблетки и гели с пролонгированным высвобождением также являются предпочтительными при введении соединений по настоящему изобретению.

Для введения соединений по изобретению также могут быть использованы различные жидкие пероральные лекарственные формы, в том числе водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы также могут содержать подходящие известные инертные

разбавители, такие как вода, и подходящие известные эксципиенты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, подсластители, корригенты, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений по изобретению. Соединения по изобретению можно вводить инъекциями, например, внутривенно, в форме изотонического стерильного раствора. Другие препараты также возможны.

Суппозитории для ректального введения соединений по изобретению могут быть изготовлены путем смешивания соединения с подходящим эксципиентом, таким как масло какао, салицилатами и полиэтиленгликолями.

Композиции для вагинального введения могут быть в форме крема, геля, пасты, пенки или спрея, содержащих помимо активного ингредиента подходящие носители, которые также известны.

Для наружного введения фармацевтическая композиция может быть в форме кремов, мазей, лосьонов, эмульсий, суспензий, гелей, растворов, паст, порошков, спреев и капель, подходящих для введения на кожу, в глаз, ухо или нос. Наружное введение может также включать в себя трансдермальное введение с помощью таких средств, как трансдермальные пластыри.

Для лечения заболеваний дыхательных путей соединения по изобретению предпочтительно вводят ингаляцией.

Ингалируемые препараты включают ингалируемые порошки, содержащие пропеллент дозирующие аэрозоли или не содержащие пропеллент ингалируемые композиции.

Для введения в виде сухого порошка могут быть использованы одно- или многодозовые ингаляторы. В этом случае порошком могут быть заполнены желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки или резервуар.

К порошкообразному соединению по изобретению может быть добавлен разбавитель или носитель, обычно нетоксичный и химически инертный по отношению к соединениям по изобретению, например лактоза или любая другая добавка, подходящая для улучшения вдыхаемой фракции.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-пропеллент, такой как гидрофторалканы, могут содержать соединения по изобретению либо в растворе, либо в диспергированной форме. Подаваемые пропеллентом композиции могут также содержать другие ингредиенты, такие как соразтворители, стабилизаторы и возможно другие эксципиенты.

Не содержащие пропеллент ингалируемые композиции, содержащие соединения по изобретению, могут быть в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде, и их можно доставлять с помощью струйных или ультразвуковых небулайзеров, известных из предшествующего уровня техники, или небулайзеров тонкого тумана, таких как RespiMat®.

Соединения по изобретению можно вводить в качестве только одного активного агента или в комбинации с другими фармацевтическими активными ингредиентами, включающими те из них, которые в настоящее время используют в лечении респираторных расстройств, например кортикостероиды, ингибиторы P38 MAP-киназы, IKK2, ингибиторы HNE, ингибиторы PDE4, модуляторы лейкотриенов, NSAID и регуляторы слизи.

Дозировки соединений по изобретению зависят от целого ряда факторов, включающих конкретное заболевание, подлежащее лечению, тяжесть симптомов, путь введения, частота введения доз, конкретное используемое соединение, эффективность, токсикологический профиль и фармакокинетический профиль соединения.

Предпочтительно соединения формулы I можно вводить, например, в дозировке, составляющей от 0,001 до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 до 500 мг/сутки.

Когда соединения формулы I вводят ингаляционным путем, тогда их предпочтительно вводят в дозировке, составляющей от 0,001 до 500 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 до 200 мг/сутки.

Соединения формулы I можно вводить для предупреждения и/или лечения бронхообструктивных или воспалительных заболеваний, таких как астма, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная гиперреактивность, кашель, эмфизема или ринит; урологических расстройств, таких как недержание мочи, поллакиурия, цистоспазм, хронический цистит и гиперреактивный мочевого пузыря (ОАВ); желудочно-кишечных расстройств, таких как кишечный синдром, спастический колит, дивертикулит, пептическая язва, желудочно-кишечная подвижность или секреция желудочной кислоты; сухости во рту; мигриаз, тахикардии; офтальмических интервенций, сердечно-сосудистых расстройств, таких как индуцированная блуждающим нервом синусовая брадикардия.

Настоящее изобретение далее будет дополнительно описано приведенными ниже примерами.

Промежуточные соединения для синтеза конечных соединений общей формулы I получали, как описано ниже.

Получение промежуточных соединений и примеры

Химические названия соединений были созданы с использованием Structure To Name Enterprise 10.0 Cambridge Soft для названий всех конечных соединений или с использованием ChemDraw Professional 15 для названий промежуточных соединений.

Сокращения.

Et₂O=Диэтиловый эфир; Et₃N=триэтиламин; DCE=1,2-дихлорэтан; TEA=триэтиламин; DCC=N,N'-дициклогексилкарбодиимид; HOBT=гидроксibenзотриазол; HATU=гексафторфосфат (диметиламино)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метанимина; EDC=гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида; DMAP=4-диметиламинопиридиндил; DMF=диметилформамид; EtOAc=этилацетат; КТ=комнатная температура; THF=тетрагидрофуран; DCM=дихлорметан; Me-OH=метиловый спирт; EtOH=этиловый спирт; LHMSD=бис-(триметилсилил)амид лития; m-CPBA=мета-хлорпероксибензойная кислота; TFA=трифторуксусная кислота; ЖХ/МС=жидкостная хроматография/масс-спектрометрия; ЖХВД (HPLC)=жидкостная хроматография высокого давления; ЖХСД=жидкостная хроматография среднего давления; СФХ=сверхкритическая флюидная хроматография.

Общие подробности экспериментов

ЯМР характеристика.

¹H-ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Varian MR-400, работающем при 400 МГц (протонная частота), оснащенном широкополосной измерительной головкой с самоэкранирующей z-градиентной катушкой 5 мм 1H/nX для обратной детекции, каналным блоком дейтериевой цифровой стабилизации, блоком квадратурного цифрового детектирования с частотной модуляцией смещения сигнала трансмиттера.

Альтернативно, использовали прибор Bruker (либо Bruker Avance 400 МГц, либо Bruker Avance III 400 МГц), работающий при 400 МГц, с использованием назначенного растворителя при примерно комнатной температуре, если не указано иное.

Во всех случаях данные ЯМР согласовывались с предложенными структурами. Химический сдвиг регистрировали в виде значений δ в м.д. (миллионные доли) относительно триметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Константы связи (значения J) приведены в герцах (Гц), и мультиплетности указаны с использованием следующих сокращений (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, m=мультиплет, br=уширенный, nd=не определен).

Аналитические методы ЖХ/УФ/МС.

Времена удерживания при ЖХ/МС оцениваются с учетом экспериментальной погрешности $\pm 0,5$ мин.

Методы 1-4.

ЖХ-УФ-МС прибор (система Waters Acquity УЭЖХ), оснащенный УФ (PDA детектор (детектор на фотодиодной матрице)) и масс-спектрометром (детектор Acquity QDa). УФ-диапазон сбора данных 210-400 нм. МС диапазон сбора данных 110-1200 а.е.м. (атомные единицы массы).

ЖХ-УФ:

элюент А: вода/ACN 95/5 (0,05% HCOOH), элюент В: ACN/вода 95/5 (0,05% HCOOH),

поток: 1 мл/мин,

температура колонки: 40°C.

Градиент 1.

Время (мин)	%A	%B
0,00	99	1
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	99	1

Градиент 2.

Время (мин)	%A	%B
0,00	99	1
3,50	0,1	99,9
3,90	0,1	99,9
4,00	99	1

Методы.

Метод	Градиент	Колонка
1	Градиент 1	Acquity УЭЖХ BEH C18 1,7 мкм 50x2,1 мм
2	Градиент 1	Acquity УЭЖХ CSH C18 1,7 мкм 50x2,1 мм
3	Градиент 2	Kinetex УЭЖХ C8 1,7 мкм 50x2,1 мм
4	Градиент 2	Acquity УЭЖХ CSH C18 1,7 мкм 50x2,1 мм

МС прибор: Waters ZQ (или эквивалентный).

Полярность ЭР (электрораспыление):

капилляр (кВ) 3,20,

конус (В) 25,00,

экстрактор (В) 3,00,

РЧ (радиочастотная) линза (В) 0,1.

Полярность ЭР-:

капилляр (кВ) 3,40,

конус (В) 24,00,

экстрактор (В) 2,00,

РЧ линза (В) 0,2,

температура источника (°C) 130,

температура десольватации (°C) 400,

газовый поток через конус (л/ч) 80,

десольватационный газовый поток (л/ч) 800,

диапазон масс: от 60 до 1200,

время сканирования (с): 0,4.

Метод 5.

ЖХ-УФ-МС прибор (система Waters Acquity УЭЖХ), оснащенный УФ (PDA детектор) и масс-спектрометром (детектор Waters TQS). УФ-диапазон сбора данных 210-400 нм. МС диапазон сбора данных 100-1000 а.е.м. ЭРИ+ (электрораспылительная ионизация с регистрацией положительных ионов) и ЭРИ- (электрораспылительная ионизация с регистрацией отрицательных ионов).

Растворители:

А% HCOONH_4 буфер 0,025 М рН 3,

В% ACN + 0,1% HCOOH ,

поток (мл/мин) 0,5 мл/мин,

время остановки (мин) 10 мин,

температура колонки 55°C,

УФ-диапазон сбора данных (нм): 254,

впрыскиваемый объем (мкл): 2,

колонка: Kinetex 1,7 мкм C8 100A 100×2,1 мм.

Градиент.

Время (мин)	%А	%В
0,00	99	1
0,5	99	1
3	70	30
6,5	50	50
7,5	20	80
8	20	80
8,1	99	1
10	99	1

Метод 6.

"10cm_Formic_ACE 3 C18 AR_HPLC_CH₃CN".

Установки ЖХВД.

Растворители:

ацетонитрил (сорта для использования в УФ-диапазоне) с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты,

вода (высокой чистоты, очищенная на установке PureLab Ultra) с 0,1% муравьиной кислоты,

колонка: Hichrom ACE 3 C18-AR со смешанным режимом работы 100×4,6 мм,

скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент.

Время (мин)	%А	%В
0,00	98	2
3	98	2
12	0	100
15,4	0	100
15,5	98	2
17	98	2

Впрыскиваемые объемы: 0,2-10 мкл.

Максимальное давление: 400 бар.

Прибор: Agilent 1100, насос для двухкомпонентных смесей, пробоотборник Agilent и детектор Agilent DAD.

Детектирование на диодной матрице: (300 нм, ширина полосы 200 нм; Ср. 450 нм, ширина полосы 100 нм).

Метод 7.

"15cm_Formic_Ascentic_HPLC_CH₃CN".

Установочные параметры ЖХВД.

Растворители:

ацетонитрил (сорта для использования в дальнем УФ-диапазоне) с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты,

вода (высокой чистоты, очищенная на установке PureLab Ultra) с 0,1% муравьиной кислоты,
колонка: Supelco, Ascentis® Express C18 или Hichrom Halo C18, 2,7 мкм C18, 150×4,6 мм,
скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент.

Время (мин)	%A	%B
0,00	96	4
3	96	4
9	0	100
13,6	0	100
13,7	96	4
15	96	4

Впрыскиваемые объемы: 0,2-10 мкл.

Максимальное давление: 400 бар.

Прибор: Agilent 1100, насос для двухкомпонентных смесей, пробоотборник Agilent и детектор Agilent DAD.

Детектирование на диодной матрице: (300 нм, ширина полосы 200 нм; Ref. 450 нм, ширина полосы 100 нм).

Метод 8.

"10cm_ESCI_Formic_MeCN".

Установочные параметры ЖХВД.

Растворители:

ацетонитрил (сорта для использования в дальнем УФ-диапазоне) с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты,

вода (высокой чистоты, очищенная на установке PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислоты,
колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18 (2), 100×4,6 мм (плюс защитный картридж),
скорость потока: 2 мл/мин.

Градиент.

Время (мин)	%A	%B
0,00	95	5
3,5	5	95
5,5	5	95
5,6	95	5
6,5	95	5

Впрыскиваемые объемы: 2-7 мкл (концентрация ~0,2-1 мг/мл).

УФ-детектирование посредством HP или Waters DAD.

начало диапазона (нм) 210, конец диапазона (нм) 400, величина интервала (нм) 4,0.

Другие длины волн получены из данных DAD (детектор на диодной матрице).

Возможное детектирование ELS (сигнал светорассеяния при испарении) с использованием Polymer Labs ELS-1000.

МС детектирование: Micromass ZQ, одноквадрупольная ЖХ/МС или Quattro Micro ЖХ/МС-МС.

Разделитель потока дает приблизительно 300 мкл/мин для масс-спектрометрии.

Диапазон сканирования для МС данных (m/z).

Начало (m/z): 100.

Окончание (m/z): 650 или 1500, когда требуется.

С переключением +ve/-ve (режим регистрации положительных ионов/режим регистрации отрицательных ионов).

Ионизация: рутинно опция ЭРИХИАД, которая дает данные как ЭРИ (электрораспылительная ионизация), так и ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении) за один прогон.

Типичные напряжения и температуры при ЭРИ:

источник 120-150°C, 3,5 кВ капилляр, 25 В конус.

типичные напряжения и температуры при ХИАД:

источник 140-160°C, 17 мкА корона, 25 В конус.

Метод 9.

"HPLC-AB".

ЖХВД с УФВ-детектором (детектор ультрафиолетового и видимого диапазонов) или DAD-детектором,

колодка: Waters Symmetry C18, 3,9×150 мм, 5,0 мкм.

Элюенты:

(А) раствор 0,1% муравьиной кислоты-вода,

(В) раствор 0,1% муравьиной кислоты-ACN,

впрыскиваемый объем: 3 мкл,

поток: 1,0 мл/мин.

Градиент.

Время (мин)	%А	%В
0,00	95	5
3	95	5
9	83	17
15	83	17
25	20	80
27	20	80
28	95	5
30	95	5

Колоночное отделение:

температура колонки: 25°C,

время анализа: 30 мин.

Детектор: длина волны: 220 нм.

Метод 10.

Хиральная ЖХВД.

Оборудование:

ЖХВД с УФВ-детектором или DAD-детектором,

колодка: Chiralpak IC, 4,6×250 мм×5 мкм.

Элюенты:

(А) IPA + 0,1%TFA -(В) Гексан + 0,1%ТГ-А.

Пробоотборник:

впрыскиваемый объем: 3 мкл.

Насос:

поток: 1,0 мл/мин,

-90% В.

Колоночное отделение:

температура колонки: 25°C,

время анализа: 30 мин.

Детектор:

длина волны: 220 нм.

Метод 11.

"10cm_Formic_AQ".

Установочные параметры УЭЖХ (ультразвук-эффективная жидкостная хроматография).

Растворители:

В: ацетонитрил (сорта для использования в дальнем УФ-диапазоне) с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты,

А: вода (высокой чистоты, очищенная на установке PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислоты.

Колонка: Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм 100×2,1 мм (плюс защитный картридж).

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Градиент.

Время (мин)	%A	%B
0,00	95	5
1,2	95	5
3,5	0	100
4,9	0	100
5	95	5
6	95	5

Впрыскиваемые объемы 0,5-2 мкл.

УФ-детектирование посредством Waters DAD.

Начало диапазона (нм): 210; конец диапазона (нм): 400; разрешение (нм): 1,2.

МС детектирование: Waters SQD2, одноквадрупольная УЭЖХ/МС.

Диапазон сканирования для МС данных (m/z).

Старт (m/z): 100.

Конец (m/z): 700 или 1500, когда требуется.

С переключением +ve/-ve.

Ионизация: ЭРИ.

Напряжения и температуры при ЭРИ:

источник 150°C, 3,5 кВ капилляр, 25 В конус.

Метод 12.

"10cm_Bicarb_AQ".

Установочные параметры УЭЖХ.

Растворители:

ацетонитрил (сорта для использования в дальнем УФ-диапазоне),

вода (высокой чистоты, очищенная на установке PureLab Option) с 10 мМ бикарбоната аммония (гидрокарбонат аммония),

колонка: Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм 100×2,1 мм (плюс защитный картридж),

скорость потока: 0,5 мл/мин.

Градиент: А: вода/основной, В: MeCN/основной.

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

Типичные впрыскиваемые объемы 0,5-2 мкл (концентрация ~0,2-1 мг/мл).

УФ-детектирование посредством Waters DAD.

Начало диапазона (нм): 210; конец диапазона (нм): 400; разрешение (нм): 1,2.

Другие длины волн получены из данных DAD.

МС детектирование: Waters SQD2, одноквадрупольная УЭЖХ/МС.

Разделитель потока дает приблизительно 300 мл/мин для масс-спектрометрии.

Диапазон сканирования для МС данных (m/z).

Старт (m/z): 100.

Конец (m/z): 700 или 1500, когда требуется.

С переключением +ve/-ve.

Условия препаративной обращенно-фазовой ЖХВД.

Препаративная ЖХВД.

Waters Micromass ZQ/Sample manager 2767.

Детектор на фотодиодной матрице 2996.

Колонка: XTerra Prep MS C18 (5 мкм, 19×150 мм, Waters).

Скорость потока: 20 мл/мин с МС детектированием.

УФ-длина волны: 254 нм.

Подвижная фаза: растворитель А (вода:MeCN:HCOOH 95:5:0,05); растворитель В (вода:MeCN:HCOOH 5:95:0,05).

Градиент.

Время (мин)	%A	%B
0,00	100,0	0,00
1,00	100	0,00
10,00	0,00	100,0
11,00	0,00	100,0
12,00	100,0	0,00

Если получение исходных веществ не описано, то эти вещества коммерчески доступны, известны из литературы или легко могут быть получены специалистами в данной области с использованием стандартных методик.

Флэш-хроматографию проводят на системе ЖХСД Isolera (производства Biotage) с использованием предварительно упакованных силикагелевых или обращенно-фазовых картриджей (поставляемых Biotage).

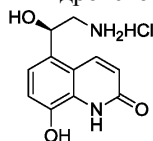
Многие соединения, описанные в приведенных ниже "Примерах", были получены из стереохимически чистых исходных веществ, имеющих, например, 95% ee (энантиомерная чистота).

Стереохимия соединений в "Примерах", если она указана, была присвоена, основываясь на допущении, что абсолютная конфигурация по разделенным стереогенным центрам исходных веществ сохраняется в условиях проведения всех последовательных реакций.

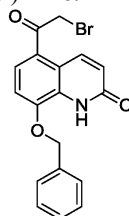
В методиках, которые описаны ниже, после каждого исходного вещества иногда дана ссылка на номер соединения. Это сделано просто в помощь специалистам в данной области. Исходное вещество необязательно получали из партии, на которую дана ссылка.

Когда дана ссылка на использование "сходной" или "аналогичной" методики, тогда, как будет понятно специалистам в данной области, такая методика может заключать в себе незначительные вариации, например реакционной температуры, количества реагента/растворителя, времени реакции, условий обработки или условий хроматографической очистки.

Получение гидрохлорида (R)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



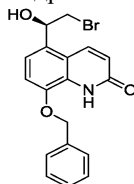
Стадия 1. 8-(Бензилокси)-5-(2-бромацетил)хинолин-2(1H)-он



В суспензию 5-ацетил-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-она (19,4 г, 66,4 ммоль) в безводном THF (240 мл) и безводном метаноле (165 мл) по каплям добавляли раствор трибромид тетра-н-бутиламмония (54,5 г, 113,0 ммоль) в безводном THF (130 мл) в течение 1,5 ч. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и после этого концентрировали при пониженном давлении без нагревания. Остаток растворяли в метаноле (200 мл). Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (390 мл) при охлаждении на льду. Полученную суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали водой и сушили на воздухе под вакуумом. Твердое вещество суспендировали в DCM и метаноле (1:1 об./об., 100 мл) в течение 90 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали DCM и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г, 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H), 8.51 (d, J=10.0 Гц, 1H), 7.94-7.83 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.44-7.27 (m, 4H), 6.79-6.65 (m, 1H), 5.53-5.39 (s, 2H), 4.93 (s, 2H).

Стадия 2. (R)-8-(Бензилокси)-5-(2-бром-1-гидроксиэтил)хинолин-2(1H)-он

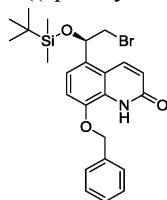


8-(Бензилокси)-5-(2-бромацетил)хинолин-2(1H)-он (26,0 г, 69,9 ммоль) и (R)-3,3-дифенил-1-метилтетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборол (21,3 г, 76,8 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом (×3), затем суспендировали в безводном THF (400 мл) в атмосфере азота. Суспензию охлаждали до -20°C (внешняя температура) и добавляли раствор боран-диметилсульфидного комплекса

(45,4 мл, 90,8 ммоль, 2,0 М раствор в THF) шприцевым насосом в течение 3 ч. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем гасили метанолом (25 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 20 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток суспендировали в водной соляной кислоте (500 мл, 1 М раствор) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (3×100 мл). Твердое вещество частично растворяли в этилацетате и нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 ч. Оставшееся твердое вещество удаляли горячим фильтрованием, и фильтрат упаривали с получением указанного в заголовке соединения. Твердое вещество, собранное из горячего этилацетата, снова частично растворяли в этилацетате и нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 ч, затем фильтровали с получением фильтрата, содержащего чистый продукт. Этот процесс повторяли еще четыре раза. Объединенное твердое вещество подвергали перекристаллизации из этилацетата и петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г, 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.19 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.58 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.94 (d, J=4.7 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H); 5.25-5.19 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H).

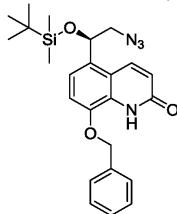
Стадия 3. (R)-8-(Бензилокси)-5-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)хинолин-2(1H)-он



2,6-Лутидин (6,9 мл, 59,5 ммоль) добавляли в раствор (R)-8-(бензилокси)-5-(2-бром-1-гидроксиэтил)хинолин-2(1H)-она (10,1 г, 27,0 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем по каплям добавляли трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (13,0 мл, 56,8 ммоль) в течение 15 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (×3). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному веществу добавляли изогексан (500 мл), и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество подвергали перекристаллизации из этилацетата и петролейного эфира (40:60) с получением указанного в заголовке соединения (11,3 г, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H), 8.23 (dd, J=9.9, 4.4 Гц, 1H), 7.43 (d, J=4.6 Гц, 5H), 7.17 (dd, J=8.3, 4.5 Гц, 1H), 7.03 (dd, J=8.2, 4.4 Гц, 1H), 6.71 (dd, J=9.9, 3.7 Гц, 1H), 5.18 (d, J=4.5 Гц, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.49 (dd, J=10.4, 4.8 Гц, 1H), 0.88 (t, J=4.4 Гц, 9H), 0.14 (d, J=4.4 Гц, 3H), -0.11 (d, J=4.4 Гц, 3H).

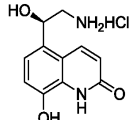
Стадия 4. (R)-5-(2-Азидо-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-он



(R)-8-(Бензилокси)-5-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)хинолин-2(1H)-он (10,0 г, 20,5 ммоль) растворяли в DMF (180 мл) и воде (20 мл). Последовательно добавляли йодид натрия (3,39 г, 22,6 ммоль) и азид натрия (1,47 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ до тех пор, пока все твердое вещество не растворилось. Раствор нагревали при 80°C в течение 40 ч, затем охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом (300 мл). Смесь промывали водой, рассолом (×2), и органический экстракт сушили (сульфат магния), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали с изогексаном с получением целевого соединения (8,16 г, 88%). Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.45-7.36 (m, 5 H), 7.20 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.70 (dd, J=9.9, 2.2 Гц, 1H), 5.19-5.13 (m, 3 H), 3.48 (dd, J=12.7, 8.1 Гц, 1H), 3.26 (dd, J=12.7, 3.8 Гц, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

Стадия 5. Гидрохлорид (R)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она



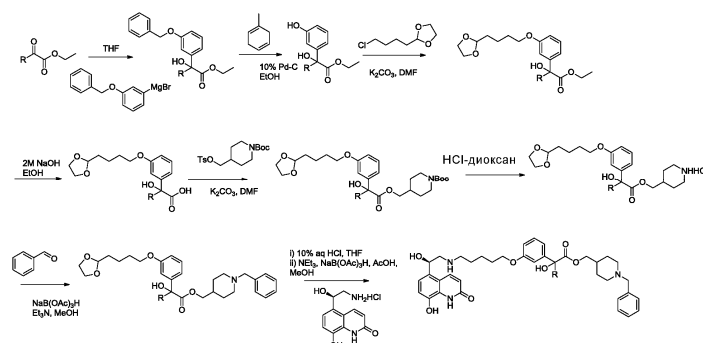
В раствор (R)-5-(2-азидо-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-она

(4,50 г, 10,0 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли 10%-ный палладий-на-угле (4,50 г), затем добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (11,0 мл, 97,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и затем перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и фильтровали через слой целита. Остаток на фильтре промывали дополнительно этанолом, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Из остатка выпаривали изопропанол (×2) и растворяли в изопропанол (30 мл). Добавляли HCl-диоксан (4 М, 50 мл, 200 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную суспензию фильтровали, остаток на фильтре промывали диэтиловым эфиром, и твердое вещество сушили под вакуумом в присутствии P₂O₅ с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 62%).

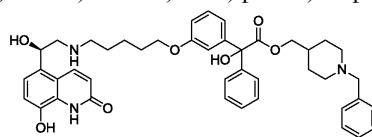
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.31 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.02 (dd, J=9.8, 6.5 Гц, 1H), 4.58 (dd, J=9.6, 3.5 Гц, 1H), 2.47-2.31 (m, 2H).

Общая схема получения соединений примера 1.

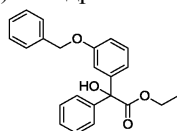
Схема 1



Пример 1. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 1)



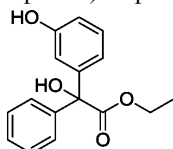
Стадия 1. Этил-2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В перемешиваемый раствор этилбензоилформиата (1,78 г, 10,0 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор бромид 3-бензилоксифенилмагния (1,0 М раствор в THF, 11,0 мл, 11,0 ммоль) в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором HCl и затем экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 12:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,23 г, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.44-7.23 (m, 11 H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 1.28-1.25 (m, 3H).

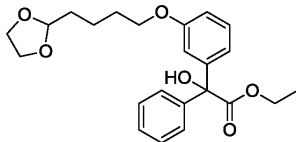
Стадия 2. Этил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетат



10% Pd-C (2,0 г) добавляли в раствор этил-2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (2,22 г, 6,13 ммоль) в этаноле (20 мл). Через 5 мин добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (3,5 мл, 31,1 ммоль), и эту реакционную смесь осторожно нагревали до 70°C [осторожно: бурное выделение газа]. Реакционную смесь нагревали при этой температуре в течение 30 мин и оставляли охлаждаться. Суспензию фильтровали, и остаток на фильтре промывали дополнительно этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 4:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 1.30-1.26 (m, 3H).

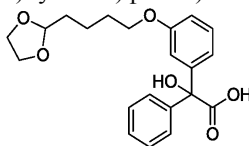
Стадия 3. Этил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В перемешиваемый раствор этил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетата (1,19 г, 4,38 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли карбонат калия (0,907 г, 6,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляли 2-(4-хлорбутил)-1,3-диоксолан (0,78 мл, 5,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 42 ч. В реакционную смесь добавляли 10% водный раствор гидросульфата калия, и смесь затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 4:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г, 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.97-3.83 (m, 6H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 3H).

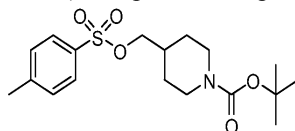
Стадия 4. 2-(3-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



В перемешиваемый раствор этил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (1,06 г, 2,65 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10% водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали DCM (×2) и этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г, >100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.10-3.83 (m, 6H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 2H).

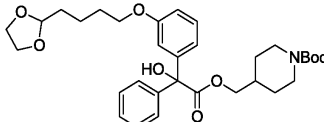
Стадия 5. трет-Бутил-4-(тозилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 23,2 ммоль) в безводном пиридиндиоле (18,5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли паратолуолсульфонилхлорид (4,87 г, 25,55 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 100 мин, после чего нагревали до комнатной температуры. Через 18 ч реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (×3). Объединенные органические экстракты промывали водной 1 М соляной кислотой (×2), рассолом, сушили (сульфат магния), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7,87 г, 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 7.78 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.85 (d, J=6.5 Гц, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.16-1.04 (m, 2H).

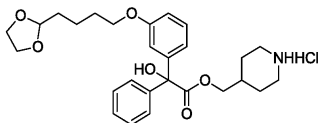
Стадия 6. трет-Бутил-4-((2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (1,0 г, 2,69 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (0,558 г, 4,04 ммоль). Через 10 мин добавляли трет-бутил-4-(тозилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,29 г, 3,50 ммоль), и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом (дважды). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 4:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, 93%).

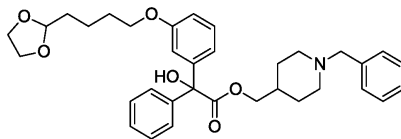
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.19-3.83 (m, 11H), 2.60 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 11H), 1.26-1.24 (m, 2H).

Стадия 7. Пиперидин-4-илметил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата гидрохлорид



Раствор HCl в диоксане (4 М, 10 мл) добавляли к трет-бутил-4-((2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилату (1,40 г, 2,46 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 8. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В перемешиваемый раствор пиперидин-4-илметил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата гидрохлорида в ацетонитриле (15 мл) добавляли триэтиламин (0,683 мл, 4,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли бензальдегид (0,325 мл, 3,20 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. В эту смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,04 г, 4,91 ммоль), затем уксусную кислоту (0,562 мл, 9,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 10% водным раствором карбоната калия и рассолом. Органическую фазу сушили, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 25:1 DCM/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,804 г, 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ 7.42-7.38 (m, 2H), 7.35-7.19 (m, 9H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.83 (ddd, $J=8.2, 2.5, 0.9$ Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.81 (d, $J=11.3$ Гц, 2H), 1.92-1.66 (m, 6H), 1.70-1.46 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).

Стадия 9 (соединение 1).

В перемешиваемый раствор (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,390 г, 0,70 ммоль) в THF (4 мл) добавляли 10% водный раствор соляной кислоты (8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В смесь добавляли 10% водный раствор карбоната калия и затем экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенные органические фазы сушили, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли в перемешанную (10 мин) смесь (R)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она гидрохлорида (0,193 г, 0,60 ммоль, чистота 80%) и триэтиламина (0,167 мл, 1,20 ммоль) в метаноле (3 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,254 г, 1,20 ммоль), затем уксусную кислоту (0,137 мл, 2,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли изобутанолом и промывали водой. Водную фазу дополнительно экстрагировали изобутанолом. Объединенные изобутанольные экстракты выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (1).

Указанные ниже соединения были получены, как описано в примере 1, с использованием соответствующего коммерчески доступного замещенного этилбензоилформиата вместо этилбензоилформиата на стадии 1. Если нужный замещенный этилбензоилформиат был недоступен, то его получали согласно схеме 2 и методике 1, используя подходящий реагент Гриньяра.

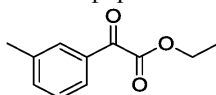
	R _t (мин)	Структура	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
1	8,46		6	(DMSO-d ₆ /D ₂ O); δ 8.19 (d, J = 9.9 Гц, 1 H); 7.45 (s, 5 H); 7.30 (d, J = 7.6 Гц, 6 H); 7.22 (d, J = 8.1 Гц, 1 H); 7.16 (d, J = 8.2 Гц, 1 H); 7.00 (d, J = 8.2 Гц, 1 H); 6.86-6.79 (m, 3 H); 6.60 (d, J = 9.8 Гц, 1 H); 5.31-5.24 (m, 1 H); 4.20 (s, 3 H); 4.05-3.71 (m, 4 H); 3.32-3.24 (m, 2 H); 3.07 (s, 2 H); 2.96 (s, 2 H); 2.87 (s, 2 H); 1.85 (s, 1 H); 1.76-1.61 (m, 5 H); 1.45-1.27 (m, 3 H)	TFA
2	7,29		7	(DMSO-d ₆); δ 8.31 (s, 2H), 8.19 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.32-7.18 (m, 9H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.88-6.83 (m, 3H), 6.53 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.20 (dd, J=4.5, 8.2 Гц, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.89 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.89-2.69 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.83 (dd, J=9.5, 11.8 Гц, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.60-1.37 (m, 7H), 1.17-1.04 (m, 2H).	Формиат
3	7,23		7	(DMSO-d ₆); δ 10.54-10.49 (m, 2H), 8.60-8.59 (m, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J=8.0, 8.0 Гц, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90-6.85 (m, 3H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.33-6.01 (s, 1H), 5.32 (dd, J=2.2, 9.6 Гц, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.01 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.91 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.34 (d, J=14.1 Гц, 2H), 3.12-2.86 (m, 6H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.72-1.64 (m, 6H), 1.48-1.30 (m, 4H).	TFA
4	7,23		7	(DMSO-d ₆); δ 10.52 (s, 2H), 9.49-9.49 (m, 1H), 8.60-8.59 (m, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.48 (s, 6H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.26 (dd, J=7.9, 7.9 Гц, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.91-6.86 (m, 4H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.14-6.14 (m, 1H), 5.30 (dd, J=2.2, 9.7 Гц, 1H), 4.31-4.21 (m, 3H), 4.02 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.91 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 2H), 3.34 (d, J=11.8 Гц, 2H), 3.10-2.86 (m, 5H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 4H).	TFA
5	7,28		7	(DMSO-d ₆); δ 10.52-10.46 (2H, m), 9.49-9.36 (1H, m), 8.57-8.56 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=7.3 Гц), 7.48 (5H, s), 7.26-7.19 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.2 Гц), 7.09 (2H, dd, J=8.3, 8.3 Гц), 6.99 (1H, d, J=8.2 Гц), 6.89-6.83 (3H, m), 6.58 (2H, dd, J=1.9, 9.9 Гц), 6.17-6.16 (1H, m), 5.31 (1H, d, J=8.9 Гц), 4.26 (2H, d, J=4.9 Гц), 4.01 (2H, d, J=6.4 Гц), 3.91 (2H, dd, J=6.3, 6.3 Гц), 3.34 (2H, d, J=11.5 Гц), 3.11-2.86 (6H, m), 2.27 (3H, s), 1.84 (1H, d, J=3.1 Гц), 1.76-1.64 (6H, m), 1.48-1.34 (4H, m);	TFA
6	8,12		7	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.7 Гц, 1H), 7.54-7.47 (m, 5H), 7.44 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.41 (t, J=6.9 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.12 (t, J=9.1 Гц, 2H), 2.97 (t, J=12.2 Гц, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 6H), 1.63 (t, J=17.3 Гц, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H).	TFA
7	8,15		7	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.7 Гц, 1H), 7.53-7.48 (m, 5H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.5 Гц, 2H), 4.01 (dd, J=6.1, 6.1 Гц, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.97 (dd, J=10.8, 13.1 Гц, 2H), 2.29-2.21 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 5H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H).	TFA
8	7,36		7	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.51-7.48 (m, 5H), 7.33-7.23 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.99 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.41 (t, J=8.5 Гц, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.09 (d, J=6.5 Гц, 2H), 4.00 (t, J=7.0 Гц, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.96 (t, J=12.7 Гц, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 6H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 2H), 1.08 (t, J=8.2 Гц, 3H).	TFA

9	7,15		7	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (d, J=10.4 Гц, 2H), 9.52-9.52 (m, 1H), 8.59-8.58 (m, 2H), 8.17 (d, 9.9 Гц, 1H), 7.48 (s, 6H), 7.25 (dd, J=7.9, 7.9 Гц, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 4H), 6.86 (dd, J=2.2, 8.0 Гц, 1H), 6.59 (dd, J=1.6, 9.9 Гц, 1H), 6.17-6.17 (m, 1H), 5.30 (d, J=9.5 Гц, 1H), 4.26 (d, J=4.9 Гц, 2H), 4.01 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.91 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.10-2.86 (m, 6H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 4H).	TFA
10	7,36		7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.15 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.20 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 8.2 Гц, 3H), 6.98 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.54 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.31 (dd, J=4.4, 8.3 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 4H), 3.58-3.19 (m, 5H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.02 (dd, J=7.7, 7.7 Гц, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.13 (dd, J=10.9, 10.9 Гц, 1H), 1.76-1.68 (m, 6H), 1.58 (d, J=9.3 Гц, 2H), 1.52-1.33 (m, 6H), 1.23 (d, J=13.1 Гц, 1H), 1.14-0.98 (m, 4H).	TFA
11	7,35		7	(DMSO-d ₆); δ 10.52 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.47 (s, 4H), 7.24 (dd, J=7.4, 7.4 Гц, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.10 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.91-6.84 (m, 3H), 6.61-6.56 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (d, J=3.3 Гц, 1H), 5.30 (d, J=9.4 Гц, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.01 (d, J=5.6 Гц, 1H), 3.91 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 2H), 3.16-2.81 (m, 9H), 2.61-2.53 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.74-1.64 (m, 6H), 1.47-1.30 (m, 4H), 1.13 (dd, J=7.5, 7.5 Гц, 3H).	TFA

Схема 2



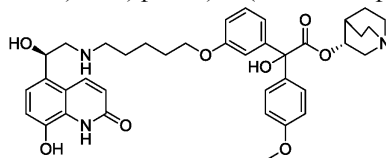
Методика 1. Получение этил-3-метилбензоилформиата



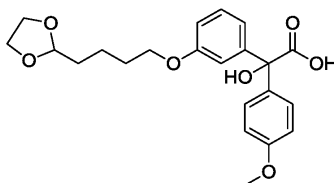
Перемешиваемый раствор диэтилоксалата (5 г, 32,2 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до -78°C и затем добавляли по каплям раствор бромида 3-метилфенилмagnия (0,5 М в THF, 75 мл, 37,5 ммоль) в течение 25 мин. Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 30 мин, и затем смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем охлаждали до 0°C. Добавляли 10% водный раствор соляной кислоты, затем этилацетат. Смесь энергично перемешивали в течение 30 мин, и органическую фазу удаляли. Водную фазу экстрагировали дополнительно этилацетатом, и объединенные органические экстракты промывали рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 5:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 49%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 7.81-7.79 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.42 (m, 3H).

Пример 2. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-(4-метоксифенил)ацетат (соединение 12)



Стадия 1. 2-(3-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бутокси)фенил)-2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)уксусная кислота

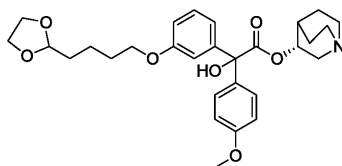


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 1, стадии 1-4, с использованием этил-4-метоксибензоилформиата вместо этилбензоилформиата на стадии 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.34 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 8.2 Гц, 1H), 6.98 (d, J=7.2 Гц, 2H), 6.82 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 4.78 (dd, J=4.7, 4.7 Гц, 1H), 3.87-3.72 (m, 9H), 1.75-1.57 (m,

4H), 1.51-1.44 (m, 2H).

Стадия 2. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)фенил)-2-гидроксид-2-(4-метоксифенил)ацетат



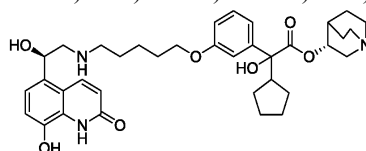
В раствор 2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)фенил)-2-гидроксид-2-(4-метоксифенил)уксусной кислоты (0,200 г, 0,50 ммоль) в THF (20 мл) добавляли карбонилдиимидазол (0,105 г, 0,65 ммоль), и реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли (R)-хинуклидиол (0,215 г, 1,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно 10% водным раствором карбоната натрия и рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и неочищенное вещество использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3, (соединение 12).

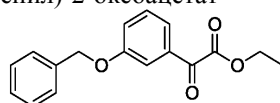
Указанное в заголовке соединение (12) получали, как описано в примере 1, стадия 9.

N	R _t (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
12	6,96	7	(MeOD); δ 8.53 (s, 2H), 8.38 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 3H), 6.72-6.68 (m, 1H), 5.40 (t, J=9.7 Гц, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.23 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.10 (t, J=9.7 Гц, 2H), 3.06-2.99 (m, 3H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.19 (d, J=1.6 Гц, 1H), 1.90-1.77 (m, 6H), 1.65-1.52 (m, 4H).	Формиат

Пример 3. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-циклопентил-2-гидроксид-2-(3-((5-(((R)-2-гидроксид-2-(8-гидроксид-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат (соединение 12A)



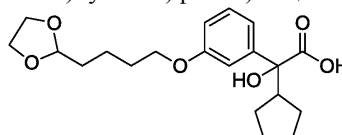
Стадия 1. Этил-2-(3-(бензилокси)фенил)-2-оксоацетат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.57-7.52 (m, 3H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.37-7.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.42 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.33 (dd, J=7.2, 7.2 Гц, 3H).

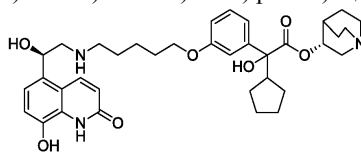
Стадия 2. 2-(3-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бутокси)фенил)-2-циклопентил-2-гидроксиуксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 1, стадии 1-4, с использованием этил-2-(3-(бензилокси)фенил)-2-оксоацетата и бромиды циклопентилмагния вместо этилбензоилформиата и бромиды 3-бензилоксифенилмагния соответственно на стадии 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.34 (d, J=8.9 Гц, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 8.2 Гц, 1H), 6.98 (d, J=7.2 Гц, 2H), 6.82 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 4.78 (dd, J=4.7, 4.7 Гц, 1H), 3.87-3.72 (m, 9H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H).

Стадия 3. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-циклопентил-2-гидрокси-2-(3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)ацетат (соединение 12A)

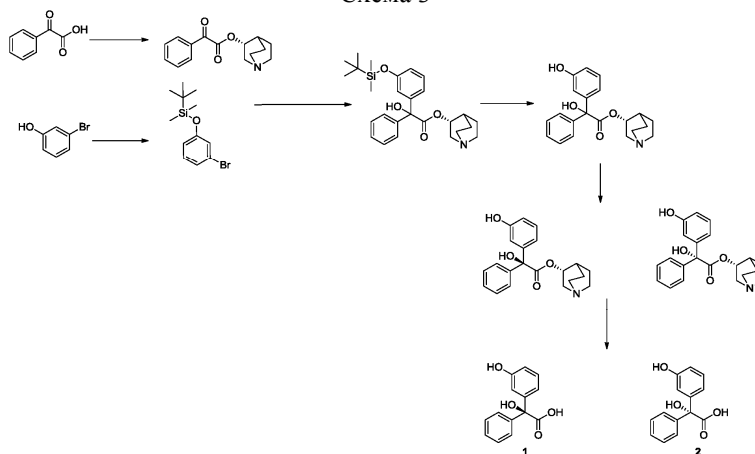


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 2, стадии 2 и 3, с получением указанного в заголовке соединения (12A).

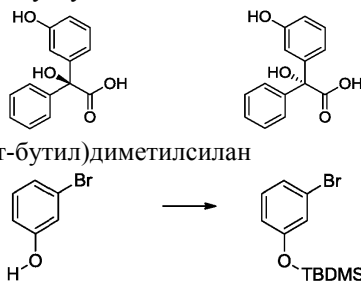
N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
12A	7,05	6	(MeOD) δ 8.39 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.70 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42 (t, J=6.7 Гц, 1H), 5.14 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.04 (t, J=5.0 Гц, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.37-3.20 (m, 6H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 6H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 2H)	TFA

Общая схема получения энантиоочищенных промежуточных соединений 1 и 2.

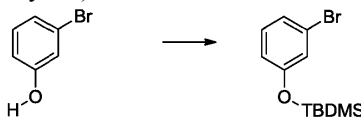
Схема 3



Методика 2. Получение (S)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты и (R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты



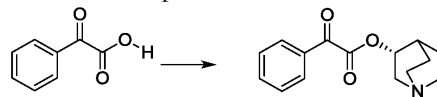
Стадия 1. (3-Бромфенокси)(трет-бутил)диметилсилан



Раствор 3-бромфенола (100,00 г, 580 ммоль) и имидазола (78,70 г, 1,16 ммоль) в DCM (1,2 л) добавляли по каплям в охлажденный (баня лед/NaCl) раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (95,83 г, 630 ммоль) в DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали водой, рассолом, и органическую фазу упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 5:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке продукта (163,7 г, 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.12-7.10 (m, 2H), 7.03 (ddd, J=2.2, 1.4, 0.8 Гц, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

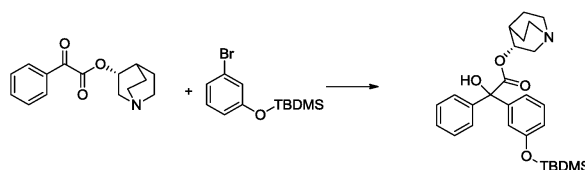
Стадия 2. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-оксо-2-фенилацетат



Бензоилмуравьиную кислоту (50,00 г, 0,33 моль) растворяли в хлороформе (400 мл) и добавляли по каплям оксалилхлорид (40,02 мл, 0,47 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе (305 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор 3-(R)-хинуклидинола (50,83 г, 0,40 ммоль) в хлороформе (200 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 10% водным раствором карбоната калия. Органический слой отделяли и промывали водой (2×), рассолом (3×) и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (77,2 г, 89%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.26 (dd, J=14.7, 8.2 Гц, 1H), 2.79-2.58 (m, 5H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 1H).

Стадия 3. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Магниевые стружки (8,58 г, 0,36 моль, 1,5 экв.) и йод (каталитическое количество) суспендировали в безводном THF (460 мл) в атмосфере аргона и по каплям добавляли раствор (3-бромфенокси)(трет-бутил)диметилсилана (88,01 г, 0,306 моль, 1,2 экв.) в безводном THF (175 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли по каплям шприцевым насосом в раствор (R)-хинуклидин-3-ил-2-оксо-2-фенилацетата (66,2 г, 0,26 моль, 1 экв.) в безводном THF (660 мл) при -75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (500 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 20:1 DCM/метанол) с получением указанного в заголовке продукта (66,2 г, 78,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 3H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 9H), 0.12 (d, J=1.0 Гц, 6H).

Стадия 4. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетат



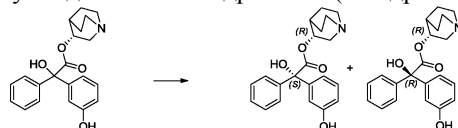
(R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (93,72 г, 200 ммоль) растворяли в THF (937 мл), добавляли TBAF·3H₂O (69,54 г, 11,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. THF выпаривали, и полученное неочищенное вещество растворяли в этилацетате и промывали 0,5 М соляной кислотой (3×350 мл). Объединенные водные слои нейтрализовали гидрокарбонатом натрия (до pH 8). Полученный осадок отфильтровывали с получением 26,05 г ЖХВД 100% (51,9:48,1). Водный слой (фильтрат) промывали этилацетатом (3×1 л), и объединенные органические слои концентрировали с получением целевого продукта (38,64 г, выход 55,6, соотношение 75:25).

Метод 10. Хиральная ЖХВД.

Первый диастереоизомер: Rt (время удерживания) 12,18 мин.

Второй диастереоизомер: Rt 12,87 мин.

Стадия 5. (S,R)- и (R,R) Хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетат



(R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (26 г,

соотношение 1:1) очищали колоночной флэш-хроматографией (25 г SiO₂/1 г неочищенного вещества, элюент: DCM:Ацетон:TEA; 7:2,5:0,5) с получением:

1) (S)-(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетата (7,00 г, de (диастереоизомерная чистота)=99,2%);

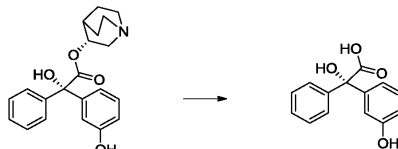
метод 9 HPLC-AB: t_R 12,1 мин;

2) (R)-(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетата (1,7 г, de=95%);

метод 9 HPLC-AB: t_R 12,5 мин.

Абсолютная конфигурация неизвестного стереоцентра присвоена по результатам анализа методом дифракции рентгеновских лучей на монокристалле.

Стадия 6. (S)-2-Гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусная кислота



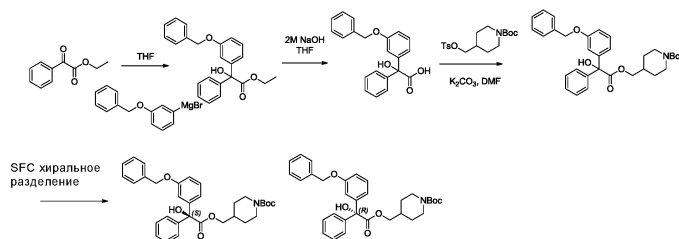
В раствор (S)-(R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетата (28,24 г, 79,91 ммоль) в метаноле (282,40 мл, 10 об. при 0°C, по каплям добавляли. Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпаривали, и pH реакционной смеси доводили до значения pH 8 1 М соляной кислотой и промывали этилацетатом (2×100 мл). Водный слой подкисляли 1 М соляной кислотой до pH 4-5 и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические экстракты сушили (сульфат магния), концентрировали и затем сушили под вакуумом в течение 3 суток при 35°C с получением указанного в заголовке соединения (17,58 г, выход 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.12 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 7.41-7.25 (m, 5H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 1H).

Метод 10. Хиральная ЖХВД: t_R 12,95 мин.

Общая схема получения энантиоочищенных промежуточных соединений 3 и 4.

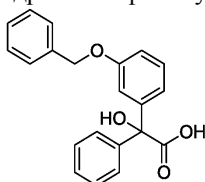
Схема 4



Методика 3.

Получение (S)-трет-бутил-4-((2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата и (R)-трет-бутил-4-((2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата

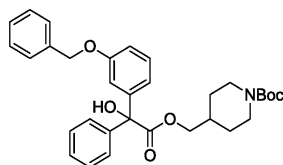
Стадия 1. 2-(3-(Бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



В перемешиваемый раствор этил-2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (как описано в примере 1, стадия 1) (20,3 г, 56,1 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. pH доводили до значения 1 1 М водным раствором соляной кислоты и затем экстрагировали этилацетатом (×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (18,4 г, 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.45-7.23 (m, 11H), 7.02 (dd, J=2.1, 2.1 Гц, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.34 (s, 1H).

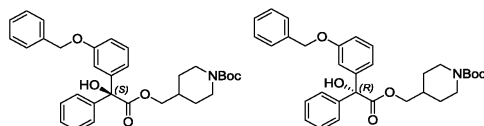
Стадия 2. трет-Бутил-4-((2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (10,1 г, 30,2 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли карбонат калия (5,0 г, 36,2 ммоль). Через 10 мин добавляли трет-бутил-4-(тозилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (как описано в примере 1, стадия 5) (11,1 г, 30,2 ммоль), и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 4:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (9,51 г, 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 7.42-7.24 (m, 11H), 7.08 (dd, J=2.1, 2.1 Гц, 1H), 6.99 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.93 (dd, J=2.4, 8.4 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.12-4.03 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 11H), 1.09-0.89 (m, 2H).

Стадия 3. (S)-трет-Бутил-4-((2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат и (R)-трет-бутил-4-((2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-((2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат выделяли хиральной СФХ.

Метод СФХ.

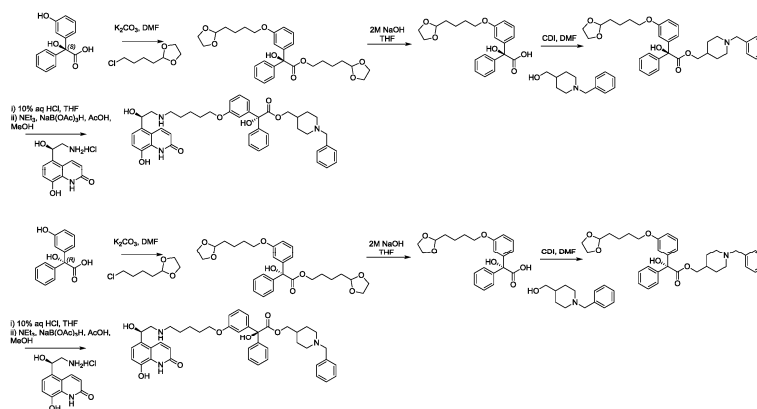
Прибор: Waters Prep 100,

колонка: YMC Amylose-C,

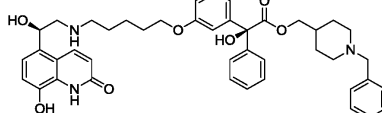
элюент: смесь 30/70 изопропиловый спирт/CO₂ при скорости потока 100 мл/мин, 120 бар и 40°C.

Общая схема получения энантиоочищенных соединений примера 4.

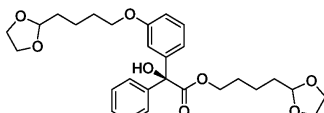
Схема 5



Пример 4. (S)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 13)



Стадия 1. (S)-4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бутил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат

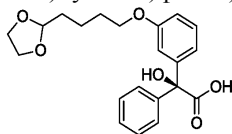


В перемешиваемый раствор (S)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты (1,90 г, 7,78 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли карбонат калия (3,22 г, 23,3 ммоль). В эту смесь добавляли 2-(4-

хлорбутил)-1,3-диоксолан (2,89 мл, 19,45 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 1:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.33 (d, J=4.1 Гц, 6H), 6.89-6.85 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.78 (dd, J=4.8, 4.8 Гц, 1H), 4.69 (dd, J=4.8, 4.8 Гц, 1H), 4.14 (dd, J=6.4, 6.4 Гц, 2H), 3.93-3.71 (m, 10H), 1.74-1.44 (m, 10H), 1.32-1.16 (m, 2H).

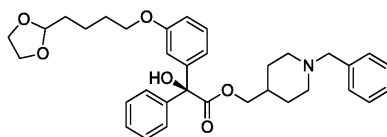
Стадия 2. (S)-2-(3-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



В перемешиваемый раствор (S)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (2,8 г, 5,59 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении. Водный остаток промывали диэтиловым эфиром, и pH водной фазы доводили до значения 5 1 М водным раствором соляной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу промывали водой и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 1:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,46 г, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.45-7.25 (m, 6H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.83 (dd, J=4.8, 4.8 Гц, 1H), 3.98-3.78 (m, 6H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H).

Стадия 3. (S)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В перемешиваемый раствор (S)-2-(3-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (0,119 г, 0,32 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли карбонилдиимидазол (0,078 г, 0,48 ммоль), и смесь нагревали при 50°C в течение 30 мин. Добавляли раствор N-бензил-пиперидин-4-метанола (0,098 г, 0,32 ммоль) в DMF (0,5 мл), и смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г, 38%).

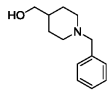
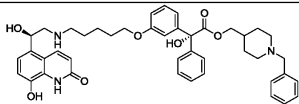
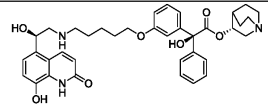
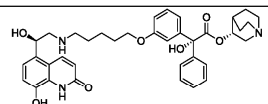
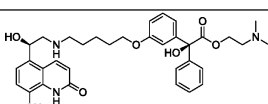
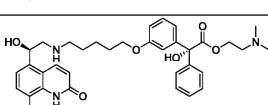
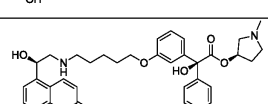
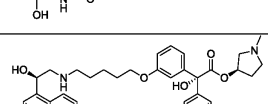
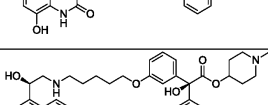
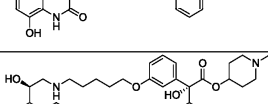
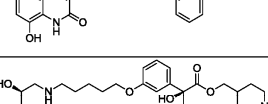
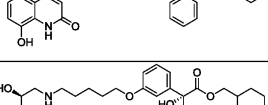
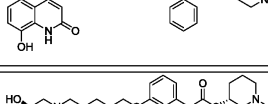
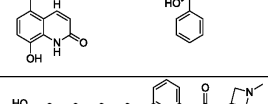
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.42-7.38 (m, 2H), 7.35-7.19 (m, 9H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.83 (ddd, J=8.2, 2.5, 0.9 Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.81 (d, J=11.3 Гц, 2H), 1.92-1.66 (m, 6H), 1.70-1.46 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).

Стадия 4 (соединение 13).

Указанное в заголовке соединение (13) получали, как описано в примере 1, стадия 9.

N	R _t (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
113	2,32	8	(DMSO-d ₆ , 90°C): δ 8.15 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 5H), 7.24 (dd, J=7.9, 7.9 Гц, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.89-6.85 (m, 3H), 6.63-6.57 (m, 2H), 5.30 (d, J=9.8 Гц, 1H), 4.31-4.21 (m, 3H), 4.01 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.90 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 2H), 3.34 (d, J=11.3 Гц, 2H), 3.10-2.97 (m, 5H), 2.90 (d, J=12.4 Гц, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 5H), 1.47-1.30 (m, 4H).	TFA

Указанные ниже соединения были получены, как описано в примере 4, с использованием релевантного (R) или (S) стереоизомера 2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты на стадия 1 и необходимого коммерчески доступного амина вместо N-бензил-пиперидин-4-метанола на стадии 3.

Номер соединения	Релевантный стереоизомер	Амин	Структура
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			

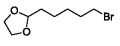
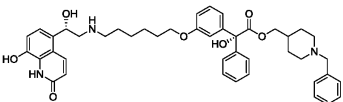
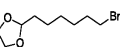
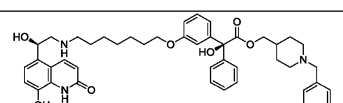
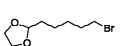
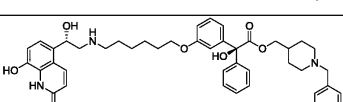
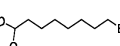
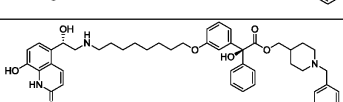
N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
14	7,19	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=15.7 Гц, 2H), 9.44 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 2H), 8.20 (d, J=11.6 Гц, 1H), 7.53 (s, 5H), 7.40-7.36 (m, 6H), 7.20 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.95-6.90 (m, 3H), 6.69-6.62 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 3H), 4.06 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.95 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 2H), 3.38 (d, J=10.9 Гц, 2H), 3.16-2.90 (m, 5H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 4H)	TFA
15	6,94	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=15.9 Гц, 2H), 9.66 (s, 1H), 8.60-8.60 (m, 2H), 8.21 (d, J=10.4 Гц, 1H), 7.41 (d, J=4.5 Гц, 4H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 8.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.05-6.91 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (dd, J=1.9, 10.0 Гц, 1H), 6.20 (d, J=2.0 Гц, 1H), 5.35 (d, J=9.6 Гц, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 3.97 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.28-2.98 (m, 9H), 2.27 (d, J=2.5 Гц, 1H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 2H)	TFA
16	6,95	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=12.9 Гц, 2H), 9.74-9.71 (m, 1H), 8.61-8.60 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.44-7.30 (m, 6H), 7.20 (d, J=8.1 Гц,	TFA

			1H), 7.02 (dd, J=8.1, 14.9 Гц, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (dd, J=1.9, 10.0 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.35 (d, J=9.6 Гц, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.7 Гц, 2H), 3.74 (td, J=5.2, 17.9 Гц, 1H), 3.27-2.98 (m, 9H), 2.27 (d, J=3.0 Гц, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 2H)	
17	2,14	8	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (d, J=18.1 Гц, 2H), 9.59 (s, 1H), 8.56-8.56 (m, 2H), 8.15 (d, J=10.7 Гц, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (dd, J=2.1, 9.9 Гц, 1H), 6.17 (d, J=3.4 Гц, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.47 (dd, J=5.0, 5.0 Гц, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 6H), 2.69 (s, 6H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).	TFA
18	6,89	7	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (d, J=14.1 Гц, 2H), 9.62 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 2H), 8.15 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.35 (d, J=4.3 Гц, 4H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (dd, J=1.8, 9.9 Гц, 1H), 6.17-6.16 (m, 1H), 5.30 (d, J=9.4 Гц, 1H), 4.47 (dd, J=5.1, 5.1 Гц, 2H), 3.91 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).	TFA
19	6,90	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=13.9 Гц, 2H), 10.17 (s, 1H), 8.62-8.60 (m, 2H), 8.20 (d, J=11.5 Гц, 1H), 7.41-7.28 (m, 6H), 7.20 (d, J=10.2 Гц, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.64 (d, J=8.9 Гц, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.50 (d, J=16.6 Гц, 1H), 5.36 (d, J=8.9 Гц, 1H), 3.97 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.18-3.01 (m, 4H), 2.95-2.72	TFA

			(m, 3H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 2H).	
20	6,90	7	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (d, J=13.2 Гц, 2H), 10.15 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.35 (d, J=3.3 Гц, 4H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.88 (d, J=7.5 Гц, 2H), 6.59 (dd, J=1.8, 9.8 Гц, 2H), 6.17-6.17 (m, 1H), 5.44 (d, J=22.5 Гц, 1H), 5.31 (d, J=9.2 Гц, 1H), 3.92 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.41-3.40 (m, 0.5H), 3.13-2.97 (m, 5H), 2.77 (d, J=63.6 Гц, 4H), 2.25 (m, 0.5H), 2.09-2.08 (m, 0.5H), 1.91 (m, 0.5H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).	TFA
21	6,89	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.18 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.42-7.24 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.2, 8.1 Гц, 1H), 6.56 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.35 (dd, J=4.4, 8.4 Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.95 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.19-3.00 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.53-1.46 (m, 2H).	TFA
22	6,90	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.19 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.42-7.22 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.55 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.36 (dd, J=4.5, 8.3 Гц, 1H), 5.07 (d, J=1.9 Гц, 1H), 3.95 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.19-3.00 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 2.05 (d, J=8.9 Гц, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 2H).	TFA
23	6,96	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.19 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.40-7.22 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.26-6.26 (m, 1H), 5.35 (dd, J=4.5, 8.4 Гц, 1H), 4.09 (d, J=6.5	TFA

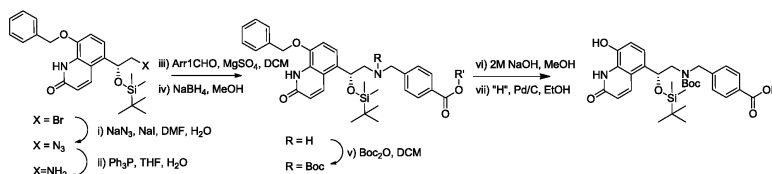
			Гц, 2H), 3.96 (dd, J=6.4, 6.4 Гц, 2H), 3.31 (d, J=11.0 Гц, 2H), 3.16-2.96 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 4H).	
24	6,97	7	(DMSO-d ₆); δ 8.30 (s, 2H), 8.19 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.33-7.31 (m, 6H), 7.11 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90-6.85 (m, 3H), 6.53 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.20 (dd, J=4.3, 8.4 Гц, 1H), 3.99 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.90 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 2.90-2.68 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.61-1.39 (m, 8H), 1.18-1.09 (m, 2H).	форммиат
25	6,95	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.18 (d, J=10.5 Гц, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 7.25 (dd, J=8.0, 8.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.87 (dd, J=2.4, 8.3 Гц, 1H), 6.57 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.33 (dd, J=4.5, 8.5 Гц, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 10H), 2.74 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 6H), 1.53-1.45 (m, 2H).	TFA
26	6,87	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.19 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=1.5, 8.3 Гц, 2H), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.3, 8.0 Гц, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.37-5.31 (m, 2H), 4.43-4.37 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 2H).	TFA

Указанные ниже соединения были получены, как описано в примере 4, с использованием релевантного (R) или (S) стереоизомера 2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты на стадии 1 и соответствующего алкилирующего агента вместо 2-(4-хлорбутил)-1,3-диоксолана на стадии 1.

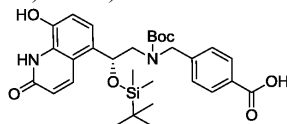
N	Релевантный стереоизомер	Алкилирующий агент	Структура
27			
28			
29			
30			

N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
27	7,25	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.61-8.61 (m, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.35-7.31 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.18-6.18 (m, 1H), 5.31 (d, J=9.2 Гц, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.01 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.90 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 7H), 1.36 (dd, J=11.5, 11.5 Гц, 6H).	TFA
28	7,34	77	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (m, 2H), 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.33 (s, 5H), 7.23 (dd, J=8.0, 8.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90-6.85 (m,	TFA
			3H), 6.64-6.57 (m, 2H), 6.18 (d, J=2.5 Гц, 1H), 5.31 (d, J=9.0 Гц, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.01 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.90 (dd, J=6.4, 6.4 Гц, 2H), 2.98-2.98 (m, 10H), 1.68-1.64 (m, 5H), 1.38-1.31 (m, 8H)	
29	7,44	77	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 2H), 9.56 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.48 (s, 5H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 6.59 (t, J=11.1 Гц, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.31 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 4.01 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.90 (dd, J=6.1, 6.1 Гц, 2H), 3.14-2.85 (m, 7H), 1.75-1.62 (m, 7H), 1.40-1.34 (m, 7H).	TFA
30	7,43	77	(DMSO-d ₆); δ 10.53 (d, J=21.3 Гц, 2H), 9.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (d, J=12.0 Гц, 1H), 7.49-7.46 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Гц, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.8 Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.34 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.00 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.89 (dd, J=6.4, 6.4 Гц, 2H), 3.11-2.83 (m, 7H), 1.83-1.64 (m, 8H), 1.43-1.23 (m, 10H).	TFA

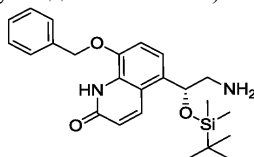
Методика 4.



Получение (R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойной кислоты

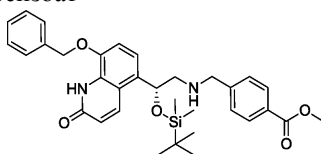


Стадия 1. (R)-5-(2-Амино-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-он



В раствор (R)-5-(2-азидо-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-она (3,83 г, 8,5 ммоль) в смеси THF/вода (30 мл/1 мл) добавляли нанесенный на полимер трифенилфосфин (7,3 г, нагрузка 1,4 ммоль/г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации при перемешивании в течение 18 ч. Суспензию фильтровали, остаток на фильтре промывали этилацетатом, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Это вещество напрямую использовали на следующей стадии без очистки.

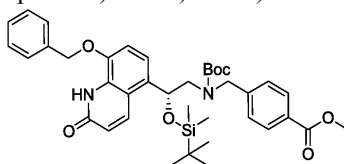
Стадия 2. (R)-Метил-4-(((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидро-хинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)метил)-бензоат



В перемешиваемую смесь (R)-5-(2-амино-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-она (2,9 г, 6,83 ммоль) и метил-4-формилбензоата (1,23 г, 7,49 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли безводный сульфат магния, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Суспензию фильтровали через слой безводного сульфата магния, остаток на фильтре промывали дополнительно DCM, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (30 мл), и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли порциями боргидрид натрия (0,517 г, 13,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Охладитель удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Смесь гасили 10% водным раствором карбоната калия и экстрагировали DCM (×2). Объединенные DCM экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 25:1 DCM/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (3,26 г, 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.52 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.46 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (dd, J=4.7, 7.2 Гц, 1H), 3.80-3.78 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.72 (dd, J=7.8, 12.0 Гц, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.21 (s, 3H).

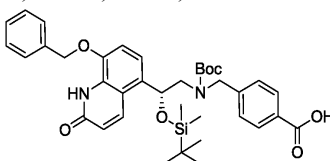
Стадия 3. (R)-Метил-4-(((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензоат



В перемешиваемый раствор (R)метил-4-(((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)метил)-бензоата (3,25 г, 5,67 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли раствор ди-трет-бутидикарбоната (1,49 г, 6,83 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 3:2 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,84 г, 75%).

ЖХ/МС (метод 11); Rt 4,33 мин; M+1 673,4.

Стадия 4. (R)-4-(((2-(8-(Бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензойная кислота

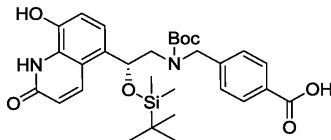


В перемешиваемый раствор (R)метил-4-(((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензоата (2,84 г, 4,22 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (10 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали при пониженном

давлении, и остаток распределяли между DCM и 10% водным раствором гидросульфата калия. Органическую фазу удаляли, и водную фазу экстрагировали дополнительно DCM. Объединенные DCM экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,58 г, 93%).

ЖХ/МС (метод 11); Rt 4,05 мин; M+1 659.

Стадия 5. (R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойная кислота

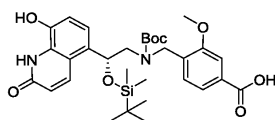


10% палладий-на-угле (2 г) добавляли в перемешиваемый раствор (R)-4-(((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензойной кислоты (2,06 г, 3,12 ммоль) в этаноле (25 мл) в инертной атмосфере азота. Добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (1,75 мл, 15,6 ммоль), и реакционную смесь осторожно нагревали при температуре дефлегмации [осторожно: бурное выделение газа]. Реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, остаток на фильтре промывали дополнительно этанолом, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,66 г, 94%).

ЖХ/МС (метод 11); Rt 3,61 мин; M+1 569,5.

Таким же способом были получены

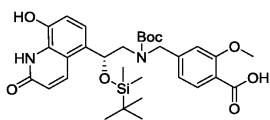
(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксибензойная кислота



начиная с метил-4-формил-3-метоксибензоата,

ЖХ/МС метод 11; Rt 3,75 мин; ЭРИ+ 599,4;

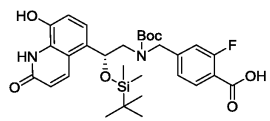
(R)-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метоксибензойная кислота



начиная с метил-4-формил-2-метоксибензоата,

ЖХ/МС метод 11; Rt 3,61; ЭРИ+ 599,4;

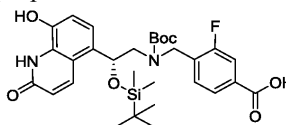
(R)-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-фторбензойная кислота



начиная с метил-2-фтор-4-формилбензоата,

ЖХ/МС метод 11; Rt 3,64; ЭРИ+ 587,3;

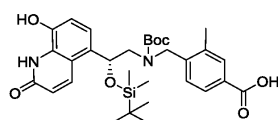
(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-фторбензойная кислота



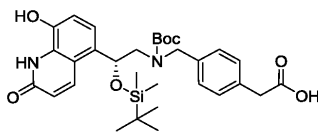
начиная с метил-3-фтор-4-формилбензоата,

ЖХ/МС метод 11; Rt 3,70; ЭРИ+ 587,4;

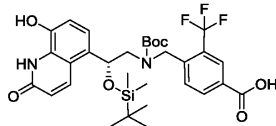
(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метилбензойная кислота



начиная с метил-4-формил-3-метилбензоата,
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,70; ЭРИ+ 587,4;
(R)-2-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)фенил)уксусная кислота



начиная с метил-2-(4-формилфенил)ацетата,
ЖХ/МС метод 12; Rt 2,93; ЭРИ+ 583,4;
(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-(трифторметил)бензойная кислота

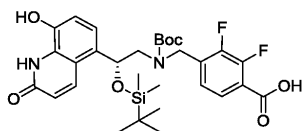


начиная с метил-3-трифторметил-4-формилбензоата,
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,79; ЭРИ+ 637,3.
Синтез метил-3-трифторметил-4-формилбензоата.

В раствор 4-метил-3-трифторметилбензойной кислоты (1,71 г, 8,37 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (1,39 г, 10,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли йодметан (0,78 мл, 12,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением метил-4-метил-3-трифторметилбензоата. Это вещество растворяли в четыреххлористом углероде (10 мл) и обрабатывали последовательно N-бромсукцинимидом (2,74 г, 15,4 ммоль) и бензоилпероксидом (каталитическое количество) и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь оставляли охлаждаться и разбавляли водой. Смесь пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением метил-4-(дибромметил)-3-трифторметилбензоата. Это вещество растворяли в смеси ацетон/вода (25 мл/5 мл) и добавляли нитрат серебра (2,38 г, 14,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Суспензию фильтровали через слой целлита, и фильтрат разбавляли этилацетатом. Раствор промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в смеси ацетон/вода (25 мл/5 мл) и добавляли нитрат серебра (2,38 г, 14,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Суспензию фильтровали через слой целлита, и фильтрат разбавляли этилацетатом. Раствор промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 8:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,537 г, 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 10.46-10.45 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.20 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H).

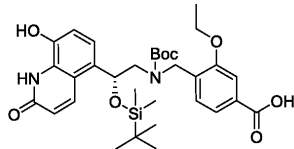
(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2,3-дифторбензойная кислота



начиная с метил-2,3-дифтор-4-формилбензоата (полученного, как описано для метил-3-трифторметил-4-формилбензоата),

ЖХ/МС (10cm_Formic_Aq); Rt 3,66; ЭРИ+ 605/607.

(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-этоксibenзойная кислота



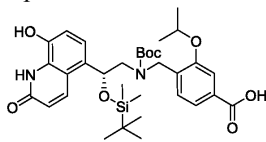
начиная с этил-3-этокси-4-формилбензоата,
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,76; ЭРИ+ 613,7.

Синтез этил-3-этокси-4-формилбензоата.

В раствор 4-формил-3-гидроксibenзойной кислоты (1,0 г, 6,02 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (2,49 г, 18,1 ммоль) и этилийодид (2,82 г, 18,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали рассолом (×2), пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 4:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 10.55 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.66 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.40 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.23 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.51 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 3H), 1.41 (dd, J=7.1, 7.1 Гц, 3H).

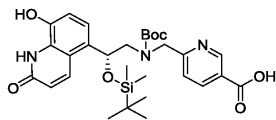
(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-изопропоксибензойная кислота



начиная с изопропокси-3-изопропокси-4-формилбензоата (полученного как этил-3-этокси-4-формилбензоат),

ЖХ/МС метод 11; Rt 3,82; ЭРИ+ 627,6.

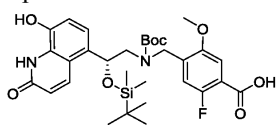
(R)-6-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)никотиновая кислота



начиная с метил-6-формилникотината,

ЖХ/МС метод 12; Rt 2,83; ЭРИ+ 570,4.

(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-фтор-5-метоксибензойная кислота



начиная с метил-2-фтор-4-формил-5-метоксибензоата,

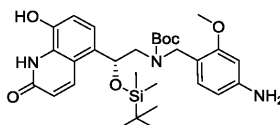
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,66; ЭРИ+ 617,6.

Синтез метил-2-фтор-4-формил-5-метоксибензоата.

В раствор метил-2-фтор-5-метокси-4-метилбензоата (0,576 г, 2,91 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,57 г, 3,2 ммоль) и бензоилпероксид (каталитическое количество). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч и затем оставляли охлаждаться. Суспензию фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM и промывали водой, 1 М водным раствором тиосульфата натрия, и органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 4:1 изогексан/этилацетат) с получением метил-4-(бромметил)-2-фтор-5-метоксибензоата (0,591 г, 2,13 ммоль). Это вещество растворяли в ацетонитриле (20 мл) и обрабатывали пиридиндил-N-оксидом (0,203 г, 2,13 ммоль) и оксидом серебра(I) (0,247 г, 1,07 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Суспензию фильтровали через слой целлита, и фильтровальный слой промывали дополнительно ацетонитрилом. Фильтрат упаривали, и остаток растворяли в DCM. DCM раствор промывали водой и затем пропускали через гидрофобную фритту, и растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 4:1 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,230 г, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 10.45-10.44 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

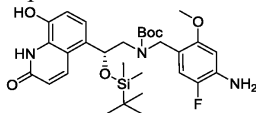
трет-Бутил-(R)-(4-амино-2-метоксибензил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)карбамат



из 2-метокси-4-нитробензальдегида,

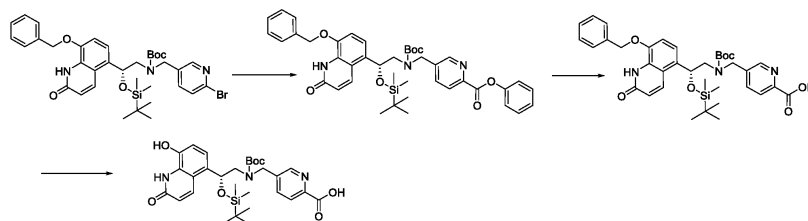
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,57 мин; ЭРИ+ 570,4.

трет-Бутил-(R)-(4-амино-5-фтор-2-метоксибензил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)карбамат

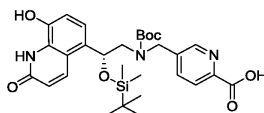


из 5-фтор-2-метокси-4-нитробензальдегида,
ЖХ/МС метод 12; Rt 3,60 мин; ЭРИ+ 588,5.

Методика 4А



(R)-5-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиколиновая кислота

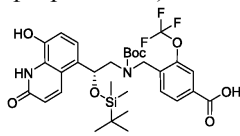


В раствор трет-бутил (R)-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)((6-бромпиридин-3-ил)метил)карбамата (полученного, как описано в методике 4, с использованием 2-бром-5-формилпиридин-дила на стадии 2) (1,47 г, 2,12 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли фенолформат (1,03 г, 8,47 ммоль), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,294 г, 0,24 ммоль) и триэтиламин (0,59 мл, 4,24 ммоль), и смесь дегазировали в течение 15 мин азотом. Добавляли ацетат палладия (0,057 г, 0,25 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительно фенолформат (1,03 г, 8,47 ммоль), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,294 г, 0,24 ммоль), триэтиламин (0,59 мл, 4,24 ммоль) и ацетат палладия (0,057 г, 0,25 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение еще 24 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до примерно 1/3 первоначального объема и затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до 100% этилацетата) с получением основного компонента. Это вещество растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду. Водную смесь промывали диэтиловым эфиром, и затем pH доводили до значения 5. Водную смесь экстрагировали DCM (×3), объединенные DCM экстракты пропускали через гидрофобную фритту и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли 10% Pd-C (0,064 г), затем 1-метил-1,4-циклогексадиен (0,282 г, 3,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации и нагревали при температуре дефлегмации в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,314 г, 26%).

ЖХ/МС метод 11; Rt 3,37 мин; ЭРИ+ 570,6.

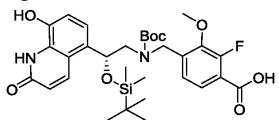
Этим способом были получены:

(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-(трифторметокси)бензойная кислота

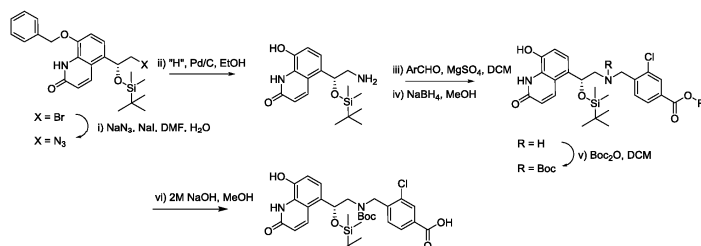


начиная с 4-бром-2-(трифторметокси)бензальдегида,
ЖХ/МС метод 12; Rt 3,02 мин; ЭРИ+ 653,5;

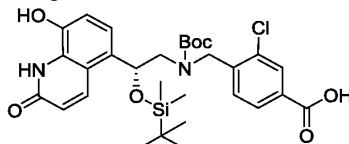
(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-фтор-3-метоксибензойная кислота



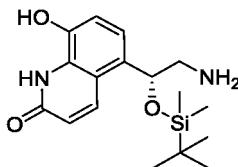
начиная с 4-бром-3-фтор-2-метоксибензальдегида,
ЖХ/МС метод 12; Rt 3,02 мин; ЭРИ+ 653,5.
Методика 4В.



(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)метил)-3-хлорбензойная кислота



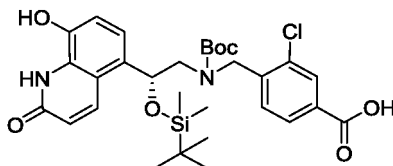
Стадия 1. (R)-5-(2-Амино-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он



В раствор (R)-5-(2-азидо-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-она (8,5 г, 18,9 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли 10% палладий-на-угле (8,5 г), затем добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (21 мл, 186,9 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и суспензию фильтровали. Остаток на фильтре промывали дополнительно этанолом, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с изогексаном, твердое вещество выделяли фильтрованием и после этого сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,55 г, 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 8.22 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.91 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.63 (d, J=9.3 Гц, 1H), 5.03 (dd, J=4.9, 4.9 Гц, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 9H), 0.20 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

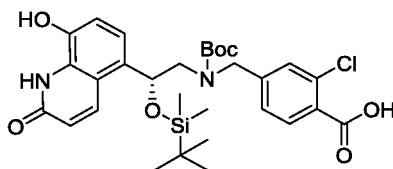
Стадия 2. (R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)метил)-3-хлорбензойная кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в получении 4, используя стадии 3 и 5.
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,76; ЭРИ+ 603,3/605,4.

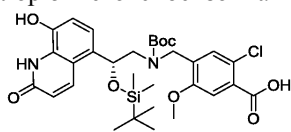
Таким же способом были также получены:

(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)метил)-2-хлорбензойная кислота



начиная с метил-2-хлор-4-формилбензоата,
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,70; ЭРИ+ 603,3/605,4;

(R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-хлор-5-метоксибензойная кислота



начиная с фенил-2-хлор-4-формил-5-метоксибензоата,

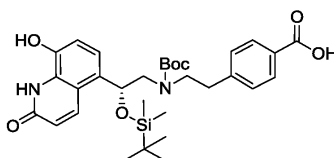
ЖХ/МС метод 11; Rt 3,88; ЭРИ+ 633,5/635,6.

Синтез фенил-2-хлор-4-формил-5-метоксибензоата.

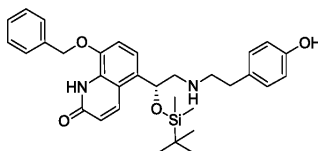
В перемешиваемый раствор 4-бром-2-метоксибензальдегида (1,0 г, 4,56 г) в ацетонитриле (15 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,731 г, 5,48 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (20 мл), добавляли фенилформиат (2 мл, 18,3 ммоль), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,642 г, 1,11 ммоль), триэтиламин (1,27 мл, 9,13 ммоль), и эту смесь дегазировали в течение 15 мин азотом. Добавляли ацетат палладия (0,122 г, 0,54 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до примерно 1/3 первоначального объема и затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до 100% этилацетата) с получением указанного в заголовке соединения (0,554 г, 42%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 10.47 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.31 (m, 5H), 4.02 (s, 3H).

Методика 5. Получение (R)-4-2-((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензойной кислоты



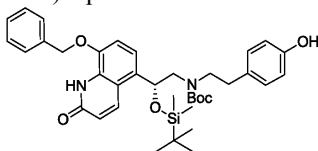
Стадия 1. (R)-8-(Бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-гидроксибензил)амино)этил)хинолин-2(1H)-он



В смесь (R)-8-(бензилокси)-5-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)хинолин-2(1H)-она (1,0 г, 2,05 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли тирамин (1,41 г, 10,2 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно 10% водным раствором гидросульфата калия и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,58 г, 93%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 9.30-9.30 (m, 1H), 8.27 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.08 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.97 (dd, J=4.8, 8.4 Гц, 3H), 6.71 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.65 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 3H), 2.78-2.68 (m, 3H), 1.65 (br s, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

Стадия 2. (R)-трет-Бутил-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-(4-гидроксибензил)карбамат

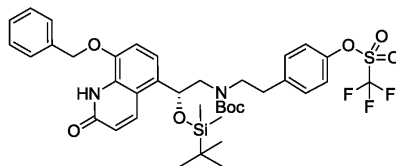


В перемешиваемый раствор (R)-8-(бензилокси)-5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-гидроксибензил)амино)этил)хинолин-2(1H)-она (6,0 г, 11,02 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (2,18 г, 16,5 ммоль) в DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 3:2 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (6,30 г, 89%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C); δ 9.94-9.92 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.56 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.70-

6.67 (m, 2H), 6.56 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 5.31 (s, 3H), 3.37-3.23 (m, 4H), 2.66-2.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

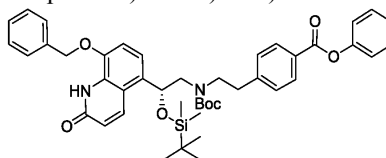
Стадия 3. (R)-4-(2-((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил-трифторметансульфонат



В охлажденный раствор (R)-трет-бутил-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(4-гидроксифенетил)карбамата (6,3 г, 9,78 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,72 мл, 19,56 ммоль), затем добавляли 2-[N,N-бис-(трифторметансульфонил)амино]-5-хлорпиридиндиил (4,21 г, 10,76 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Охладитель удаляли, и в реакционную смесь добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (25 мл), и смесь перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,3 г, 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 100°C); δ 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.56 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 5.31 (s, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.66-2.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

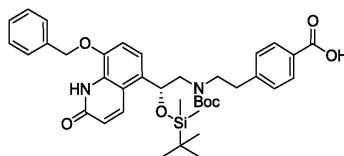
Стадия 4. (R)-Фенил-4-(2-((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоат



В раствор (R)-4-(2-((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил-трифторметансульфоната (7,29 г, 9,4 ммоль) в толуоле (75 мл) добавляли фенилформиат (4 мл, 37,57 ммоль), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (1,3 г, 2,25 ммоль), триэтиламин (2,61 мл, 18,81 ммоль), и эту смесь дегазировали в течение 15 мин азотом. Добавляли ацетат палладия (0,242 г, 1,12 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до примерно 1/3 первоначального объема и затем разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до 100% этилацетата) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 64%).

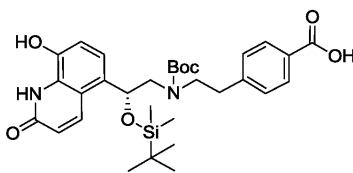
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 100°C); δ 9.98-9.96 (m, 1H), 8.29 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.56 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 8H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 5.35 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.49-3.34 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

Стадия 5. (R)-4-(2-((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензойная кислота



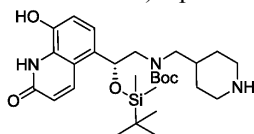
В раствор (R)-фенил-4-(2-((2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензоата (4,5 г, 6,0 ммоль) в THF (30 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении до половины первоначального объема и затем разбавляли водой (25 мл). Полученную смесь подкисляли до pH 3, используя 2 М водный раствор соляной кислоты, и затем экстрагировали этилацетатом ($\times 3$). Объединенные органические фазы промывали последовательно водой, рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 100%). Это вещество напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 6. (R)-4-(2-((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)-этил)бензойная кислота

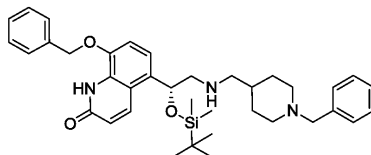


В раствор (R)-4-(2-((8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензойной кислоты (4 г, 5,95 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли 10% Pd-C (2 г) и 1-метил-1,4-циклогексадиен (3,29 мл, 29,76 ммоль), и эту смесь нагревали при 80°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и целит промывали дополнительно этанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 100%).

Методика 6. Получение (R)-трет-бутил-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)(пиперидин-4-илметил)карбамата



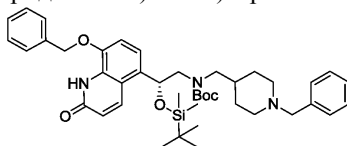
Стадия 1. (R)-8-(Бензилокси)-5-(2-(((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)амино)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)хинолин-2(1H)-он



В смесь (R)-8-(бензилокси)-5-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)хинолин-2(1H)-она (2,39 г, 4,90 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли (1-бензилпиперидин-4-ил)метанамин (5 г, 24,5 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно водой (×2) и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 40:1 DCM/7M NH₃/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (2,65 г, 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 9.19-9.15 (m, 1H), 8.30-8.28 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 5H), 7.31 (d, J=4.4 Гц, 5H), 7.12 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H); 5.16 (s, 2H), 5.15-5.10 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.71 (dd, J=4.0, 12.2 Гц, 1H), 2.56-2.43 (m, 2H), 1.94 (dd, J=11.7, 11.7 Гц, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.19 (s, 3H).

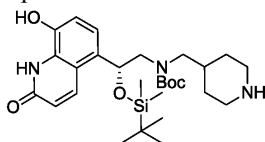
Стадия 2. (R)-трет-Бутил-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)карбамат



В перемешиваемый раствор (R)-8-(бензилокси)-5-(2-(((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)амино)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)хинолин-2(1H)-она (2,65 г, 4,33 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (1,13 г, 5,18 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 30:1 DCM/7 M NH₃/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (2,83 г, 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C); δ 9.96 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.42-7.21 (m, 9H), 7.14 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.55 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.38 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.40 (s, 10H), 1.22-1.09 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

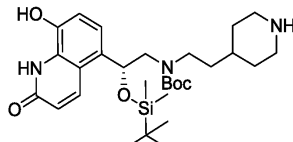
Стадия 3. (R)-трет-Бутил-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)(пиперидин-4-илметил)карбамат



В перемешиваемый раствор (R)-трет-бутил-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (2,80 г, 4,33 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 10% Pd/C (2,8 г) и 1-метил-1,4-циклогексадиен (4,86 мл, 43,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации [осторожно: бурное выделение газа] и нагревали при температуре дефлегмации в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,26 г, 98%).

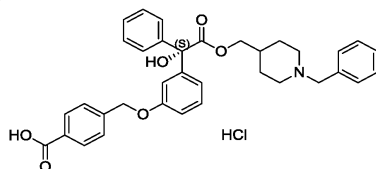
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 100°C); δ 8.26 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.53-6.49 (m, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 3.22 (d, J=12.8 Гц, 2H), 3.08 (ddd, J=7.0, 14.3, 17.8 Гц, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 14H), 0.87-0.85 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.14 (d, J=2.1 Гц, 3H).

Этим способом был также получен (R)-трет-бутил-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)-(2-(пиперидин-4-ил)этил)карбамат

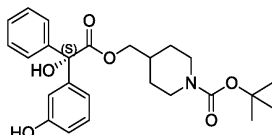


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 90°C); δ 8.26 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.53-6.49 (m, 1H), 5.37-5.35 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.20-0.95 (m, 3H), 0.87-0.85 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.14 (d, J=2.1 Гц, 3H).

Методика 7. Получение гидрохлорида (S)-4-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)бензойной кислоты



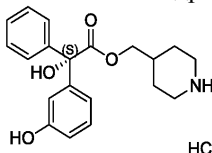
Стадия 1. (S)-трет-Бутил-4-((2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор (S)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты (10,69 г, 43,77 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли гидрокарбонат калия (8,76 г, 87,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли раствор трет-бутил-4-(тозилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (как описано в примере 1, стадия 5) (16,17 г, 43,77 ммоль) в DMF (55 мл), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 27 ч. Разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором гидрокарбоната натрия (×2), рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 2:3 изогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (13,42 г, 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 9.35 (s, 1H), 7.33 (d, J=4.4 Гц, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.12 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.87 (d, J=11.4 Гц, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.48 (d, J=12.0 Гц, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.10-0.83 (m, 2H).

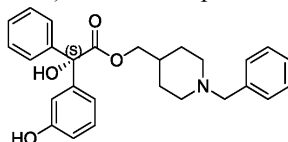
Стадия 2. Гидрохлорид (S)пиперидин-4-илметил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетата



В раствор (S)-трет-бутил-4-((2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (7,07 г, 16,01 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли раствор HCl-диоксан (4 М, 80 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,9 г, 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 9.38 (s, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.34 (d, J=4.0 Гц, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.13 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.02 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.21 (d, J=12.4 Гц, 2H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.68 (d, J=13.9 Гц, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H).

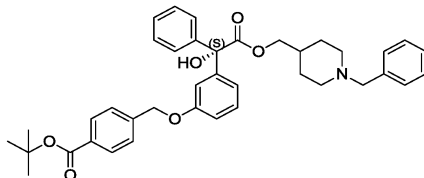
Стадия 3. (S)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетат



В перемешиваемую суспензию гидрохлорида (S)пиперидин-4-илметил 2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетата (5,9 г, 15,61 ммоль) в DCM (160 мл) добавляли бензальдегид (2,38 мл, 23,4 ммоль), и эту смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,62 г, 31,2 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Дополнительно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,65 г, 7,8 ммоль), и смесь перемешивали при 30°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и органическую фазу удаляли. Далее водную фазу экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 9:1 DCM/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (13,42 г, 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 9.33 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 9H), 7.11 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.99 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.72 (d, J=11.4 Гц, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.12 (q, J=11.8 Гц, 2H).

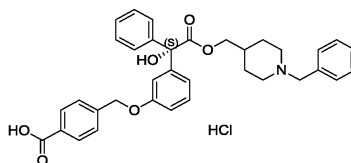
Стадия 4. (S)-трет-Бутил-4-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)бензоат



В перемешиваемый раствор (S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетата (1,23 г, 2,84 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли карбонат калия (0,785 г, 5,69 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли трет-бутил-4-(бромметил)бензоат (0,924 г, 6,83 ммоль), и реакцию смесь нагревали при 40°C в течение 8 ч. Разбавляли этилацетатом, промывали водным раствором гидрокарбоната натрия (×2), раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 7:3 DCM/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,89 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.89 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.30-7.23 (m, 11H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.53-1.43 (m, 3H), 1.18-1.06 (m, 2H).

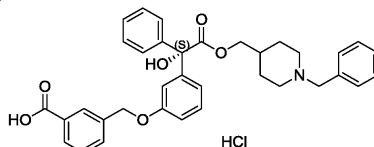
Стадия 5. Гидрохлорид (S)-4-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)бензойной кислоты



В перемешиваемый раствор (S)-трет-бутил-4-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)бензоата (1,89 г, 3,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли раствор HCl-диоксан (4 M, 15 мл), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,83 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.95 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Гц, 4H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.32 (dd, J=3.4, 3.4 Гц, 6H), 6.99-6.90 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.24-4.19 (m, 2H), 4.00 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.90-2.88 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.71 (d, J=13.2 Гц, 2H), 1.44 (d, J=11.7 Гц, 2H).

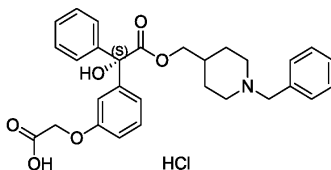
Методика 8. Получение гидрохлорида (S)-3-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)бензойной кислоты



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием трет-

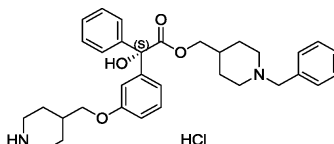
бутил-3-(бромметил)бензоата вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

Методика 9. Получение гидрохлорида (S)-2-(3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)уксусной кислоты



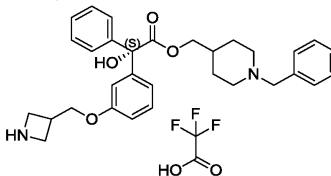
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием трет-бутилбромацетата вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

Методика 10. Получение гидрохлорида (S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-фенил-2-(3-(пиперидин-4-илметокси)фенил)ацетата

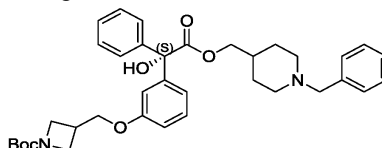


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием трет-бутил-4-(тозилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (как описано в примере 1, стадия 5) вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

Методика 11. Получение 2,2,2-трифторацетата (S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(азетидин-3-илметокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



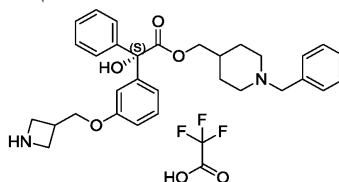
Стадия 1. (S)-трет-Бутил-3-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)азетидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием трет-бутил-3-(бромметил)азетидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

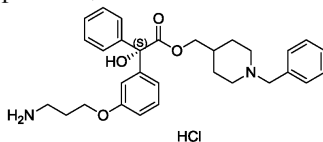
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.35-7.21 (6H), 6.89 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.06-3.89 (m, 6H), 3.82 (d, J=6.8 Гц, 2H), 3.71 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.71 (d, J=11.8 Гц, 2H), 1.83 (dd, J=11.4, 11.4 Гц, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22-1.08 (m, 2H).

Стадия 2. 2,2,2-Трифторацетат (S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(азетидин-3-илметокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



В раствор (S)-трет-бутил-3-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (0,388 г, 0,65 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки на последующих стадиях.

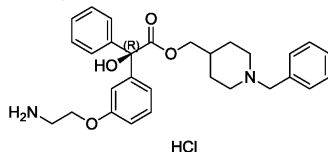
Методика 12. Получение гидрохлорида (S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-аминопропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием трет-

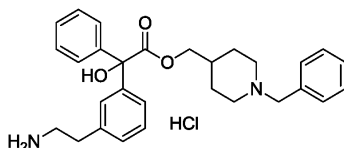
бутил-(3-бромпропил)карбамата вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

Методика 13. Получение гидрохлорида (R)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-аминоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата

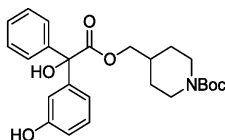


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием (R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты вместо (S)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты на стадии 1 и трет-бутил-(2-хлорэтил)карбамата вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

Методика 14. Получение (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(2-аминоэтил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



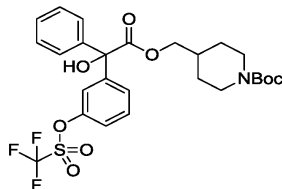
Стадия 1. трет-Бутил-4-((2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-((2-(3-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (18,4 г, 34,6 ммоль) в этаноле (300 мл) добавляли 10% Pd/C (4,6 г) и 1-метил-1,4-циклогексадиен (19,6 мл, 173,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 2 ч. Суспензию фильтровали через целит, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (15,5 г, 100%).

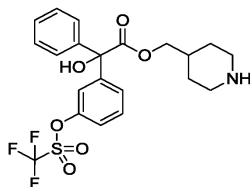
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ 7.41-7.30 (m, 6H), 7.20 (dd, $J=8.0, 8.0$ Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=2.1, 8.0$ Гц, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.10 (d, $J=5.9$ Гц, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.49 (d, $J=12.7$ Гц, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21-1.04 (m, 1H).

Стадия 2. трет-Бутил-4-((2-гидрокси-2-фенил-2-(3-(((трифторметил)-сульфонил)окси)фенил)ацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 5, стадия 3, с использованием трет-бутил-4-((2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата вместо (R)-трет-бутил-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(4-гидроксибензил)карбамата. Продукт напрямую использовали на следующей стадии.

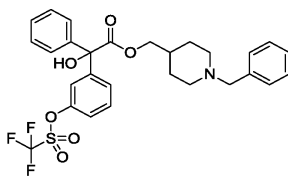
Стадия 3. Гидрохлорид пиперидин-4-илметил-2-гидрокси-2-фенил-2-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)ацетата



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, стадия 2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6); δ 7.57 (dd, $J=8.0, 8.0$ Гц, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 4.06 (d, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.21 (d, $J=12.4$ Гц, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H).

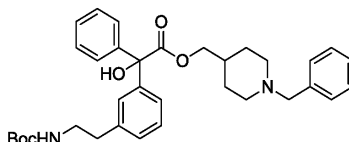
Стадия 4. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-фенил-2-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)ацетат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, стадия 3.

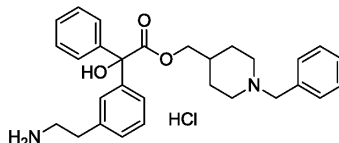
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ 7.52 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.37-7.21 (m, 11H), 4.33 (s, 1H), 4.12 (d, $J=6.8$ Гц, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.82 (d, $J=11.5$ Гц, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 2H).

Стадия 5. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



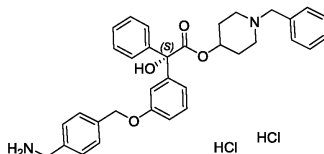
Смесь (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-фенил-2-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)ацетата (1,56 г, 2,77 ммоль), трет-бутил-N-[2-(трифторборануидил)этил]карбамата калия (0,7 г, 2,79 ммоль), ацетата палладия(II) (0,09 г, 0,41 ммоль), RuPhos (0,39 г, 0,83 ммоль) и карбоната цезия (2,92 г, 8,3 ммоль) в смеси толуол/вода (30 мл, 3:1) полностью дегазировали азотом и затем нагревали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и рассолом. Органическую фазу пропускali через гидрофобную фритту, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% гексана до 100% этилацетата) с получением указанного в заголовке соединения (1,21 г, 78%).

Стадия 6. Гидрохлорид (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(2-аминоэтил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



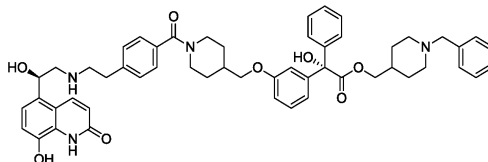
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, стадия 2.

Методика 15. Получение дигидрохлорида 1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-(3-((4-(аминометил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием трет-бутил-(4-(бромметил)бензил)карбамата вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

Пример 5. (S)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((1-(4-(2-((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензоил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 31)



В перемешиваемый раствор (R)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензойной кислоты (0,13 г, 0,23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,066 мл, 0,38 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (0,11 г, 0,29 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В раствор добавляли гидрохлорид (S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-фенил-2-(3-(пиперидин-4-илметокси)фенил)ацетата (0,11 г, 0,19 ммоль) в DMF (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и рассолом (x2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали раствором HCl-диоксан (4 М, 15 мл), и реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (31).

Указанные ниже соединения были получены, как описано в примере 4, с использованием релевантной кислоты, связанной с соответствующим амином.

N	Релевантная кислота	Релевантный амин	Структура
32			
32A			
32B			
32C			
32D			
32E			
32F			
32G			
32H			
32I			
32J			
32K			
32L			
32M			
33			
33A			

34			
35			
36			
36A			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
42A			
42B			
42C			

42D			
42E			
42F			

N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
31	7,32	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.33-7.22 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.89-6.86 (m, 3H), 6.52 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.84-2.76 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 3H), 1.24-1.07 (m, 4H).	моно- формиат
32	7,18	7	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.56 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.40 (s, 6H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.2 Гц, 1H), 6.64 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.36 (dd, J=4.4, 8.8 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.57 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 2H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.55 (dd, J=10.4, 12.3 Гц, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.70 (d, J=12.9 Гц, 2H), 1.36 (q, J=12.5 Гц, 2H).	формиат
32A	2,47	11	(MeOD); δ 8.47 (s, 2H), 8.26 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.25 (m, 14H), 7.04 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.91 (dd, J=2.2, 8.0 Гц, 1H), 6.65 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 2H), 3.29 (d, J=12.7 Гц, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.74 (d, J=13.6 Гц, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H).	формиат
32B	2,51	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.9 Гц, 1H),	моно-

			7.90 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.41-7.23 (m, 13H), 7.14 (dd, J=1.2, 7.9 Гц, 1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.93 (dd, J=2.0, 8.2 Гц, 1H), 6.64 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.37 (dd, J=4.8, 8.3 Гц, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (t, J=6.7 Гц, 2H), 3.20-3.09 (m, 4H), 2.53 (dd, J=10.2, 12.2 Гц, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 2H).	формиат
32C	2,46	11	(MeOD); δ 8.99 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.20 (dd, J=2.3, 8.1 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.40-7.31 (m, 12H), 7.02 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.39 (dd, J=5.2, 7.7 Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.59 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 2H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).	моно-формиат
32D	2,53	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.41-7.35 (m, 7H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.24 (dd, J=8.3, 8.3 Гц, 2H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.62 (d, J=9.6 Гц, 1H), 5.33 (dd, J=6.6, 6.6 Гц, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 4.11-4.03 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 2H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.37 (dd, J=11.9, 11.9 Гц, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.44 (t, J=6.8 Гц, 3H), 1.37-1.27 (m, 2H).	моно-формиат
32E	2,55	11	(MeOD); δ 8.39 (s, 2H), 8.33 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.5 Гц, 1H),	формиат

			6.63 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.32 (dd, J=4.3, 8.6 Гц, 1H), 4.16-4.10 (m, 6H), 4.05 (t, J=6.1 Гц, 2H), 3.57 (t, J=6.9 Гц, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.76 (d, J=13.4 Гц, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H).	
32F	2,51	11	(MeOD); δ 8.43 (s, 2H), 8.31 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.42-7.24 (m, 9H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.5, 8.3 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.14-4.04 (m, 9H), 3.58 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.14 (d, J=6.8 Гц, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.76 (d, J=12.6 Гц, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H).	формиат
32G	2,55	11	(MeOD); δ 8.36 (s, 2H), 8.14 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.18 (m, 12H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.78 (dd, J=2.1, 8.0 Гц, 1H), 6.52 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.23 (dd, J=4.5, 8.6 Гц, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.12 (d, J=2.8 Гц, 2H), 4.00-3.91 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.45 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 2H), 3.09-3.02 (m, 4H), 2.43 (dd, J=11.0, 12.0 Гц, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.58 (d, J=13.1 Гц, 2H), 1.28-1.23 (m, 8H).	формиат
32H	2,49	11	(MeOD); δ 8.46 (s, 2H), 8.32 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.58 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.46-7.23 (m, 14H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.1, 8.0 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.34 (dd, J=4.2, 9.0 Гц, 1H), 4.14-4.04 (m, 8H), 3.56 (dd, J=6.7, 6.7 Гц, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H).	формиат
32I	2,48	11	(MeOD) d 8.46 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.9 Гц, 1H),	формиат

			7.43-7.31 (m, 12H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.91 (dd, J=2.1, 8.0 Гц, 1H), 6.65 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.36 (t, J=6.6 Гц, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (dd, J=6.7, 6.7 Гц, 2H), 3.23 (d, J=12.1 Гц, 2H), 3.10 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.72 (d, J=12.6 Гц, 2H), 1.43-1.32 (m, 2H).	
32J	2,48	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 12H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.0, 8.1 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.34 (dd, J=5.2, 8.0 Гц, 1H), 4.13-4.06 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (t, J=6.8, 6.8 Гц, 2H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.57 (dd, J=11.7 Гц, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.68 (d, J=12.1 Гц, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H).	формиат
32K	2,47	11	(MeOD); δ 8.66 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.31 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.02 (dd, J=2.1, 8.0 Гц, 1H), 7.44-7.37 (m, 6H), 7.37-7.22 (m, 6H), 7.10 (dd, J=2.0, 2.0 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.63 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.34 (dd, J=4.5, 8.3 Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13-4.05 (m, 6H), 3.62 (t, J=6.6, 6.6 Гц, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.69 (dd, J=11.5, 11.5 Гц, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.72 (d, J=13.6 Гц, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H).	формиат
32L	2,49	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 6H), 7.36-7.21 (m, 6H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.64 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.27 (dd, J=4.0, 8.6 Гц, 1H), 4.13-4.01 (m, 6H), 3.95 (s, 2H), 3.57 (t,	моно- формиат

			J=6.8 Гц, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.57 (dd, J=10.0, 12.5 Гц, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.69 (d, J=12.4 Гц, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H).	
32M	2,53	11	(MeOD) d 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.17 (d, J=1.3 Гц, 1H), 8.04 (dd, J=1.4, 8.0 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.43-7.36 (m, 7H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.63 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.27 (dd, J=4.2, 8.5 Гц, 1H), 4.14-4.09 (m, 4H), 4.05 (t, J=6.0 Гц, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.58 (t, J=6.8 Гц, 2H), 3.24 (d, J=12.1 Гц, 2H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.71 (d, J=12.9 Гц, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H).	моно-формиат
33	7,28	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.23 (s, 2H), 8.19 (d, J=10.1 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.38-7.25 (m, 13H), 7.10 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.98-6.91 (m, 4H), 6.53 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.00 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.76-2.63 (m, 4H), 1.88-1.61 (m, 5H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 4H).	формиат
33A	2,52	1	(DMSO-d ₆); δ 8.35 (s, 2H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.18-7.26 (m, 15 H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.61-6.59 (m, 1H), 5.31 (d, J=6.6 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.04-2.78 (m, 8H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 4H).	формиат
34	7,39	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.63 (t, J=7.2 Гц, 1H), 8.22	формиат

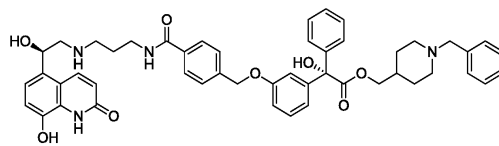
			(s, 2H), 8.17 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.34-7.20 (m, 11H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.92-6.89 (m, 3H), 6.75 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.53 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.15 (t, J=6.3 Гц, 1H), 4.08-3.97 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.86 (d, J=6.5 Гц, 4H), 2.71 (d, J=11.4 Гц, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.16-1.06 (m, 2H).	
35	2,50	11	(DMSO-d ₆); δ 10.54-10.48 (m, 2H), 9.57-9.47 (m, 1H), 8.64-8.64 (m, 2H), 8.18 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.52-7.41 (m, 8H), 7.36-7.24 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.73-6.63 (m, 1H), 6.59 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.25-6.14 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.26 (dt, J=6.0, 18.4 Гц, 2H), 4.00 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.54-3.54 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 3H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.27-1.11 (m, 3H).	TFA
36	2,38	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.24 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.53-7.49 (m, 5H), 7.44-7.25 (m, 6H), 7.20 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.61 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.43 (dd, J=4.7, 8.3 Гц, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.05-2.88 (m, 6H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 6H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.33-1.18 (m, 2H).	TFA
36A	2,53	11	(DMSO-d ₆); δ 8.35 (s, 2H), 8.26 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.39-7.28 (m, 12H), 7.18 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.60 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.31	формиат

			(dd, J=3.5, 8.8 Гц, 1H), 4.78 (d, J=4.3 Гц, 2H), 4.32 (d, J=12.1 Гц, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.83 (d, J=14.1 Гц, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.86 (m, 5H), 2.78 (d, J=11.4 Гц, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.69 (d, J=12.9 Гц, 2H), 1.58-1.48 (m, 7H), 1.23-1.12 (m, 3H), 1.00-0.97 (m, 1H).	
37	2,48	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.52-7.48 (m, 6H), 7.44-7.23 (m, 9H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.91 (dd, J=2.3, 8.2 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.5, 8.0 Гц, 1H), 4.29 (dd, J=6.6, 24.6 Гц, 2H), 4.12-4.00 (m, 4H), 3.56 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 2H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.97 (dd, J=10.7, 12.7 Гц, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.94 (dd, J=3.1, 8.9 Гц, 1H), 1.83 (d, J=14.6 Гц, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H).	TFA
38	2,46	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.52-7.45 (m, 6H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 5H), 7.06-6.93 (m, 4H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.6, 7.9 Гц, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 4H), 3.75 (dd, J=5.7, 5.7 Гц, 2H), 3.50-3.35 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.96 (dd, J=12.5, 12.5 Гц, 2H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H).	TFA
39	2,41	11	(MeOD); δ 8.28 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.86 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.39-7.26 (m, 10H), 7.03 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.65 (dd, J=1.7, 9.9 Гц, 1H), 5.43 (dd, J=5.8, 7.8 Гц, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.08 (d, J=3.5 Гц, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.49 (d, J=11.8 Гц, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.82 (d, J=14.1 Гц, 2H), 1.49-1.38 (m, 1H).	TFA

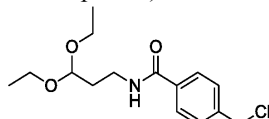
40	2,47	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.35-7.25 (m, 7H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.43 (dd, J=6.7, 6.7 Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (dd, J=1.5, 6.3 Гц, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 3H), 3.02-2.88 (m, 5H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H).	TFA
41	2,47	11	(DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 9.19 (d, J=27.2 Гц, 2H), 8.10 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.69 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.32 (s, 6H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.7 Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36 (d, J=10.4 Гц, 1H), 4.41 (t, J=8.6 Гц, 1H), 4.31-4.23 (m, 5H), 4.12 (d, J=7.2 Гц, 3H), 4.01 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 4H), 2.90-2.89 (m, 2H), 1.75 (d, J=14.8 Гц, 3H), 1.37 (d, J=13.3 Гц, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H).	TFA
42	2,46	11	(MeOD) δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, J=4.0, 4.0 Гц, 6H), 7.43 (dd, J=3.9, 8.2 Гц, 3H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.15-4.09 (m, 5H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.29 (d, J=8.0 Гц, 2H), 3.17-3.09 (m, 4H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.13-1.72 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 2H).	TFA
42A	2,43	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.41-7.24 (m, 14H), 7.13 (dd, J=2.1, 2.1 Гц, 1H), 7.09 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.63 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.37 (dd, J=6.5, 6.5 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.23 (s,	моно-формат

			2H), 4.08 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.14 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.05 (d, J=11.8 Гц, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.61 (d, J=12.7 Гц, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H).	
42B	2,49	11	(MeOD); δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.75 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.39-7.29 (m, 11H), 7.23 (d, J=8.7 Гц, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.63 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.31 (dd, J=5.6, 7.5 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.24 (dd, J=11.5, 11.5 Гц, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.58 (d, J=12.0 Гц, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H).	Моно-формат
42C	2,57	11	(DMSO-d ₆ , 90°C) δ 8.69 (t, J=5.9 Гц, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.46 (s, 5H), 7.38-7.24 (m, 12H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.36 (dd, J=4.4, 8.7 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 3H), 2.86-2.86 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.42-1.42 (m, 2H).	TFA
42D	2,64	11	(DMSO-d ₆) δ 10.53 (m, 2H), 9.45-9.40 (m, 1H), 9.17 (m, 3H), 8.13 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.00 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.68 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.42-7.35 (m, 10H), 7.17 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.04-6.93 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (dd, J=1.8, 9.9 Гц, 1H), 6.23 (d, J=1.0 Гц, 1H), 5.39 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.6 Гц, 2H), 4.38-4.25 (m, 4H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 2H).	TFA
42E	2,60	11	(MeOD); δ 8.38 (s, 2H), 8.19 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.36-7.12 (m, 17H), 7.05	формат
			(d, J=8.0 Гц, 1H), 6.93-6.83 (m, 4H), 6.54 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (dd, J=1.8, 6.6 Гц, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.54 (dd, J=11.0, 11.0 Гц, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.57 (d, J=12.2 Гц, 2H), 1.31-1.19 (m, 2H).	
42F	2,59	11	(MeOD); δ 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56-7.24 (m, 16H), 7.05-6.92 (m, 5H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (dd, J=1.3, 6.4 Гц, 2H), 3.98 (s, 5H), 3.82 (s, 1H), 3.23-3.16 (m, 4H), 2.64-2.55 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.67 (d, J=12.9 Гц, 2H), 1.37 (q, J=11.9 Гц, 2H).	моно-формат

Пример 6. (S)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 43)



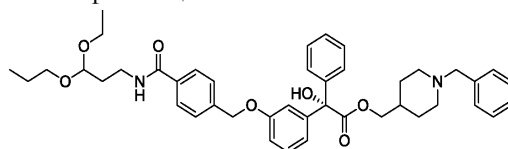
Стадия 1. 4-(Хлорметил)-N-(3,3-диэтоксипропил)бензамид



В раствор 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1,17 г, 6,21 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли раствор 3,3-диэтоксипропан-1-амин (0,914 г, 6,21 ммоль) и триэтиламин (1,04 мл, 7,77 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали 1 М водным раствором гидроксида натрия, рассолом и сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,83 г, 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.45 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.52 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.56 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 3.59 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Гц, 2H), 3.45 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Гц, 2H), 3.29 (dd, $J=6.0$, 7.4 Гц, 2H), 1.79 (dd, $J=6.4$, 13.6 Гц, 2H), 1.12 (dd, $J=7.0$, 7.0 Гц, 6H).

Стадия 2. (2S)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((4-((3-этокси-3-пропоксипропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, стадия 4, с использованием 4-(хлорметил)-N-(3,3-диэтоксипропил)бензамида вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата.

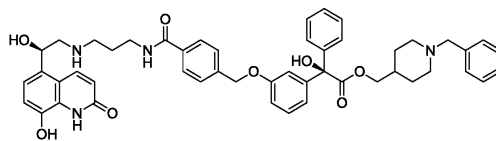
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.43 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.26-7.20 (m, 11H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 3.98 (d, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.58 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Гц, 2H), 3.48-3.38 (m, 5H), 2.73-2.67 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.12 (dd, $J=7.0$, 7.0 Гц, 6H).

Стадия 3 соединение (43).

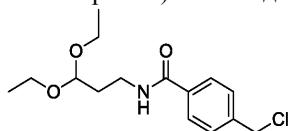
Указанное в заголовке соединение (43) получали, как описано в примере 1, стадия 9.

N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
43	7,26	7	(DMSO-d_6 , 90°C); δ 8.37 (dd, $J=5.6$, 5.6 Гц, 1H), 8.18 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 7.51-7.44 (m, 8H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.04 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.56 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 5.34 (dd, $J=4.5$, 8.5 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.88-2.88 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.74 (d, $J=13.2$ Гц, 2H), 1.42-1.42 (m, 2H).	TFA

Пример 7. (R)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 44)



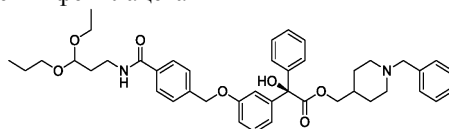
Стадия 1. 4-(Хлорметил)-N-(3,3-диэтоксипропил)бензамид



В раствор 4-(хлорметил)бензоилхлорида (1,17 г, 6,21 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли раствор 3,3-диэтоксипропан-1-амин (0,914 г, 6,21 ммоль) и триэтиламина (1,04 мл, 7,77 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали 1 М водным раствором гидроксида натрия, рассолом и сушили над безводным сульфатом магния, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,83 г, 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6); δ 8.45 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.52 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.56 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 3.59 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Гц, 2H), 3.45 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Гц, 2H), 3.29 (dd, $J=6.0$, 7.4 Гц, 2H), 1.79 (dd, $J=6.4$, 13.6 Гц, 2H), 1.12 (dd, $J=7.0$, 7.0 Гц, 6H).

Стадия 2. (2R)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((4-((3-этокси-3-пропоксипропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в методике 7, с использованием (R)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты вместо (S)-2-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты на стадии 1 и 4-(хлорметил)-N-(3,3-диэтоксипропил)бензамида вместо трет-бутил-4-(бромметил)бензоата на стадии 4.

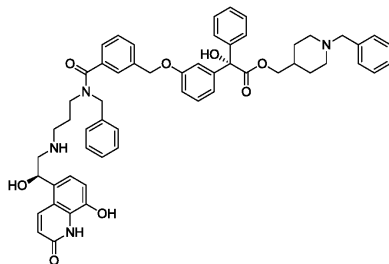
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6); δ 8.43 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.26-7.20 (m, 11H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 3.98 (d, $J=6.3$ Гц, 2H), 3.58 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Гц, 2H), 3.48-3.38 (m, 5H), 2.73-2.67 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.12 (dd, $J=7.0$, 7.0 Гц, 6H).

Стадия 3 (соединение 44).

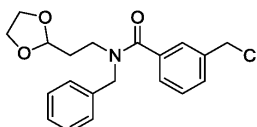
Указанное в заголовке соединение (44) получали, как описано в примере 1, стадия 9.

N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
44	7,25	6	(DMSO- d_6 , 90°C); δ 8.36 (dd, $J=5.5$, 5.5 Гц, 1H), 8.18 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.85 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.48 (m, $J=5.5$ Гц, 8H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.16 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.57 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 5.34 (dd, $J=4.5$, 8.6 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.42-1.42 (m, 2H).	TFA

Пример 8. (S)-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(((3-(бензил(3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пропил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (соединение 45)

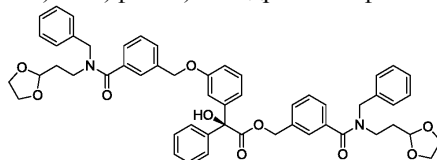


Стадия 1. N-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)этил)-N-бензил-3-(хлорметил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 5, стадия 1, с использованием N-бензил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)этанамина вместо 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 3-(хлорметил)бензоилхлорида вместо 4-(хлорметил)бензоилхлорида.

Стадия 2. (S)-3-((2-(1,3-Диоксолан-2-ил)этил)(бензил)карбамоил)бензил-2-(3-(((3-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)(бензил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



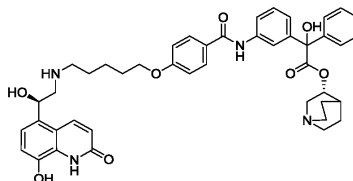
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 4, стадия 1, с использованием N-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)-N-бензил-3-(хлорметил)бензамида вместо 2-(4-хлорбутил)-1,3-диоксолана.

Стадия 3 (соединение 45).

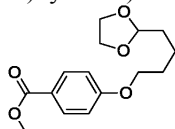
Указанное в заголовке соединение (45) получали, как описано в примере 4, стадии 2-4.

N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
45	7,50	6	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.15 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Гц, 8H), 7.38-7.22 (m, 12H), 7.14 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.04-6.92 (m, 4H), 6.55 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.30 (dd, J=4.8, 7.8 Гц, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.07-4.07 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 7H), 2.99 (s, 2H), 1.96 (dd, J=7.5, 7.5 Гц, 3H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.40-1.40 (m, 2H).	TFA

Пример 9. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-(4-(((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)бензамидо)фенил)-2-фенилацетата диформиат (соединение 46)



Стадия 1. Метил-4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)бензоат

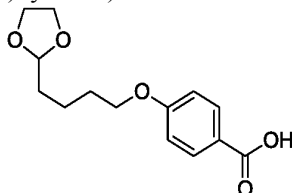


В раствор метил-4-гидроксibenзоата (1 г, 6,57 ммоль) в DMF (0,509 мл) добавляли K₂CO₃ (1,045 г,

7,56 ммоль) и 2-(4-бромбутил)-1,3-диоксолан (1,649 г, 7,89 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи до окончания реакции. Смесь выливали на насыщенный водный раствор NaCl (25 мл), и водную фазу экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюенты: от 100% н-гексана до 100% AcOEt) с получением метил-4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)бензоата (1,6 г, 5,71 ммоль, выход 87%).

УЭЖХ/МС: 1,07 мин, 249 [(M+H)-MeOH]⁺, метод 2.

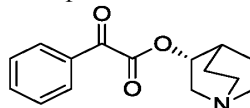
Стадия 2. 4-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бутокси)бензойная кислота



В раствор метил-4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)бензоата (1,13 г, 4,03 ммоль) в THF (24 мл, 293 ммоль) добавляли LiOH 1 М (1,209 мл, 1,209 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли LiOH 1 М (1,5 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение выходных дней до окончания реакции. Добавляли NaHCO₃ до pH 6-7, и водную фазу экстрагировали AcOEt (10 мл×3). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме с получением неочищенного вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

УЭЖХ/МС: 0,86 мин, 267 [(M+H)]⁺, метод 2.

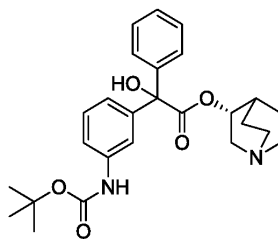
Стадия 3. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-оксо-2-фенилацетат



В раствор 2-оксо-2-фенилуксусной кислоты (1 г, 6,66 ммоль) в DCM (25 мл, 389 ммоль) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,816 мл, 9,33 ммоль) при КТ, и смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли (R)-хинуклидин-3-ол (0,847 г, 6,66 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли DCM (50 мл), и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл×3). Органический слой упаривали в вакууме с получением (R)-хинуклидин-3-ил-2-оксо-2-фенилацетата (870 мг, 3,36 ммоль, выход 50,4%) в виде маслянистого неочищенного вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

УЭЖХ/МС: 0,37 мин, 260 [M+H]⁺, метод 2.

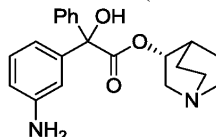
Стадия 4. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В раствор (R)-хинуклидин-3-ил-2-оксо-2-фенилацетата (960 мг, 3,70 ммоль) в THF (20 мл, 244 ммоль) при -15°C добавляли по каплям 1 М раствор хлорида (3-(бис-(триметилсилил)амино)фенил)магния в THF (3,70 мл, 3,70 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C, затем оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 3 ч при КТ. Реакционную смесь гасили добавлением MeCN (2 мл) и распределяли между AcOEt (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывали дважды водой, один раз насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и сушили при пониженном давлении с получением десилилированного соединения. Это неочищенное вещество растворяли в DCM (20 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,117 мл, 4,81 ммоль), DMAP (90 мг, 0,740 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,838 мл, 4,81 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. DCM упаривали в вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюенты: от DCM до смеси 1/1 DCM/EtOH) с получением (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (580 мг, 1,282 ммоль, выход 34,6%).

УЭЖХ/МС: 0,64 мин, 454 [M+H]⁺, метод 2.

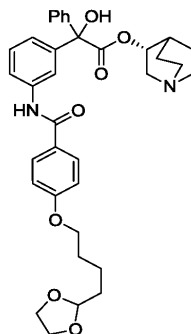
Стадия 5. Дигидрохлорид (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



В раствор (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (500 мг, 1,105 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (1 мл, 32,9 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме с получением дигидрохлорида (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (493 мг, 1,160 ммоль, выход 105%), который использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

УЭЖХ/МС: 0,50 мин, 426 [M+H]⁺, метод 1.

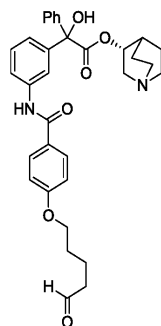
Стадия 6. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-бутокси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В раствор 4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)бензойной кислоты (324 мг, 1,215 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NATU (504 мг, 1,326 ммоль) и DIPEA (212 мкл, 1,215 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем в смесь добавляли дигидрохлорид (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (470 мг, 1,105 ммоль) в DMF (5 мл) и DIPEA (386 мкл, 2,210 ммоль) при перемешивании при КТ. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией (C-18 силикагель, элюенты: от смеси 100% H₂O/ацетонитрил 95/5+HCOOH 0,1% до смеси 100% H₂O/ACN 5/95+HCOOH 0,1%) с получением (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (272 мг, 0,453 ммоль, выход 41,0%).

УЭЖХ/МС: 0,72 мин, 601 [M+H]⁺, метод 2.

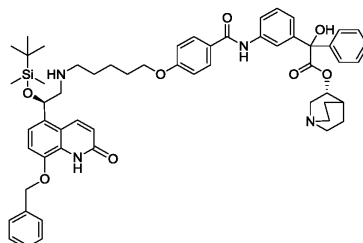
Стадия 7. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-(4-((5-оксопентил)окси)бензамидо)фенил)-2-фенилацетат



В раствор (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутокси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (272 мг, 0,453 ммоль) в ацетонитриле (5,723 мл) добавляли 2 М HCl (5,6 мл, 11,32 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ до pH 8, и водную фазу экстрагировали AcOEt (50 мл×2). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, 0,350 ммоль, выход 77%), которое использовали без дополнительной очистки на следующих стадиях.

УЭЖХ/МС: 0,67 мин, 557 [M+H]⁺, метод 2.

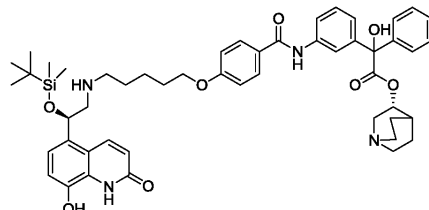
Стадия 8. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)пентил)окси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенил-ацетат



В раствор (R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-(4-((5-оксопентил)окси)бензамидо)фенил)-2-фенилацетата (195 мг, 0,350 ммоль) в растворе 1/1 DCM/EtOH (4 мл) добавляли (R)-5-(2-амино-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-он (223 мг, 0,525 ммоль) и уксусную кислоту (0,040 мл, 0,701 ммоль). Затем добавляли шпатель сульфата натрия, и смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (371 мг, 1,752 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли 2 М HCl (2 мл), смесь фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищали обращенно-фазовой хроматографией (C-18 силикагель, элюенты: от смеси 100% H₂O/ацетонитрил 95/5+HCOOH 0,1% до смеси 100% H₂O/ACN 5/95+HCOOH 0,1%) с получением (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)пентил)окси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенил-ацетата (150 мг, 0,155 ммоль, выход 44,4%).

УЭЖХ/МС: 1,43 мин, 966 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 9. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-((5-(((R)-2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)пентил)окси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (150 мг, 0,155 ммоль) и Pd-C 5% влажный (50% воды) (165 мг, 1,554 мкмоль) растворяли в MeOH (5 мл) и перемешивали при КТ в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целлита, и фильтрат сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,080 ммоль, выход 51,5%).

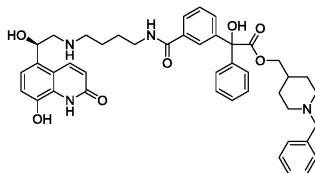
УЭЖХ/МС: 1,17 мин, 876 [M+H]⁺, метод 4.

Стадия 10 (соединение 46).

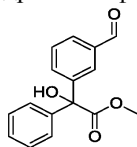
В раствор (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-(4-((5-(((R)-2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)бензамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (70 мг, 0,080 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (800 мкл, 3,20 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, затем выдерживали при -4°C в течение ночи и затем перемешивали снова при КТ в течение 6 ч. Добавляли Et₂O (20 мл) и дважды удаляли под вакуумом, затем остаточный растворитель выпаривали при пониженном давлении без подогревания с получением неочищенного вещества, которое очищали обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения (46) (12 мг, 0,014 ммоль, выход 17,59%).

N	Rt (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
46	3,99	761,0	5	(MeOH-d ₄) δ 8.50 (br. s., 2 H), 8.36 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 7.89 (dd, J=8.88, 7.23 Гц, 2 H), 7.64-7.16 (m, 9 H), 7.01 (dd, J=14.63, 8.39 Гц, 3 H), 6.68 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 5.46-5.34 (m, 1 H), 5.16 (br. s., 1 H), 4.10 (t, J=6.08 Гц, 2 H), 3.54-3.44 (m, 1 H), 3.26 - 2.73 (m, 8 H), 2.34-2.12 (m, 1 H), 2.02-1.73 (m, 5 H), 1.72-1.46 (m, 6 H)	формиат

Пример 10. Диформиат (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетата (соединение 47)

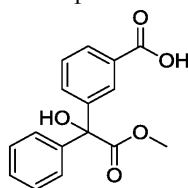


Стадия 1. Метил-2-(3-формилфенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В раствор метил-2-оксо-2-фенилацетата (4,9 мл, 34,7 ммоль) в 133 мл сухого THF по каплям при -20°C добавляли 40 мл 1 М раствора бромида (3-(диэтоксиметил)фенил)магния в THF (40,0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl и упаривали при пониженном давлении; остаток растворяли в смеси 20 мл 2 М HCl_{водн.} и 20 мл MeCN. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ, затем разбавляли AcOEt и 1 М HCl_{водн.} Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. После выпаривания остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюенты: от гексана до смеси 6/4 AcOEt/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г, 25,2 ммоль, выход 75%). УЭЖХ/МС: 0,89 мин, 253,1 [(M+H)-H₂O]⁺, метод 1. a20140911_06.

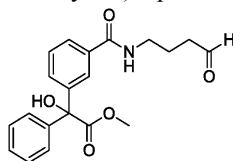
Стадия 2. 3-(1-Гидрокси-2-метокси-2-оксо-1-фенилэтил)бензойная кислота



Метил-2-(3-формилфенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (3,8 г, 14,06 ммоль), K₂H₂PO₄ (3,83 г, 28,1 ммоль), 2-метил-2-бутен (14,89 мл, 141 ммоль) и NaClO₂ (2,54 г, 28,1 ммоль) подвергали взаимодействию в 36 мл смеси t-BuOH/вода 1/1 при температуре от 0°C до КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М HCl_{водн.} до pH 6-7, разбавляли водой и экстрагировали AcOEt. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Неочищенное вещество подвергали флэш-хроматографии (силикагель, элюенты: от 100% DCM + 0,2% AcOH до смеси 80/20 DCM/EtOH + 0,2% AcOH) с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

УЭЖХ/МС: 0,79 мин, 269,2 [(M+H)-H₂O]⁺, метод 1.

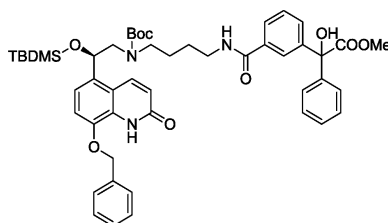
Стадия 3. Метил-2-гидрокси-2-(3-((4-оксобутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетат



3-(1-Гидрокси-2-метокси-2-оксо-1-фенилэтил)бензойную кислоту **2** (2,6 г, 9,08 ммоль) и НАТУ (3,45 г, 9,08 ммоль) подвергали взаимодействию в течение 30 мин при 0°C, затем добавляли 4,4-диэтоксипутан-1-амин (2,354 мл, 13,62 ммоль) и DIEA (2,379 мл, 13,62 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 100 мл 1 М HCl_{водн.} и перемешивали в течение 1 ч при КТ, затем экстрагировали AcOEt, и органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Неочищенное масло очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюент: от гексана до AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 5,63 ммоль, выход 62,0%). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 0,73 мин, 356,1 [M+H]⁺, метод 1.

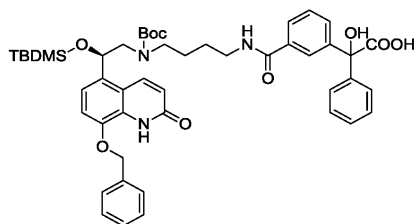
Стадия 4. Метил-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



1(R)-5-(2-Амино-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-он (2,390 г, 5,63 ммоль) и метил-2-гидрокси-2-(3-((4-оксобутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетат (2 г, 5,63 ммоль) подвергали взаимодействию в течение 10 мин при КТ в 30 мл DCM с Na₂SO₄ на кончике шпателя, затем добавляли 0,3 мл AcOH и NaB(OAc)₃H (2,39 г, 11,30 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, высушивали до половины первоначального объема и разбавляли 10 мл THF и 10 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и добавляли Boc₂O (2,46 г, 11,30 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 0,5 ч при КТ, затем разбавляли AcOEt и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (силикагель, от DCM до AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 1,042 ммоль, выход 18,51%).

УЭЖХ/МС: 1,56 мин, 864,5 [M+H]⁺, метод 1.

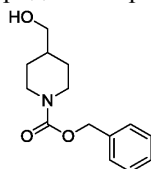
Стадия 5. 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



Метил-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (0,9 г, 1,042 ммоль) и LiOH (0,125 г, 5,21 ммоль) подвергали взаимодействию в 7 мл смеси THF/вода 1/1 в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь гасили добавлением 0,1 М HCl_{водн.} и экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали дважды 0,1 М HCl_{водн.}, один раз насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (869 мг, 1,022 ммоль, выход 98%).

УЭЖХ/МС: 1,50 мин, 850,3 [M+H]⁺, метод 1.

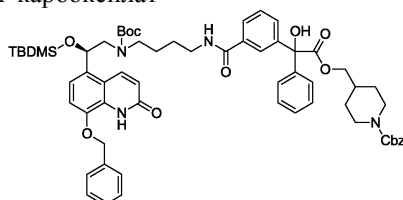
Стадия 6. Бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



Пиперидин-4-илметанол (5,2 г, 45,1 ммоль) растворяли в 60 мл THF и 60 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и затем порциями добавляли бензил-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (11,25 г, 45,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, распределяли между AcOEt и водой, промывали дважды 1 М $\text{HCl}_{\text{водн.}}$ и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10,77 г, 43,2 ммоль, выход 96%). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

УЭЖХ/МС: 0,80 мин, 250,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 1.

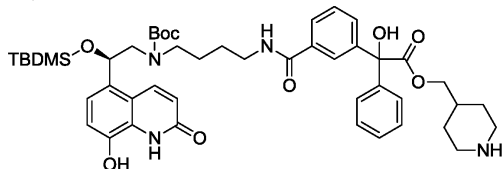
Стадия 7. Бензил-4-((2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



2-(3-((4-(((R)-2-(8-(Бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (400 мг, 0,471 ммоль) и CDI (229 мг, 1,412 ммоль) подвергали взаимодействию в течение 30 мин при КТ, затем добавляли бензил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (469 мг, 1,882 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C, затем при КТ в течение ночи. Неочищенное вещество распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и AcOEt. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (силикагель, элюенты: от DCM до AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,102 ммоль, выход 21,62%).

УЭЖХ/МС: 1,68 мин, 1082,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 1.

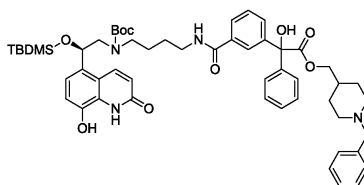
Стадия 8. Формиат пиперидин-4-илметил-2-(3-((4-((трет-бутоксикарбонил)-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



Бензил-4-((2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (110 мг, 0,102 ммоль) растворяли в 1 мл MeOH, добавляли 7,80 мкл HCOOH , Pd-C 10% влажный (10,83 мг, 5,09 мкмоль) и гидрировали в течение 3 ч при КТ под давлением водорода из баллона. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (120 мг). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

УЭЖХ/МС: 0,94 мин, 857,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 2.

Стадия 9. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((4-((трет-бутоксикарбонил)-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Формиат пиперидин-4-илметил-2-(3-((4-((трет-бутоксикарбонил)-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (92 мг, 0,102 ммоль) и бензальдегид (13,45 мкл, 0,132 ммоль) растворяли в 1 мл DCM и перемешивали в течение 1 ч при КТ, затем добавляли 7,58 мкл AcOH и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{H}$ (28,1 мг, 0,132 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Для завершения реакции понадобилось добавление еще 1 экв. альдегида и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{H}$. Реакционную смесь распределяли между AcOEt и насыщенным водным раствором NaHCO_3 , промывали дважды насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NaCl, органический слой сушили Na_2SO_4 и упаривали досуха с получением ука-

занного в заголовке соединения (100 мг). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

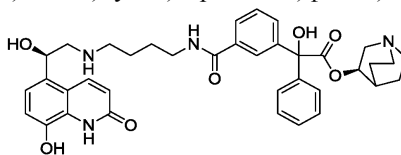
УЭЖХ/МС: 1,04 мин, 946,6 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 10 (соединение 47).

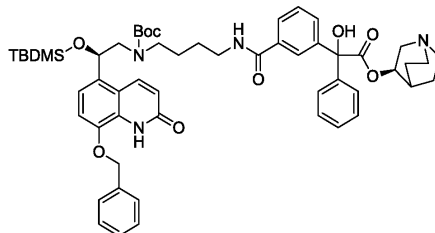
(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((4-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (100 мг, 0,106 ммоль) растворяли в 0,5 мл MeCN и добавляли 2 мл 5 М HCl_{водн}. Смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ и затем подвергали обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18 силикагель, элюенты: от 100% А до 100% В, А: вода/MeCN 95/5 + 0,1% HCOOH, В: MeCN/вода 95/5 + 0,1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (47) (68 мг, 0,082 ммоль, выход 78%).

N	Rt (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
47	3,83	733,1	5	(DMSO-d ₆) δ 10.56-10.00 (bs, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.94-7.86 (m, 1 H), 7.74 (dt, J=7.48, 1.36 Гц, 1 H), 7.50-7.117 (m, 13 H), 7.09 (d, J=7.89 Гц, 1 H), 6.94 (d, J=7.89 Гц, 1 H), 6.70 (br. s., 1 H), 6.52 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 5.15 (br. s., 1 H), 4.45-4.19 (m, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 3.23 (m, 7 H), 2.91-2.63 (m, 6 H), 1.82 (t, J=11.02 Гц, 2 H), 1.53 (d, J=2.30 Гц, 5 H), 1.45 (d, J=13.15 Гц, 2 H).	формиат

Пример 11. Диформиат (R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетата (соединение 48)



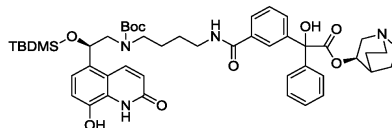
Стадия 1. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



2-(3-((4-(((R)-2-(8-(Бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту, полученную, как описано в примере 10, стадия 5, (150 мг, 0,176 ммоль) и CDI (57,2 мг, 0,353 ммоль) подвергали взаимодействию в течение 30 мин при КТ, затем добавляли (R)-хинуклидин-3-ол (67,3 мг, 0,529 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Неочищенное вещество распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ и AcOEt. Органический слой промывали дважды водой, насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Полученное неочищенное вещество подвергали флэш-хроматографии (силикагель, элюенты: от 100% AcOEt до смеси 100% AcOEt/7н. NH₃ в MeOH 9/1) с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 0,097 ммоль, выход 54,9%).

УЭЖХ/МС: 1,13 мин, 959,7 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 2. Формиат (R)-хинуклидин-3-ил-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



(R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (90 мг, 0,094 ммоль), Pd/C (9,98 мг, 4,69 мкмоль) и HCOOH (7,20 мкл, 0,188 ммоль) растворяли в 0,94 мл MeOH и гидрировали под давлением баллона H₂ в течение 2 ч при КТ до окончания дебензилирования. Реакционную смесь фильтровали на PTFE-мембране и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (95 мг). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 0,95 мин, 869,6 [M+H]⁺, метод 2.

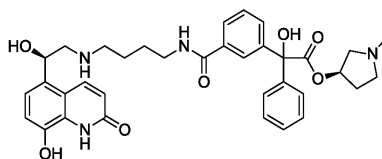
Стадия 3 (соединение 48).

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 10, (86 мг, 0,094 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 48 (60 мг, 0,080 ммоль, выход 85%).

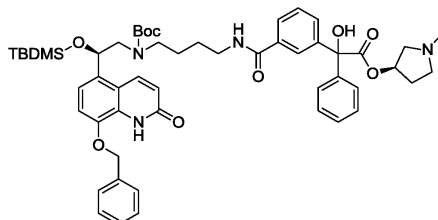
УЭЖХ/МС: 3,30 мин (43,2%)-3,32 мин (56,8%), 655,1 [M+H]⁺, метод 5.

N	Rt (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
48	3,31	655,1	5	(DMSO-d ₆) δ м.д. 10.44 (s, 2 H), 10.25 (br. s., 1 H), 9.22-8.92 (m, 1 H), 8.75-8.48 (m, 2 H), 8.32-8.16 (m, 1 H), 7.95 (dt, J=5.59, 1.64 Гц, 1 H), 7.80 (t, J=8.06 Гц, 1 H), 7.68-7.30 (m, 7 H), 7.15 (d, J=8.22 Гц, 1 H), 6.99 (d, J=8.22 Гц, 1 H), 6.95-6.80 (m, 1 H), 6.55 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 6.01-6.25 (m, 1 H), 5.41 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 5.05-5.26 (m, 1 H), 3.59-3.79 (m, 2 H), 2.78-3.33 (m, 12 H), 2.22 (br. s., 1 H), 1.32-2.00 (m, 8 H)	формиат

Пример 12. Диформиат (R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетата (соединение 49)



Стадия 1. (R)-1-Метилпирролидин-3-ил-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат

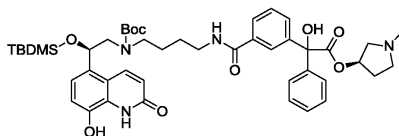


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 11, стадия 1, из 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (150 мг, 0,176 ммоль) с получением целевого продукта (93 мг, 0,100 ммоль, вы-

ход 56,5%).

УЭЖХ/МС: 1,12 мин, 933,0 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 2. (R)-1-Метилпирролидин-3-ил-2-(3-((4-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиокси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 11, стадия 2, из (R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-(3-((4-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутидиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (90 мг, 0,092 ммоль), Pd-C 10% влажного (9,78 мг, 4,60 мкмоль) и HCOOH (7,05 мкл, 0,184 ммоль) с получением целевого продукта (90 мг). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

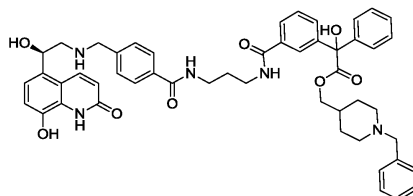
УЭЖХ/МС: 0,93 мин, 843,7 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 3 (соединение 49).

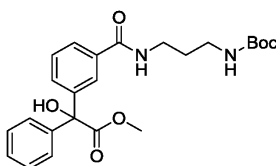
Указанное в заголовке этого примера соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 10, из формиата (R)-1-метилпирролидин-3-ил-2-(3-((4-((трет-бутоксикарбонил)-((R)-2-((трет-бутидиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)бутил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (90 мг, 0,101 ммоль) с получением целевого соединения (40 мг, 0,055 ммоль, выход 54,8%).

N	Rt (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
49	3,08	629,0	5	(DMSO-d ₆) δ 10.10-10.50 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.16 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 7.90 (q, J=1.97 Гц, 1 H), 7.75 (dd, J=7.73, 1.48 Гц, 1 H), 7.24-7.50 (m, 7 H), 7.09 (d, J=8.22 Гц, 1 H), 6.94 (d, J=7.89 Гц, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.52 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 5.08-5.28 (m, 2 H), 2.88-2.80 (m, 2 H), 2.76 (d, J=6.58 Гц, 2 H), 2.65 (dd, J=10.69, 6.08 Гц, 1 H), 2.54 (s, 1 H), 2.47 (d, J=10.85 Гц, 1 H), 2.25 (d, J=7.23 Гц, 1 H), 2.18 (d, J=3.29 Гц, 4 H), 1.64 (td, J=6.74, 2.63 Гц, 1 H), 1.54 (br. s., 4 H)	формиат

Пример 13. Диформиат (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)карбамоил)фенил)-2-фенилацетата (соединение 50)



Стадия 1. Метил-2-(3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат

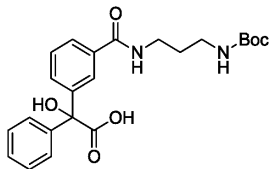


3-(1-Гидрокси-2-метокси-2-оксо-1-фенилэтил)бензойную кислоту, полученную, как описано в примере 10, стадия 2 (500 мг, 1,747 ммоль), и TBUTU (561 мг, 1,747 ммоль) подвергали взаимодействию в те-

чение 5 мин при КТ в 5 мл DMF, затем добавляли DIEA (0,305 мл, 1,747 ммоль) и трет-бутил-(3-аминопропил)карбамат (335 мг, 1,921 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между 0,5 М HCl_{водн.} и AcOEt, органическую фазу промывали три раза 0,5 М HCl_{водн.} и один раз насыщенным водным раствором NaHCO₃, один раз насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄ с получением указанного в заголовке соединения (0,78 г, 1,763 ммоль, количественный выход). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 0,99 мин, 465 [M+Na]⁺, метод 1.

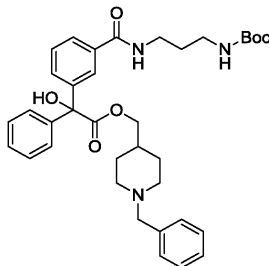
Стадия 2. 2-(3-((3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



Метил-2-(3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (0,77 г, 1,740 ммоль) и LiOH (0,208 г, 8,70 ммоль) подвергали взаимодействию в 11 мл смеси THF/вода 1/1 в течение 1 ч при КТ, затем реакционную смесь гасили добавлением 0,5 М HCl_{водн.} и экстрагировали AcOEt. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (0,61 г, 1,424 ммоль, выход 82%).

УЭЖХ/МС: 0,86 мин, 451,1 [M+Na]⁺, метод 1.

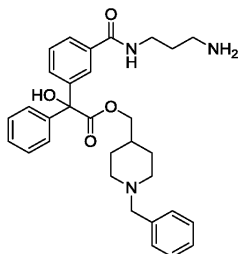
Стадия 3. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



2-(3-((3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (300 мг, 0,700 ммоль) и CDI (227 мг, 1,400 ммоль) подвергали взаимодействию в 4,7 мл DMF при КТ в течение 5 мин, затем добавляли (1-бензилпиперидин-4-ил)метанол (431 мг, 2,100 ммоль), и смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ и AcOEt, и органическую фазу после упаривания подвергали флэш-хроматографии (силикагель, элюенты: от 100% AcOEt до смеси 80/20 AcOEt/NH₃ 7н. в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 0,503 ммоль, выход 71,9%). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 0,75 мин, 616,2 [M+H]⁺, метод 2.

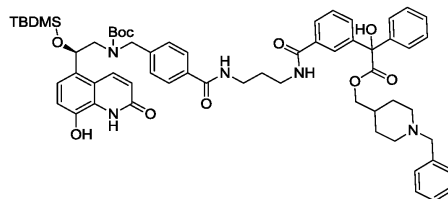
Стадия 4. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-((3-аминопропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (310 мг, 0,503 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при КТ в 4 М HCl в диоксане (8,00 ммоль), разбавляли дополнительно 2,5 мл диоксана, затем сушили при пониженном давлении, и остаток растирали в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 0,374 ммоль, выход 74,2%), которое использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 0,38 мин, 516,1 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 5. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-(4-(((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойную кислоту, полученную, как описано в методике 4, стадии 1-5, (63 мг, 0,111 ммоль) и TBUTU (35,6 мг, 0,111 ммоль) подвергали взаимодействию в течение 5 мин в 1,1 мл DMF, добавляли диформиат (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-аминопропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (85 мг, 0,144 ммоль) и DIEA (58,0 мкл, 0,332 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Реакционную смесь распределяли между AcOEt и насыщенным раствором NaHCO₃, промывали дважды водой, насыщенным водным раствором NaCl, органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Полученное неочищенное вещество (110 мг, 0,103 ммоль, выход 93%) использовали на следующей стадии без дополнительных очисток.

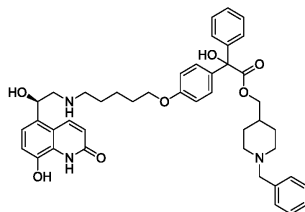
УЭЖХ/МС: 1,06 мин, 1066,2 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 6 (соединение 50).

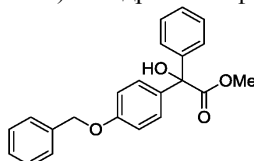
Указанное в заголовке этого примера соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 10, из (1-бензилпиперидин-4-ил)метил 2-(3-((3-(4-(((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (108 мг, 0,101 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (50) (22 мг, 0,023 ммоль, выход 23,01%).

N	Rt (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
50	3,91	852,1	5	(DMSO-d ₆) δ м.д. 10.54-9.76 (bs, 2 H), 8.66-8.38 (m, 2 H), 8.23-8.05 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80 (d, J=7.94 Гц, 3 H), 7.52-7.14 (m, 15 H), 7.07 (d, J=8.38 Гц, 1 H), 6.91 (d, J=8.38 Гц, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.48 (d, J=9.70 Гц, 1 H), 5.70-5.35 (m, 1 H), 5.53-4.94 (m, 1 H), 4.23-4.45 (m, 1 H), 4.00 (d, J=6.62 Гц, 2 H), 3.88 (br. s., 2 H), 3.38 (m, 8 H), 2.72 (br. s., 4 H), 1.75 (s, 4 H), 1.64-1.43(m, 3 H)	формиат

Пример 14. Диформиат (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетата (соединение 51)



Стадия 1. Метил-2-(4-(бензилокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат О

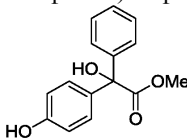


В раствор метил-2-оксо-2-фенилацетата (12,83 мл, 91 ммоль) в 350 мл THF добавляли по каплям 100 мл 1 М раствора бромида (4-(бензилокси)фенил)магния (100 ммоль) в THF при 0°C в течение 30 мин

и перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь распределяли между AcOEt и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Остаток подвергали кристаллизации в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (15 г, 43,1 ммоль, выход 47,4%).

УЭЖХ/МС: 1,24 мин, 331,2 [(M+H)-H₂O]⁺, метод 1.

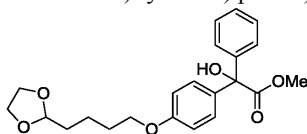
Стадия 2. Метил-2-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-2-фенилацетат



Метил-2-(4-(бензилокси)фенил)-2-гидроксид-2-фенилацетат (5 г, 14,35 ммоль) растворяли в 100 мл смеси этанол/AcOEt 6/4, добавляли Pd-C 5% влажный (3,05 г, 0,718 ммоль) и перемешивали под давлением водорода 25 фунт/кв.дюйм (172,5 кПа) в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь фильтровали на PTFE-мембране и упаривали досуха с получением неочищенного вещества, которое подвергали перекристаллизации в iPr₂O с получением указанного в заголовке соединения (2,95 г, 1143 ммоль, выход 79,6%).

УЭЖХ/МС: 0,76 мин, 241,1 [(M+H)-H₂O]⁺, метод 1.

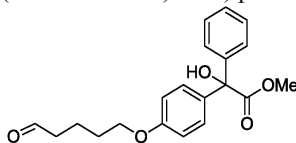
Стадия 3. Метил-2-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксид)фенил)-2-гидроксид-2-фенилацетат (343-28-1)



Метил-2-гидроксид-2-(4-гидроксифенил)-2-фенилацетат (1 г, 3,87 ммоль) и 2-(4-бромбутил)-1,3-диоксолан (0,616 мл, 4,07 ммоль) подвергали взаимодействию в 15,5 мл при 80°C в течение 8 ч и при КТ в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой и AcOEt, промывали дважды водой и один раз насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г, 3,99 ммоль, выход 103%). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 1,12 мин, 369,3 [(M+H)-H₂O]⁺, метод 1.

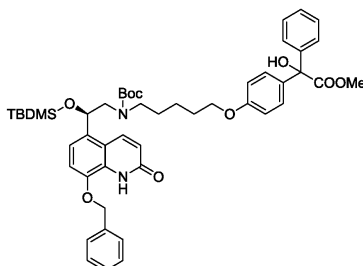
Стадия 4. Метил-2-гидроксид-2-(4-((5-оксопентил)окси)фенил)-2-фенилацетат



Метил-2-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксид)фенил)-2-гидроксид-2-фенилацетат (1,50 г, 3,88 ммоль) растворяли в 19,4 мл смеси ACN/1 M HCl_{водн.} и перемешивали в течение 6 ч при КТ. Реакционную смесь распределяли в AcOEt и промывали три раза водой и один раз насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г, 3,27 ммоль, выход 84%). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 1,04 мин, 325,2 [(M+H)-H₂O]⁺, метод 1.

Стадия 5. Метил-2-(4-(((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидроксид-2-фенилацетат

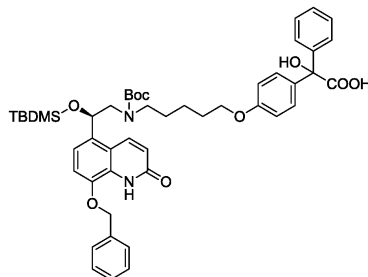


(R)-5-(2-Амино-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-он (1,637 г, 3,86 ммоль) и метил-2-гидроксид-2-(4-((5-оксопентил)окси)фенил)-2-фенилацетат (1,10 г, 3,21 ммоль) подвергали взаимодействию в течение 1 ч при КТ в 16 мл DCM с Na₂SO₄ на кончике шпателя, затем добавляли AcOH (0,184 мл, 3,21 ммоль) и Na(OAc)₃H (1,362 г, 6,43 ммоль) последовательно, и смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, после чего добавляли TEA (0,448 мл, 3,21 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,746 мл, 3,21 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при КТ. Смесь распределяли между AcOEt и промывали три раза 0,2 M HCl_{водн.}, дважды водой и один раз насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушили над Na₂SO₄

и упаривали досуха с получением неочищенного вещества, которое после очистки флэш-хроматографией (силикагель; элюенты: от гексана до смеси гексан/ТНФ) дало указанное в заголовке соединение (1,33 г, 1,563 ммоль, выход 48,6%).

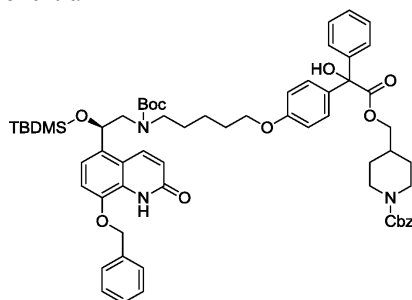
УЭЖХ/МС: 1,78 мин, 873,7 [M+Na]⁺, метод 2.

Стадия 6. 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 5, из метил-2-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (1,33 г, 1,563 ммоль) и LiOH (0,187 г, 7,81 ммоль) с получением целевого продукта (1,1 г, 1,314 ммоль, выход 84%). УЭЖХ/МС: 1,68 мин, 838,2 [M+H]⁺, метод 1. 20141106_16.

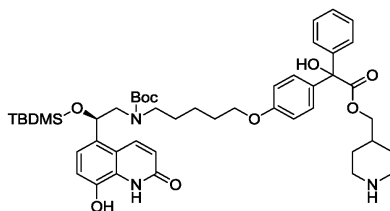
Стадия 7. Бензил-4-((2-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенил-ацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 7, из 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (200 мг, 0,239 ммоль) с получением целевого продукта (98 мг, 0,092 ммоль, выход 38,4%).

УЭЖХ/МС: 3,25 мин, 1068,5 [M+H]⁺, метод 3.

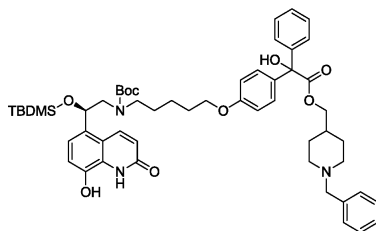
Стадия 8. Пиперидин-4-илметил-2-(4-((5-((трет-бутоксикарбонил)-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 8, из бензил-4-((2-(4-((5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (98 мг, 0,092 ммоль), Pd-C 10% влажного (9,76 мг, 4,59 мкмоль) и HCOOH (7,04 мкл, 0,183 ммоль) с получением целевого продукта (73 мг, 0,082 ммоль, выход 89%). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 1,08 мин, 844,7 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 9. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((5-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 9, из (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((5-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (73 мг, 0,082 ммоль), бензальдегида (26,1 мг, 0,246 ммоль), AcOH (9,39 мкл, 0,164 ммоль) и NaB(OAc)₃H (52,1 мг, 0,246 ммоль) с получением целевого продукта (77 мг). Полученный продукт использовали на следующих стадиях без дополнительных очисток.

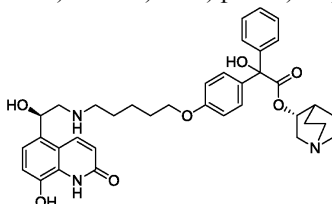
УЭЖХ/МС: 1,17 мин, 934,7 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 10 (соединение 51).

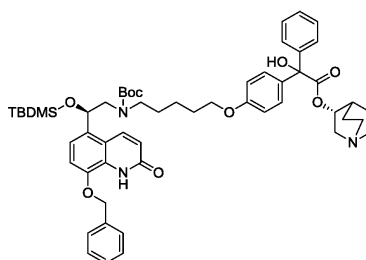
Указанное в заголовке этого примера соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 10, из (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((5-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (77 мг, 0,082 ммоль) с получением указанного в заголовке продукта (51) (28 мг, 0,037 ммоль, выход 44,4%).

N	Rt (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
51	4,15	720	5	(DMSO-d ₆) δ м.д. 10.51-10.21 (bs, 1 H), 8.27-8.10 (m, 2 H), 7.40-7.18 (m, 12 H), 7.11 (d, J=8.22 Гц, 1 H), 6.95 (d, J=8.22 Гц, 1 H), 6.90-6.82 (m, 2 H), 6.54 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 6.42 (br. s., 1 H), 5.19 (br. s., 1 H), 4.02-3.90 (m, 4 H), 3.41 -3.35 (m, 2 H), 2.68-2.96 (m, 6 H), 1.91-1.39 (m, 10 H), 1.15-1.07 (m, 2 H)	Формиат

Пример 15. Диформиат (R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(4-((5-((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетата (соединение 52)



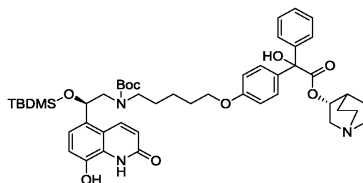
Стадия 1. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(4-((5-((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 14, стадия 7, с получением целевого продукта (138 мг, 0,146 ммоль, выход 81%).

УЭЖХ/МС: 1,27 мин, 946,7 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 2. (R)-хинуклидин-3-ил-2-(4-((5-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 14, стадия 8, из (R)-хинуклидин-3-ил-2-(4-((5-((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (138 мг, 0,146 ммоль), Pd-C 10% влажного (15,52 мг, 7,29 мкмоль) и HCOOH (11,19 мкл, 0,292 ммоль) с получением целевого продукта (150 мг). Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительных очисток.

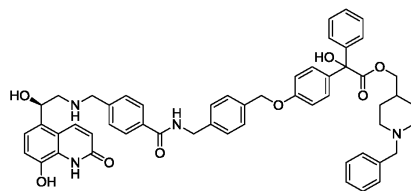
УЭЖХ/МС: 1,09 мин, 856,7 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 3 (соединение 52).

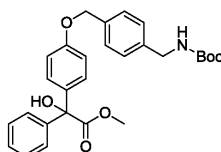
Указанное в заголовке этого примера соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 10, из формиата (R)-хинуклидин-3-ил-2-(4-((5-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (132 мг, 0,146 ммоль) с получением указанного в заголовке продукта (52) (68 мг, 0,099 ммоль, выход 67,6%).

N	Rt (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
52	3,64	642,0	5	(DMSO-d ₆) δ м.д. 10.59-10.24 (bs, 1 H), 8.19 (d, J=10.19 Гц, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.38-7.27 (m, 5 H), 7.25 (d, J=8.88 Гц, 2 H), 7.14 (d, J=8.22 Гц, 1 H), 6.98 (d, J=8.22 Гц, 1 H), 6.92-6.83 (m, 2 H), 6.56 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 5.32 (dd, J=9.87, 2.63 Гц, 1 H), 4.92-4.71 (m, 1 H), 4.44-4.21 (m, 1 H), 4.05-3.89 (m, 2 H), 3.18 (dd, J=13.98, 8.39 Гц, 2 H), 3.10-2.88 (m, 5 H), 2.77-2.58 (m, 3 H), 1.92 (br. s., 1 H), 1.76-1.34 (m, 8 H)	Формиат

Пример 16. Диформиат (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(4-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетата (соединение 53)



Стадия 1. Метил-2-(4-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат

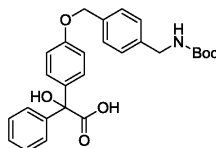


Метил-2-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-2-фенилацетат, полученный как описано в примере 14, стадия 2, (0,5 г, 1,936 ммоль), трет-бутил-4-(бромметил)бензилкарбамат (0,581 г, 1,936 ммоль) и K₂CO₃ (0,268 г, 1,936 ммоль) подвергали взаимодействию в 9,7 мл DMF при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и AcOEt, промывали три раза водой и насыщенным водным раствором

NaCl, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель: элюенты: от гексана до смеси 50/50 гексан/АсОEt) с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, 93%).

УЭЖХ/МС: 1,30 мин, 460,0 $[(\text{M}+\text{H})-\text{H}_2\text{O}]^+$, метод 2.

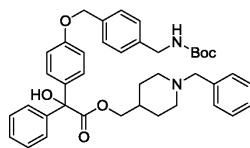
Стадия 2. 2-(4-((4-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 5, из этил-2-(4-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,65 г, 1,361 ммоль) и LiOH (0,163 г, 6,81 ммоль) с получением целевого продукта (673 мг, 1,452 ммоль, выход 107%).

УЭЖХ/МС: 2,28 мин, 446,0 $[(\text{M}+\text{H})-\text{H}_2\text{O}]^+$, метод 4.

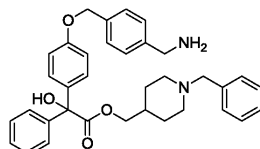
Стадия 3. 2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Указанное в заголовке промежуточное соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 7, из 2-(4-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (630 мг, 1,359 ммоль), CDI (661 мг, 4,08 ммоль) и (1-бензилпиперидин-4-ил)метанола (1116 мг, 5,44 ммоль) с получением целевого продукта (520 мг, 0,799 ммоль, выход 58,8%).

УЭЖХ/МС: 0,92 мин, 651,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 2.

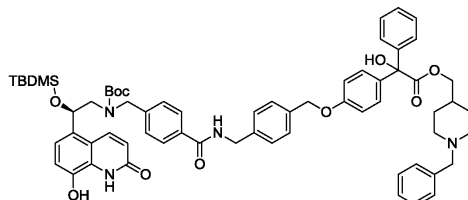
Стадия 4. бис-Гидрохлорид (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((4-(аминометил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 10, из 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (520 мг, 0,799 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (357 мг, 0,572 ммоль, выход 71,6%).

УЭЖХ/МС: 0,49 мин, 551,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 2.

Стадия 5. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((4-((4-(((трет-бутоксикарбонил)(R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойную кислоту, полученную, как описано в методике 4, стадии 1-5, (50 мг, 0,264 ммоль), бис-гидрохлорид (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-((4-(аминометил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (164 мг, 0,264 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол (46,3 мг, 0,343 ммоль), DMAP (4 мг, 0,033 ммоль) и DIEA (0,138 мл, 0,791 ммоль) перемешивали в течение 5 мин в 3 мл DMF, затем добавляли EDC (65,7 мг, 0,343 ммоль), и эту смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и АсОEt, органический слой промывали три раза водой и насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха с получением неочищенного вещества (292 мг). Полученное неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительных очисток.

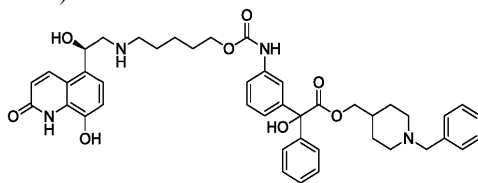
УЭЖХ/МС: 1,14 мин, 1102,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, метод 2.

Стадия 6 (соединение 53).

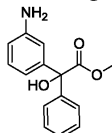
Указанное в заголовке этого примера соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения примера 10, стадия 10, из (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(4-(((4-(((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (290 мг, 0,263 ммоль) с получением указанного в заголовке продукта (53) (62 мг, 0,063 ммоль, выход 24,05%).

№	R _t (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
53	4,72	887,0	5	(DMSO-d ₆) d м.д. 10.33 (br. s., 1 H), 9.00 (t, J=5.95 Гц, 1 H), 8.22-8.01 (m, 2 H), 7.85 (d, J=7.94 Гц, 2 H), 7.49-6.83 (m, 22 H), 6.60-6.34 (m, 2 H), 5.20-4.97 (m, 3 H), 4.47 (d, J=5.73 Гц, 2 H), 4.34 (br. s., 1 H), 3.97 (d, J=6.17 Гц, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.59-3.37 (m, 5 H), 2.84-2.59 (m, 4 H), 1.84 (t, J=11.03 Гц, 2 H), 1.58-1.35 (m, 3 H), 1.19-0.97 (m, 4 H)	формиат

Пример 17. бис-Гидрохлорид (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(((5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)карбонил)амино)фенил)-2-фенилацетата (соединение 54)



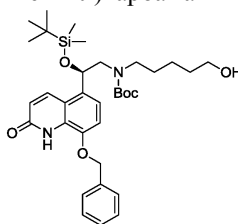
Стадия 1. Метил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Метил-2-оксо-2-фенилацетат 16,4 ммоль, 4,22 г) растворяли в DMF (5 мл, 21,32 ммоль), и этот раствор охлаждали до -15°C, затем добавляли по каплям хлорид (3-(бис-(триметилсилил)амино)фенил)магния (21,32 мл, 21,32 ммоль), и эту смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Метил-2-оксо-2-фенилацетат (3,5 г, 21,32 ммоль) растворяли в сухом DMF (10 мл) в атмосфере аргона, и раствор охлаждали -20°C, затем добавляли по каплям хлорид (3-(бис-(триметилсилил)амино)фенил)магния 1,0 М в THF (21,32 мл, 21,32 ммоль), и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ацетонитрила (20 мл) и распределяли между AcOEt (80 мл) и водой (80 мл). Органический слой промывали дважды водой, один раз нас. NaCl, сушили над Na₂SO₄ и сушили при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: от смеси 95/5 гексан/AcOEt до 100% AcOEt) с получением указанного в заголовке соединения (3,73 г, 14,50 ммоль, выход 68%).

УЭЖХ/МС: 0,89 мин, 258,1 [(M+H)⁺], метод 4.

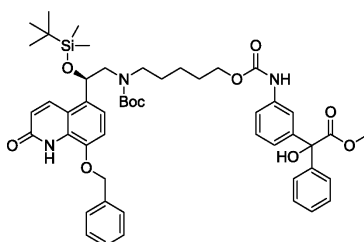
Стадия 2. (R)-трет-Бутил-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(5-гидроксипентил)карбамат



(R)-8-(Бензилокси)-5-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)хинолин-2(1H)-он (500 мг, 1,024 ммоль) и 5-аминопентан-1-ол (106 мг, 1,024 ммоль) растворяли в NMP (3 мл), и этот раствор перемешивали в атмосфере азота при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между AcOEt и водой, органическую фазу промывали дважды водой, и органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое растворяли в смеси 1/1 THF и насыщенного раствора NaHCO₃ (6 мл), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (67,1 мг, 0,308 ммоль), и эту смесь нагревали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между AcOEt (20 мл) и водой, и органическую фазу промывали дважды водой, один раз 0,5 М HCl (20 мл) и один раз рассолом. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и сушили при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: от 100% гексана до смеси 20%/80% гексан/этилацетат 80%) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 0,124 ммоль, выход 12,16%).

УЭЖХ/МС: 2,86 мин, 611 [(M+H)]⁺, метод 4.

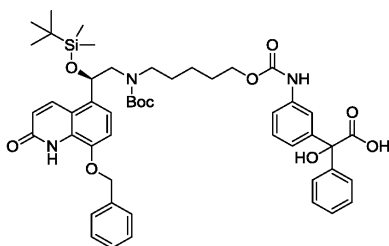
Стадия 3. Метил-2-(3-(((R)-10-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-8-(трет-бутоксикарбонил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидроксифенилацетат



Метил-2-(3-аминофенил)-2-гидроксифенилацетат (1 г, 3,89 ммоль) растворяли в ацетонитриле (12 мл) и добавляли хлоридат трихлорметилуглерода (1,922 г, 9,72 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 7 ч, затем его упаривали в вакууме, добавляли 1 мл DCM и снова упаривали. Остаток растворяли в DCM (5 мл), добавляли (R)-трет-бутил-(2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(5-гидроксипентил)карбамат (2,374 г, 3,89 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Растворитель выпаривали, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: смесь гексан/этилацетат от 0 до 90%) с получением указанного в заголовке соединения (344 мг, 9,9%).

УЭЖХ/МС: 1,64 мин, 895,4[(M+H)]⁺, метод 2.

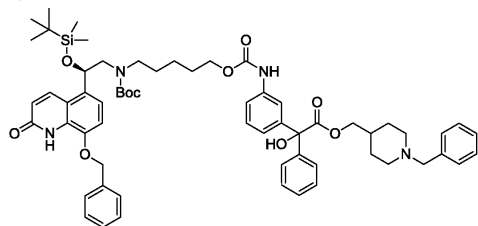
Стадия 4. 2-(3-(((R)-10-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-8-(трет-бутоксикарбонил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидроксифенилуксусная кислота



Метил-2-(3-(((R)-10-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-8-(трет-бутоксикарбонил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидроксифенилацетат (143 мг, 0,160 ммоль) растворяли в DMF (0,7 мл) и по каплям добавляли LiOH 1н. (0,320 мл, 0,320 ммоль). Эту смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. pH смеси доводили 1н. водным раствором HCl до pH 5. Реакционную смесь распределяли между AcOEt (5 мл) и водой, и органическую фазу промывали дважды водой, затем рассолом. И наконец, органические раствор сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 85%), которое использовали как есть на следующих стадиях.

УЭЖХ/МС: 1,59 мин, 880,2 [(M+H)]⁺, метод 2.

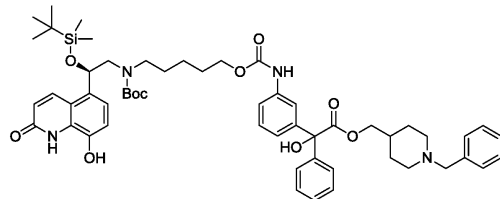
Стадия 5. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(((R)-8-(трет-бутоксикарбонил)-10-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



2-(3-(((R)-10-(8-(Бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-8-(трет-бутоксикарбонил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (120 мг, 0,136 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл, 0,136 ммоль) и ди(1H-имидазол-1-ил)метаноне, добавляли CDI (33,2 мг, 0,205 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем добавляли (1-бензилпиперидин-4-ил)метанол (33,6 мг, 0,164 ммоль), и реакцию перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между AcOEt (20 мл) и водой; органическую фазу промывали дважды водой, 0,5 М HCl (20 мл) и рассолом. Затем раствор сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: от 100% AcOEt до смеси 80/20 AcOEt/(NH₃ 7н. в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 0,070 ммоль, выход 51,5%) в виде желтоватой пены.

УЭЖХ/МС: 2,51 мин, 1066,6 [(M+H)]⁺, метод 4.

Стадия 6. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(((R)-8-(трет-бутоксикарбонил)-10-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(((R)-10-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-8-(трет-бутоксикарбонил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (150 мг, 0,281 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл, 0,281 ммоль) в атмосфере азота, затем в эту суспензию добавляли Pd/BaSO₄ (40 мг, 0,281 ммоль) и гидрировали в течение 2 ч при КТ под давлением водорода из баллона. Реакционную смесь фильтровали и сушили с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (75 мг, 0,153 ммоль, выход 54,6%) в виде желтоватого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

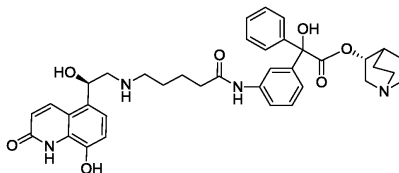
УЭЖХ/МС: 2,59 мин, 977,53 [(M+H)]⁺, метод 4.

Стадия 7 (соединение 54).

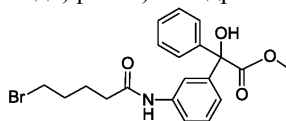
(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(((R)-8-(трет-бутоксикарбонил)-10-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (30 мг, 0,031 ммоль) растворяли в 37% HCl (0,5 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин до полного исчезновения исходного вещества по результатам УЭЖХ. Выпаривание растворителя осуществляли, используя V10 Biotage. Остаток растирали в ацетоне и фильтровали на картридже с получением указанного в заголовке соединения (54) (11 мг, 47%).

№	R _t (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (600 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
54	4,19	763,1	5	(DMSO-d ₆) δ м.д. 10.44 (br. s., 2 H), 9.58 (s, 1 H), 9.16 (br. s., 1 H), 8.66 (br. s., 1 H), 8.26 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 7.69-6.82 (m, 15 H), 6.55 (d, J=9.87 Гц, 1 H), 6.26-5.95 (m, 1 H), 5.44 (dd, J=10.03, 2.14 Гц, 1 H), 4.22 (d, J=4.93 Гц, 2 H), 4.06-3.87 (m, 4 H), 3.28 (d, J=11.84 Гц, 2 H), 3.12-2.73 (m, 6 H), 1.86-1.25 (m, 10 H)	HCl

Пример 18. бис-Гидрохлорид (R)-хинуклидин-3-ил-2-гидрокси-2-(3-(5-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентанамидо)фенил)-2-фенилацетата (соединение 55)



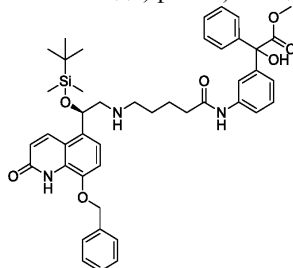
Стадия 1. Метил-2-(3-(5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Метил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (500 мг, 1,943 ммоль), полученный, как описано в примере 17, стадия 1, растворяли в DCM (2 мл) и добавляли 5-бромпентаноилхлорид (504 мг, 2,53 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (2 мл), и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃, затем 1 М HCl и дважды рассолом. Раствор сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого масла (490 мг, 60%).

УЭЖХ/МС: 1,82 мин, 404,01 [(M+H)-H₂O]⁺, метод 4.

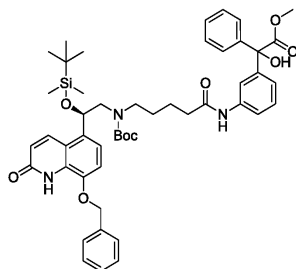
Стадия 2. Метил-2-(3-(5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(R)-5-(2-Амино-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(бензилокси)хинолин-2(1H)-он (376 мг, 0,885 ммоль) растворяли в сухом DMF (2 мл). Добавляли 4-аминобутан-1-ол (0,082 мл, 0,884 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между AcOEt и водой, и органическую фазу промывали дважды водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Этот остаток очищали колоночной обращенно-фазовой флэш-хроматографией (элюент: от 100% А до 100% В за 15 КО (колоночных объемов); А: вода/MeCN 95/5 + 0,01%НСООН; В: вода/MeCN 5/95 + 0,01%НСООН) с получением указанного в заголовке соединения (464 мг, 0,607 ммоль, выход 82%).

УЭЖХ/МС: 2,13 мин, 764,01 [(M+H)]⁺, метод 4.

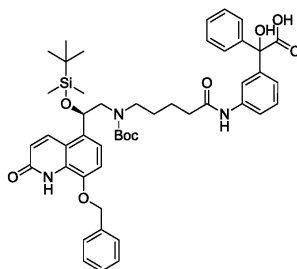
Стадия 3. Метил-2-(3-(5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



Метил-2-(3-(5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (170 мг, 0,223 ммоль) растворяли в THF (1 мл), добавляли ди-трет-бутидикарбонат (72,8 мг, 0,334 ммоль) и насыщенный раствор NaHCO_3 (1 мл, 4,45 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между AcOEt (20 мл) и водой, и органическую фазу промывали дважды водой, HCl 0,5 М (20 мл) и рассолом. В конце органические раствор сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом (192 мг). Очистка не требовалась.

УЭЖХ/МС: 1,57 мин, 864,37 $[(\text{M}+\text{H})]^+$, метод 2.

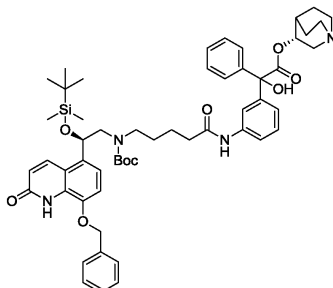
Стадия 4. 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(Бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



Метил-2-(3-(5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (170 мг, 0,197 ммоль) растворяли в DMF (1 мл), добавляли LiOH 1н. (0,393 мл, 0,393 ммоль), и эту смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. pH смеси доводили 1н. водным раствором HCl до pH 5. Реакционную смесь распределяли между AcOEt (5 мл) и водой, и органическую фазу промывали дважды водой, затем рассолом. В конце органический раствор сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 90%). Очистка не требовалась.

УЭЖХ/МС: 1,50 мин, 850,01 $[(\text{M}+\text{H})]^+$, метод 2.

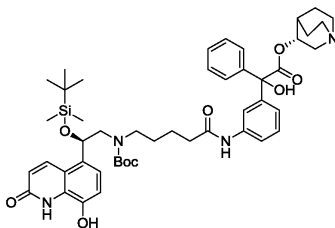
Стадия 5. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(5-(((R)-2-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



2-(3-(5-(((R)-2-(8-(Бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(трет-бутоксикарбонил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (170 мг, 0,20 ммоль) растворяли в DMF (1,3 мл) и ди(1H-имидазол-1-ил)метаноне, добавляли CDI (48,6 мг, 0,30 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем добавляли (R)-хинуклидин-3-ол (30,5 мг, 0,240 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между AcOEt (20 мл) и водой; органическую фазу промывали дважды водой, 0,5 М HCl (20 мл) и рассолом. Затем раствор сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% AcOEt до смеси 80/20 AcOEt/NH_3 7н. в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 54,7%).

УЭЖХ/МС: 1,30 мин, 959,52 [(M+H)]⁺, метод 2.

Стадия 6. (R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(5-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(((R)-10-(8-(бензилокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-8-(трет-бутоксикарбонил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (102 мг, 0,106 ммоль) растворяли в метаноле (1,5 мл) в атмосфере азота, затем в эту суспензию добавляли Pd/BaSO₄ (40 мг, 0,281 ммоль) и гидрировали в течение 2 ч при КТ под давлением водорода из баллона. Реакционную смесь фильтровали и сушили с получением неочищенного (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(((R)-8-(трет-бутоксикарбонил)-10-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)-12,12,13,13-тетраметил-2,11-диокса-8-аза-12-силатетрадекан-1-оил)амино)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (75 мг, 0,086 ммоль, выход 81,1%) в виде желтоватого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

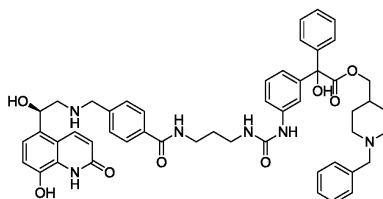
УЭЖХ/МС: 2,29 мин, 435,1 [(M+H)/2]⁺, метод 4.

Стадия 7 (соединение 55).

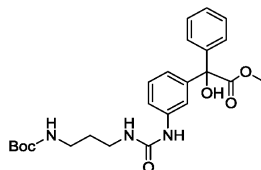
(R)-Хинуклидин-3-ил-2-(3-(5-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентанамидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (45 мг, 0,052 ммоль) растворяли в 35% HCl (0,7 мл) и перемешивали при КТ в течение 5 мин до исчезновения исходного вещества по результатам УЭЖХ. Выпаривание растворителя осуществляли, используя V10 Biotage. Остаток растирали в ацетоне и фильтровали на картридже с получением указанного в заголовке соединения (55) (34 мг, 88%).

№	R _t (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
55	3,38/3,41	655,1	5	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.60-10.37 (3 s, 3 H each), 9.94-5.17 (m, 21 H), 5.21-5.08 (m, 1 H), 3.75-1.75 (m, 17 H);	HCl

Пример 19. Диформиат (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)уреидо)фенил)-2-фенилацетата (соединение 56)



Стадия 1. Метил-2-(3-(3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат

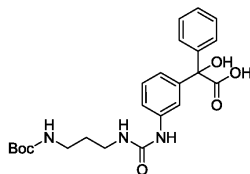


Метил-2-(3-аминофенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (500 мг, 1,943 ммоль), полученный, как описано в примере 17, стадия 1, растворяли в ацетонитриле (1,5 мл, 1,943 ммоль) и добавляли хлоридат трихлорметилуглерода (961 мг, 4,86 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 7 ч, затем его упаривали в вакууме, добавляли 1 мл DCM и снова упаривали. Остаток растворяли в DCM (3 мл) и добавляли трет-бутил-(3-аминопропил)карбамат (Aldrich, 339 мг, 1,943 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ 1 ч, и через несколько минут происходило осаждение соли. Растворитель фильтровали, и фильт-

рат упаривали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 1,749 ммоль, 90%) в виде бледно-желтого масла. Очистка не требовалась.

УЭЖХ/МС: 1,15 мин, 457,1 $[M+H]^+$, метод 2.

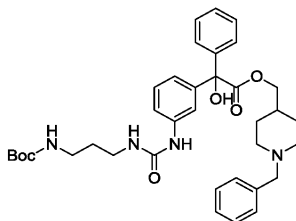
Стадия 2. 2-(3-(3-(3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



Метил-2-(3-(3-(3-((трет-буксокарбонил)амино)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (200 мг, 0,437 ммоль) и LiOH (52,3 мг, 2,186 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран (объем: 1,5)/вода (объем: 1,5) в течение 2 ч при КТ, затем смесь распределяли между AcOEt и HCl 0,2 М. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над сухим Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением 2-(3-(3-(3-((трет-буксокарбонил)амино)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (174 мг, 0,393 ммоль, выход 90%) в виде белой пены. Дополнительная очистка не требовалась.

УЭЖХ/МС: 0,93 мин, 444,1 $[M+H]^+$, метод 2.

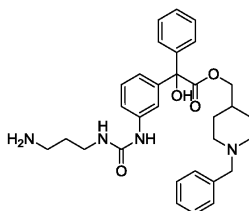
Стадия 3. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(3-аминопропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



2-(3-(3-(3-((трет-Буксокарбонил)амино)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусную кислоту (200 мг, 0,451 ммоль) подвергали взаимодействию с ди(1H-имидазол-1-ил)метаном (146 мг, 0,902 ммоль) в течение 30 мин при КТ, затем добавляли (1-бензилпиперидин-4-ил)метанол (278 мг, 1,353 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C, затем при КТ в течение ночи. Неочищенное вещество распределяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и AcOEt. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и сушили при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (силикагель, элюенты: от 100% AcOEt до смеси 80/20 AcOEt/ NH_3 7н. в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (138 мг, 0,219 ммоль, выход 48,5%).

УЭЖХ/МС: 1,29 мин, 630,55 $[M+H]^+$, метод 4.

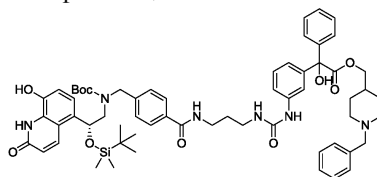
Стадия 4. бис-Гидрохлорид (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(3-аминопропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(3-((трет-буксокарбонил)амино)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (138 мг, 0,219 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при КТ в смеси диоксан/4н. HCl (1,5 мл), дополнительно разбавляли 1,5 мл диоксана, затем смесь сушили при пониженном давлении, и остаток растирали в Et_2O с получением (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-аминопропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата·2HCl (0,22 г, 0,374 ммоль, выход 74,2%) и (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-((3-аминопропил)карбамоил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,090 г, 0,170 ммоль, выход 77,6%), оба в виде белого твердого вещества, которое использовали следующих стадиях без дополнительных очисток.

УЭЖХ/МС: 0,51 мин, 530,86 $[M+H]^+$, метод 4.

Стадия 5. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(3-(4-(((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



(R)-4-(((трет-Бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойную кислоту, полученную, как описано в методике 4, стадии 1-5, (65,2 мг, 0,115 ммоль) и TBTU (36,6 мг, 0,115 ммоль) подвергали взаимодействию в течение 5 мин в 1,1 мл DMF, затем добавляли (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(3-аминопропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (90 мг, 0,149 ммоль) и DIEA (58,0 мкл, 0,332 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Реакционную смесь распределяли между AcOEt и насыщенным раствором NaHCO₃, органический слой промывали дважды водой, насыщенным водным раствором NaCl, затем сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Полученное оранжевое масло (43,4 мг, 0,040 ммоль, выход 35%) использовали на следующей стадии без дополнительных очисток.

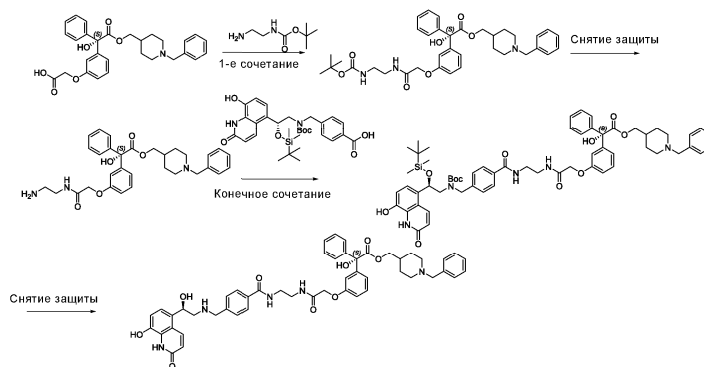
УЭЖХ/МС: 1,14 мин, 1081,24 [M+H]⁺, метод 2.

Стадия 6 (соединение 56).

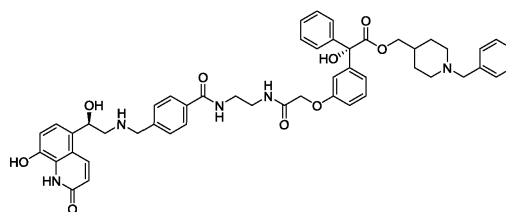
(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-2-(3-(3-(3-(4-(((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропил)уреидо)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат (50 мг, 0,046 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл) и добавляли 5н. HCl (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин, затем подвергали обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18 силикагель, элюенты: от 100% А до 100% В, А: вода/MeCN 95/5 + 0,1% HCOOH, В: MeCN/вода 95/5 + 0,1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (56) (17 мг, 0,020 ммоль, выход 43,5%).

№	R _t (мин)	[M+H] ⁺	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
56	3,94	867,0	5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.45-10.11 (m, 2 H), 8.60-6.12 (m, 36 H), 3.78-0.82 (m, 18 H)	формиат

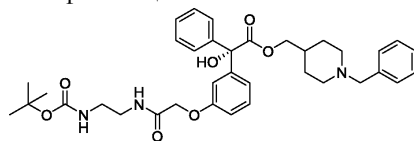
Пример 20.



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 57)



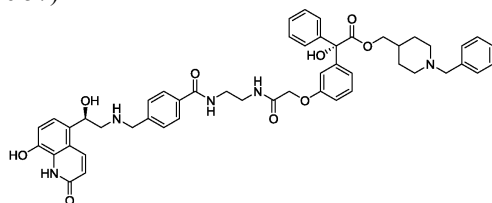
Стадия 1. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В перемешиваемый раствор гидрохлорида (S)-2-(3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)-уксусной кислоты (0,20 г, 0,38 ммоль) в DMF (1,9 мл) добавляли DIPEA (0,132 мл, 0,76 ммоль) и HATU (0,173 г, 0,46 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В эту смесь добавляли раствор N-(трет-бутоксикарбонил)этилендиамина-HCl (0,061 г, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,76 ммоль) в DMF (1,9 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 2 М водным раствором гидроксида натрия и рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,265 г, >100%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ 7.39 (dd, $J=1.9, 7.7$ Гц, 2H), 7.34-7.17 (m, 10H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.87 (dd, $J=2.0, 7.9$ Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14-4.07 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

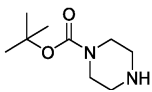
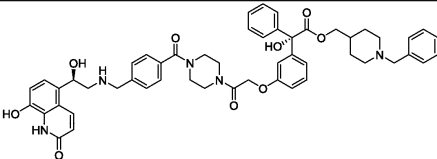
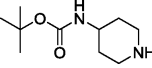
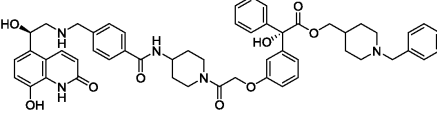
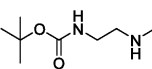
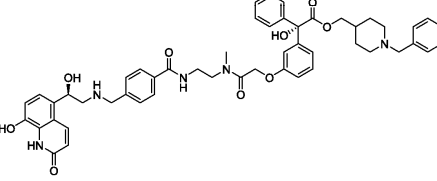
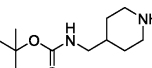
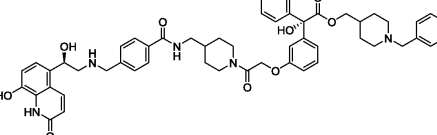
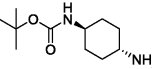
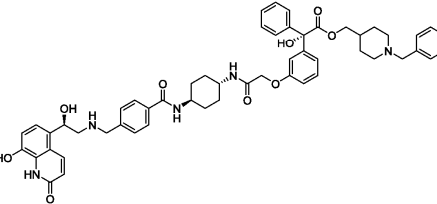
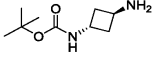
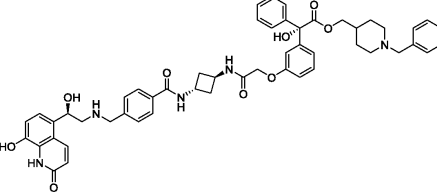
Стадия 2. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-((2-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 57)

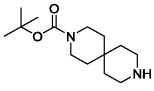
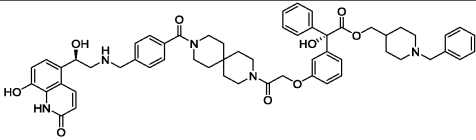
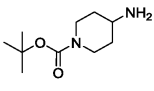
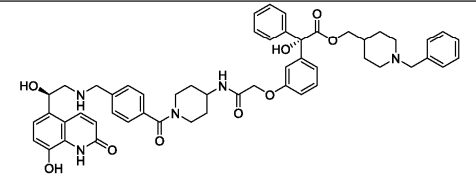
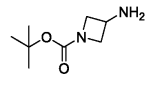
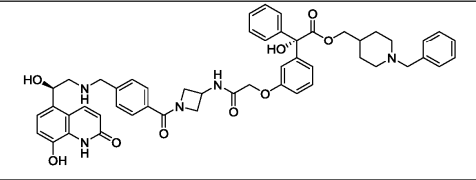
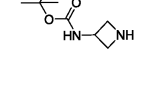
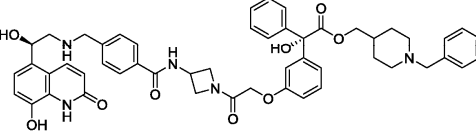
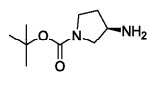
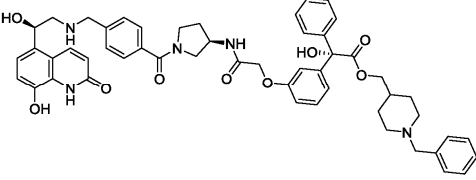
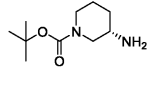
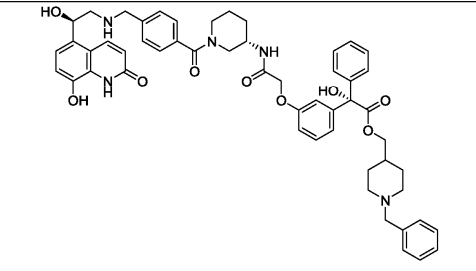


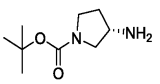
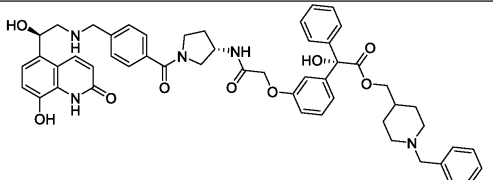
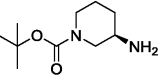
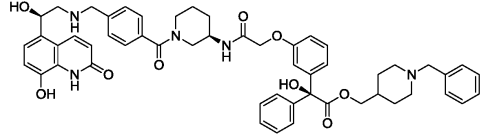
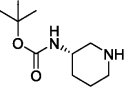
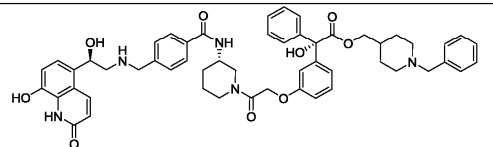
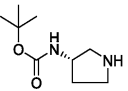
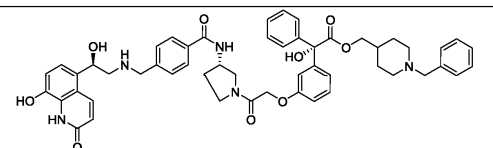
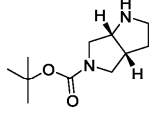
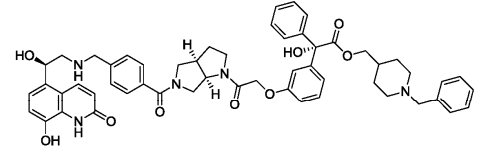
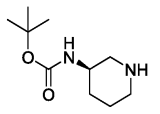
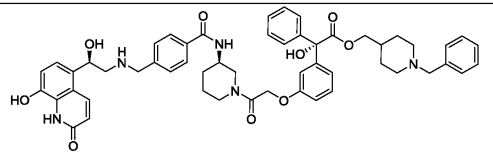
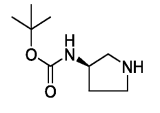
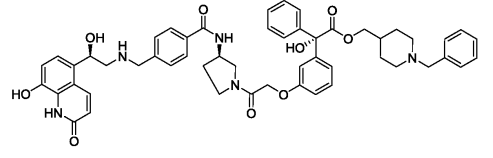
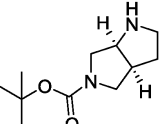
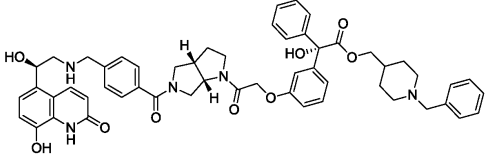
В перемешиваемый раствор (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,265 г, 0,42 ммоль) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (3 мл) и добавляли в предварительно перемешанную (15 мин) смесь (R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойной кислоты (0,20 г, 0,35 ммоль), DIPEA (0,214 мл, 1,23 ммоль) и HATU (0,16 г, 0,42 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (1 мл) и добавляли раствор HCl-диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ЖХВД.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$); δ 10.50 (s, 2H), 9.44 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.61 (dd, $J=5.3, 5.3$ Гц, 1H), 8.30 (dd, $J=5.4, 5.4$ Гц, 1H), 8.08 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.33 (d, $J=4.5$ Гц, 3H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=2.3, 8.0$ Гц, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.30-4.23 (m, 4H), 4.01 (d, $J=5.0$ Гц, 2H), 3.36-3.28 (m, 5H), 3.09-3.08 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 2H).

Указанные ниже соединения были получены аналогичным способом с использованием соответствующего амина.

№	Соответствующий амин	Структура
58		
59		
60		
61		
62		
63		

64		
65		
66		
67		
68		
69		

70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		

№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
57	2,38	11	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (s, 2H), 9.44 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.61 (dd, J=5.3, 5.3 Гц, 1H), 8.30 (dd, J=5.4, 5.4 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.33 (d, J=4.5 Гц, 3H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.89 (dd, J=2.3, 8.0 Гц, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.30-4.23 (m, 4H), 4.01 (d, J=5.0 Гц, 2H), 3.36-3.28 (m, 5H), 3.09-3.08 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 2H).	TFA
58	2,43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.52 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.12-9.12 (m, 2H), 8.07 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.47 (s, 6H), 7.33 (d, J=4.4 Гц, 4H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.58 (d, J=9.7 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.35 (dd, J=2.1, 9.9 Гц, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.29-4.21 (m, 6H), 4.04-3.97 (m, 5H), 3.34 (d, J=12.1 Гц, 4H), 3.12-2.98 (m, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H).	TFA
59	2,45	11	(DMSO-d ₆); δ 8.24 (d, J=7.7 Гц, 1H), 8.12 (d,	Свободное

			J=9.9 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.38 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.32 (d, J=4.4 Гц, 4H), 7.30-7.21 (m, 7H), 7.06 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.91 (d, J=7.8 Гц, 3H), 6.85 (dd, J=1.9, 7.3 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.46 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.06 (dd, J=4.1, 7.8 Гц, 1H), 4.80-4.71 (m, 2H), 4.28 (d, J=12.5 Гц, 1H), 4.04 (dd, J=3.2, 7.2 Гц, 1H), 4.00 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.13 (dd, J=11.7, 11.7 Гц, 1H), 2.76-2.59 (m, 5H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 6H), 1.15-1.06 (m, 2H).	основание
60	2,39	11	(DMSO-d ₆); δ 10.33 (s, 1H), 8.65 и 8.46 (s, 1H), 8.12 (dd, J=4.6, 10.0 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=8.3, 10.3 Гц, 2H), 7.40 (dd, J=5.7, 7.8 Гц, 2H), 7.34-7.23 (m, 9H), 7.14 (dd, J=8.0, 8.0 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.4, 8.4 Гц, 2H), 6.92-6.78 (m, 3H), 6.68 -6.57 (m, 1H), 6.47 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.74 (d, J=12.4 Гц, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.74-2.66 (m, 5H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H).	Свободное основание
61	2,50	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51(s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.58 (dd, J=5.7, 5.7 Гц, 1H), 8.07 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.46 (s, 5H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 8.0 Гц, 1H), 7.12 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58-6.53 (m, 2H), 6.19 (d, J=2.5 Гц, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.75 (d, J=3.5 Гц, 2H), 4.29-4.28 (m, 6H), 4.02 (d, J=6.1 Гц, 2H), 3.83-3.83 (m,	TFA

			1H), 3.15-3.14 (m, 5H), 3.02 (s, 4H), 1.82-1.81 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.35-1.35 (m, 3H).	
62	2,50	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.29 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=10.1 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.48 (m, 5H), 7.34-7.32 (m, 6H), 7.12 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.4, 8.2 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (dd, J=2.1, 9.9 Гц, 1H), 6.19-6.19 (m, 1H), 5.33 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.31-4.21 (m, 4H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.61-3.61 (m, 1H), 3.33 (d, J=11.8 Гц, 2H), 3.09-3.08 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 3H), 1.88-1.67 (m, 6H), 1.43-1.34 (m, 6H).	TFA
63	2,43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.79 (d, J=7.0 Гц, 1H), 8.51 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.08 (d, J=10.0 Гц, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.62 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.35-7.26 (m, 6H), 7.12 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.6, 7.9 Гц, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 6.58 (d, J=9.3 Гц, 1H), 6.19-6.19 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.31-4.21 (m, 5H), 4.03 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.34 (d, J=11.5 Гц, 2H), 3.11-2.87 (m, 3H), 2.35 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 4H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 2H).	TFA
64	2,46	11	(DMSO-d ₆); δ 10.60 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.06 (d, J=10.4 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.45 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.23 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.15 (s, 1H),	TFA

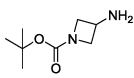
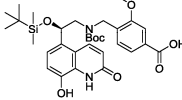
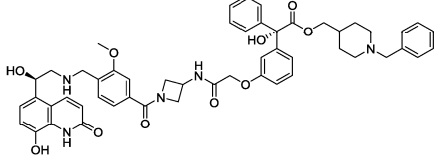
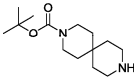
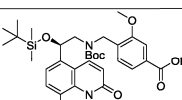
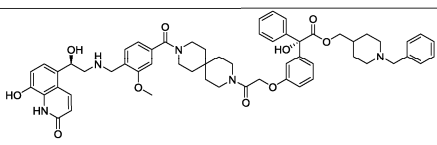
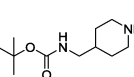
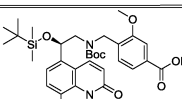
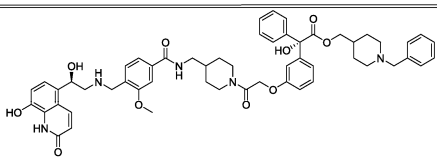
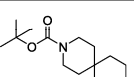
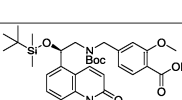
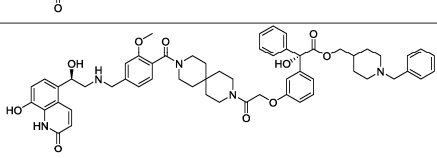
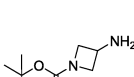
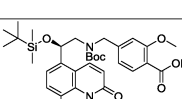
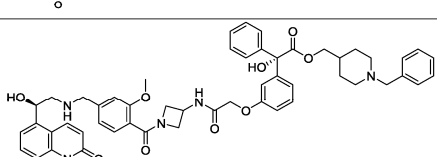
			5.35-5.33 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.32-4.22 (m, 4H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.44-3.26 (m, 8H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.42-1.33 (m, 6H).	
65	2,43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.55 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.08 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.04 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.44 (d, J=7.4 Гц, 2H), 7.32 (d, J=4.4 Гц, 4H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 6.87 (dd, J=2.3, 8.1 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.32-4.20 (m, 4H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.48-3.48 (m, 1H), 3.34 (d, J=11.9 Гц, 2H), 3.11-3.02 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 3H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 4H).	TFA
66	2,39	11	(MeOD); δ 8.29 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.75 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.63 (d, J=6.9 Гц, 2H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.39 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.34-7.27 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.98 (dd, J=2.2, 8.0 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.3 Гц, 1H), 5.43 (dd, J=6.7, 6.7 Гц, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.60 (dd, J=7.9, 7.9 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (dd, J=9.1, 9.1 Гц, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.12 (d, J=6.4 Гц, 3H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.27 (d, J=6.7 Гц, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.83 (d, J=14.1 Гц, 2H), 1.42 (d, J=12.9 Гц, 2H).	TFA
67	2,42	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.42-7.38 (m, 6H), 7.37-7.23 (m, 6H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.93 (dd, J=2.5, 8.2	Формиат

			Гц, 1H), 6.63 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.35 (dd, J=4.3, 8.8 Гц, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 3H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 5H), 3.94 (d, J=2.3 Гц, 2H), 3.22-3.04 (m, 4H), 2.56 (dd, J=12.4, 12.4 Гц, 2H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H).	
68	2,38	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.12 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.58 (q, J=8.6 Гц, 4H), 7.50-7.47 (m, 5H), 7.41-7.24 (m, 6H), 7.14 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.2, 8.0 Гц, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.39 (dd, J=4.6, 8.3 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 4H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.49-1.49 (m, 2H).	TFA
69	2,46	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.19-8.15 (m, 3H), 7.57 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.40-7.23 (m, 15H), 7.10 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 8.0 Гц, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.09 (dd, J=4.6, 7.7 Гц, 1H), 4.41 (d, J=2.8 Гц, 2H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.92 (d, J=14.0 Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13-3.02 (m, 3H), 2.88-2.67 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.71-1.49 (m, 6H), 1.28-1.13 (m, 2H).	Формиат
70	2,42	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.19-8.15 (m, 3H), 7.92 (d, J=6.4 Гц, 1H), 7.45-7.23 (m, 15H), 7.09 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.1 Гц, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.08 (dd, J=4.7, 7.6 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.4 Гц,	Формиат

			2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (dd, J=6.7, 11.4 Гц, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.36 (dd, J=5.3, 11.5 Гц, 1H), 2.88-2.71 (m, 4H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).	
71	2,41	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.11 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.66 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.46 (d, J=8.5 Гц, 7H), 7.41-7.24 (m, 6H), 7.14 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.3, 8.2 Гц, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.38 (dd, J=4.7, 8.2 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (d, J=2.4 Гц, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=5.6 Гц, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 2H), 3.23-2.98 (m, 5H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.66-1.47 (m, 4H).	TFA
72	2,43	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.19-8.12 (m, 2H), 7.86 (d, J=6.5 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.39 (d, J=7.9 Гц, 4H), 7.35-7.20 (m, 8H), 7.09 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.48 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.11 (dd, J=4.6, 7.5 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.04 (d, J=6.4 Гц, 3H), 3.85 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.89-2.71 (m, 5H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H).	Моно-формат
73	2,45	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.17 (d, J=7.9 Гц, 3H), 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.35-7.21 (m, 9H), 7.09 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=1.9, 8.2 Гц, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.08 (dd, J=4.9, 7.7 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.85-3.21 (m, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.46-	Моно-формат

			3.43 (m, 3H), 2.87-2.67 (m, 4H), 2.56-2.47 (m, 1H under the DMSO), 2.17-2.17 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.25-1.13 (m, 2H).	
74	2,40	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.17 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 15H), 7.10 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.09 (dd, J=4.6, 7.7 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.76-3.49 (m, 4H), 3.45-3.39 (m, 3H), 2.88-2.68 (m, 5H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).	Моно-формиат
75	2,43	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.86 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.41-7.20 (m, 13H), 7.09 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.08 (dd, J=4.7, 7.6 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.05 (d, J=6.4 Гц, 3H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.87-2.67 (m, 6H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.11-1.89 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 2H).	Моно-формиат
76	2,40	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.19-8.14 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.35-7.23 (m, 9H), 7.10 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.0, 8.2 Гц, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.16 (dd, J=4.6, 7.8 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.06 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.65-1.51 (m, 3H), 1.28-1.16 (m, 2H).	Моно-формиат
77	2,40	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.19-8.15 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 15H), 7.10 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.85 (dd, J=1.9, 8.0 Гц, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.09 (dd, J=4.6, 7.7 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.72-3.49 (m, 3H), 3.45-3.42 (m, 3H), 2.95-2.71 (m, 5H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H).	Моно-формиат

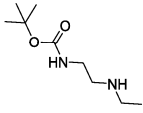
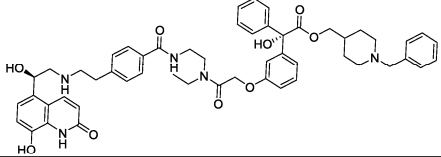
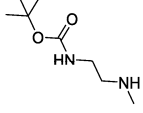
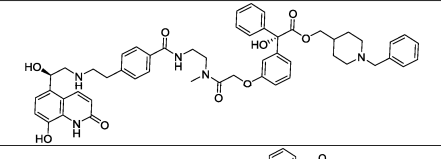
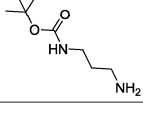
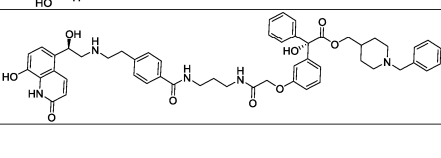
Указанные ниже соединения были получены с использованием соответствующего амина и защищенной кислоты на конечной стадии взаимодействия.

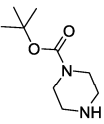
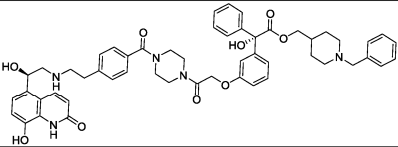
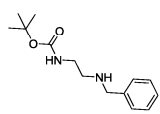
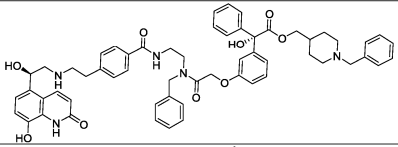
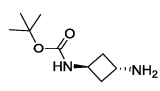
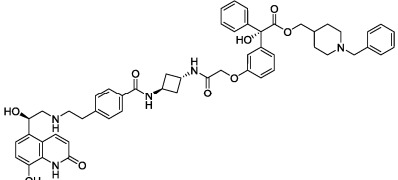
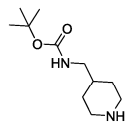
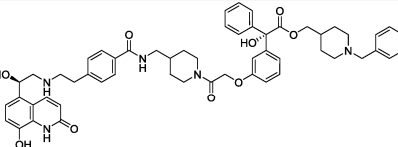
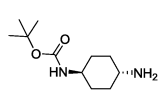
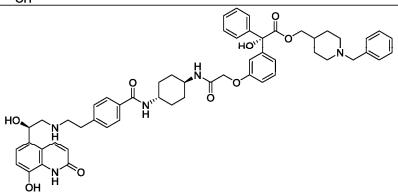
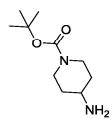
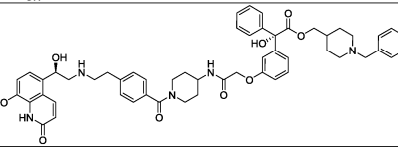
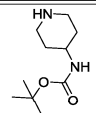
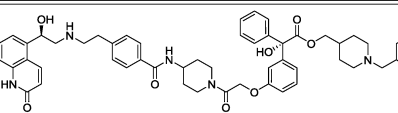
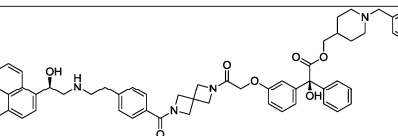
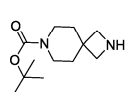
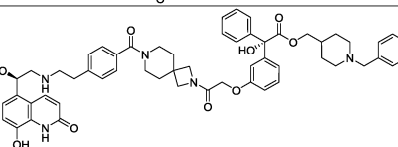
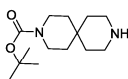
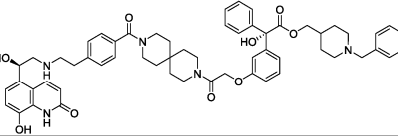
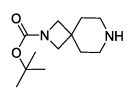
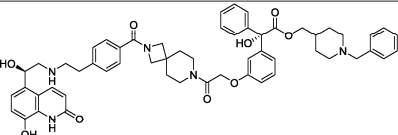
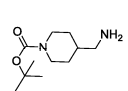
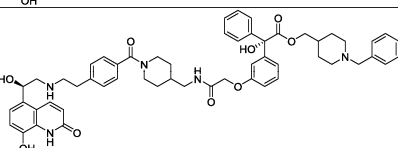
N	Соответствующий амин/	Защищенная кислота	Структура
78			
79			
80			
81			
82			

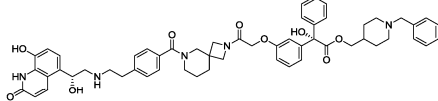
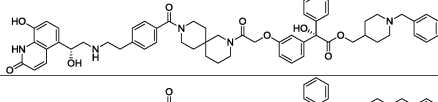
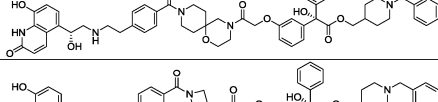
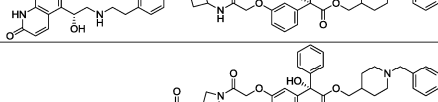
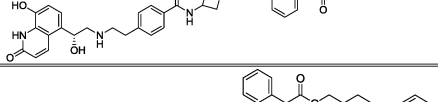
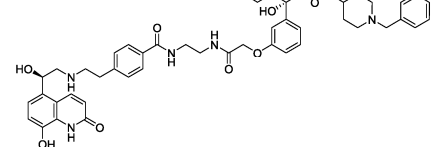
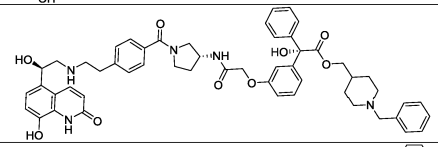
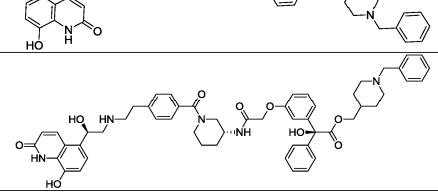
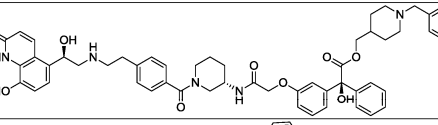
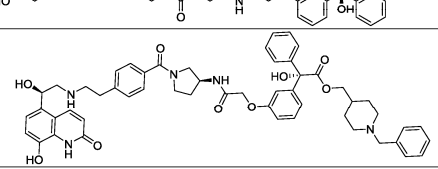
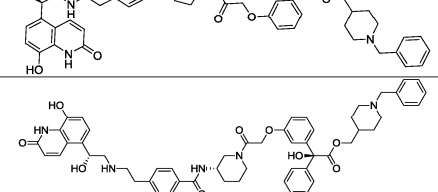
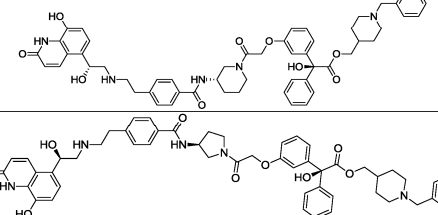
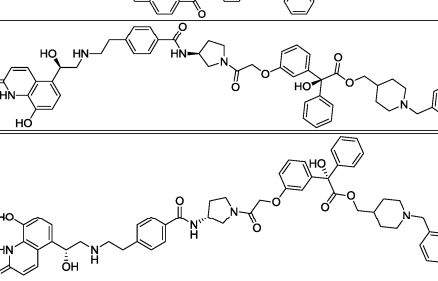
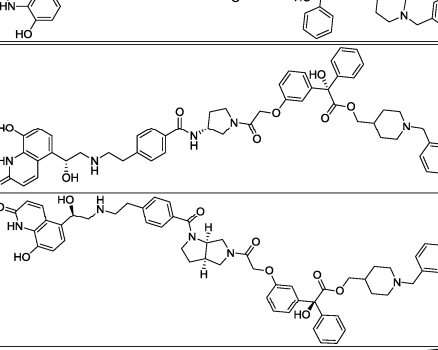
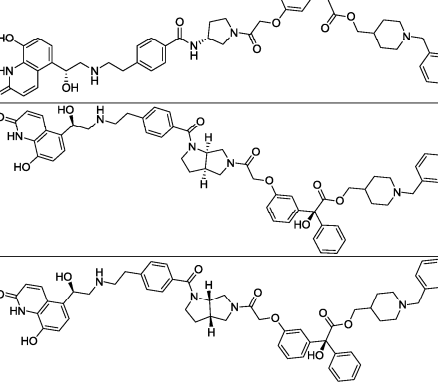
N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
78	2,39	11	(MeOD); δ 8.46 (s, 2H), 8.26 (dd, J=4.0, 9.9 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 7H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.64 (d, J=9.6 Гц, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.62 (t, J=8.6 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 3H), 4.18-4.10 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (d, J=12.4 Гц, 2H), 3.19 (d, J=8.6 Гц, 2H), 2.72 (ddd, J=12.6, 12.6, 2.5 Гц, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.74 (d, J=12.9 Гц, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H).	Формиат
79	2,47	11	(MeOD); δ 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.45-7.23 (m, 13H), 7.08 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.06-6.99 (m, 4H), 6.93 (dq, J=0.7, 3.6 Гц, 1H), 6.65 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.34 (dd, J=5.2, 8.0 Гц, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.10-3.02 (m, 4H), 2.33 (dd, J=10.2, 11.7 Гц, 2H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.63 (d, J=15.7 Гц, 6H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 2H).	моно-формиат
80	2,44	11	(DMSO-d ₆); δ 10.32 (s, 2H), 9.23-9.19 (m, 1H), 8.72-8.67 (m, 2H), 8.45 (dd, J=5.7, 5.7 Гц, 1H), 7.89 (d, J=11.9 Гц, 1H), 7.35 (d, J=2.8 Гц, 3H), 7.30 (s, 6H), 7.16 (d, J=4.3 Гц, 7H), 6.97 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.81 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.65 (dd, J=2.4, 8.2 Гц, 1H), 6.40 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.18 (dd, J=4.5, 7.6 Гц, 1H), 4.59 (d, J=3.3 Гц, 2H), 4.12-4.03 (m, 6H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.16 (d, J=11.4 Гц,	TFA

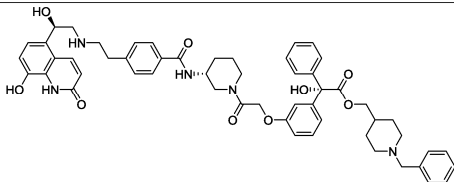
			2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.92-2.68 (m, 5H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 5H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.84 (dd, J=6.8, 12.1 Гц, 1H).	
81	2,49	11	(MeOD); δ 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.45-7.26 (m, 13H), 7.23 (d, J=4.5 Гц, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (dd, J=2.3, 8.2 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.38 (dd, J=4.6, 8.4 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.12 (dd, J=2.6, 6.2 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 4H), 3.28-3.08 (m, 6H), 2.57 (dd, J=11.4, 11.4 Гц, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.70-1.31 (m, 12H).	моно-формат
82	2,41	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.33 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.41-7.25 (m, 9H), 7.14 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.97 (dd, J=2.4, 8.2 Гц, 1H), 6.67 (d, J=9.7 Гц, 1H), 5.41 (dd, J=6.2, 6.2 Гц, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.13 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.26 (d, J=12.2 Гц, 2H), 3.16 (d, J=6.3 Гц, 2H), 2.69 (dd, J=11.6, 11.6 Гц, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.75 (d, J=12.8 Гц, 2H), 1.48-1.30 (m, 2H).	формат

Указанные ниже соединения были получены, как описано в примере 20, с использованием (R)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензойной кислоты (полученной по методике 5) вместо (R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойной кислоты и с использованием соответствующего амина вместо N-(трет-бутоксикарбонил)этилендиамина·HCl на стадии 1.

№	Соответствующий амин	Структура
83		
84		
85		

86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		

98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		
112		

113				
N	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
83	2,45	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.48 (s, 5H), 7.43-7.29 (m, 9H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.04 (dd, J=8.3, 8.3 Гц, 2H), 6.93 (dd, J=2.2, 2.2 Гц, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.70 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=6.7, 6.7 Гц, 1H), 4.80 (ddd, J=12.7, 12.7, 12.7 Гц, 2H), 4.28 (t, J=9.7 Гц, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 7H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.29 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.16-3.08 (m, 3H), 3.01-2.92 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 3H).	TFA
84	2,40	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.51-7.46 (m, 6H), 7.41-7.29 (m, 8H), 7.15 (q, J=7.9 Гц, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.82 (ddd, J=5.7, 10.6, 17.0 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.84-4.76 (m, 2H), 4.26 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.61-3.35 (m, 7H), 3.29 (d, J=7.5 Гц, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (d, J=7.8 Гц, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 2H).	TFA
85	2,43	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.52-7.48 (m, 6H), 7.40 (dd, J=8.6, 8.6 Гц, 4H), 7.35-7.28 (m, 6H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.98 (dd, J=2.1, 8.8 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.49-	TFA

			3.35 (m, 6H), 3.32-3.28 (m, 3H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.97 (dd, J=10.9, 12.7 Гц, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 2H).	
86	2,43	11	(MeOD); δ 8.38 (1H, d, J=9.9 Гц), 7.53-7.49 (6H, m), 7.46 (4H, d, J=4.3 Гц), 7.41-7.26 (6H, m), 7.06 (2H, d, J=8.2 Гц), 6.97 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.2 Гц), 6.71 (1H, d, J=9.9 Гц), 5.43 (1H, dd, J=5.6, 7.8 Гц), 4.84 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-4.08 (1H, m), 3.69 (6H, m), 3.51-3.37 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.20-3.11 (3H, m), 3.01-2.93 (2H, m), 1.98-1.92 (1H, m), 1.84-1.77 (4H, m), 1.47-1.33 (2H, m)	TFA
87	2,57	11	(MeOD); δ 8.37 (dd, J=2.1, 9.9 Гц, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.42-7.23 (m, 16H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 4H), 6.87 (dd, J=1.9, 7.3 Гц, 1H), 6.79 (dd, J=2.3, 8.1 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.81 (t, J=4.4 Гц, 1H), 4.70 (d, J=5.9 Гц, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.93-2.93 (m, 3H), 1.79 (dt, J=15.4, 39.6 Гц, 5H), 1.31 (s, 3H).	TFA
88	2,45	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.53-7.48 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.41-7.29 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.98 (dd, J=2.0, 8.2 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.2 Гц, 1H), 4.60-4.43 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 4H), 2.05-1.75 (m, 3H), 1.50-1.32 (m, 2H).	TFA
89	2,46	11	(MeOD); δ 8.54 (d, J=1.9 Гц, 1H), 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.53-	TFA

			7.48 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.41-7.29 (m, 6H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.8, 7.8 Гц, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.94 (d, J=12.8 Гц, 1H), 3.49-3.35 (m, 7H), 3.20-3.07 (m, 4H), 2.97 (dd, J=12.5, 12.5 Гц, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.95 (d, J=3.0 Гц, 2H), 1.78 (dd, J=13.9, 15.6 Гц, 4H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 2H).	
90	2,51	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.53-7.48 (m, 6H), 7.44-7.28 (m, 8H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.96 (dd, J=2.3, 8.3 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.2 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.13 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.38 (d, J=6.3 Гц, 5H), 3.30 (s, 1H), 3.16-3.10 (m, 3H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.95-1.81 (m, 5H), 1.52-1.41 (m, 5H).	TFA
91	2,46	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.53-7.48 (m, 6H), 7.43 (s, 4H), 7.40-7.27 (m, 6H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.96 (dd, J=2.3, 8.1 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.1 Гц, 1H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.3 Гц, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 3H), 3.06-2.93 (m, 3H), 2.06-1.67 (m, 6H), 1.61-1.36 (m, 5H);	TFA
92	2,44	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.85 (d, J=6.8 Гц, 2H), 7.53-7.49 (m, 4H), 7.45-7.25 (m, 11H), 7.08-6.91 (m, 3H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.6, 8.0 Гц, 1H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.19-4.08	TFA

			(m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 6H), 3.30-3.08 (m, 4H), 3.04-2.83 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H).	
93	2,53	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.66 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.51-7.50 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.41-7.35 (m, 6H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.43 (dd, J=5.8, 7.6 Гц, 1H), 4.54-4.41 (m, 4H), 4.30 (d, J=14.1 Гц, 4H), 4.19-4.10 (m, 4H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.29 (d, J=7.3 Гц, 2H), 3.20-3.10 (m, 3H), 3.01-2.88 (m, 2H), 1.95 (d, J=3.8 Гц, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 3H)	TFA
94	2,54	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.53-7.48 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.2 Гц, 4H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.1, 8.3 Гц, 1H), 4.79 (dd, J=4.1, 4.1 Гц, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.59-3.37 (m, 6H), 3.17-3.10 (m, 3H), 3.02-2.94 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.85-1.74 (m, 9H), 1.46-1.35 (m, 2H).	TFA
95	2,60	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.53-7.47 (m, 6H), 7.43 (s, 4H), 7.41-7.25 (m, 6H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.1, 8.3 Гц, 1H), 4.79-4.77 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.77-3.77 (m, 2H), 3.57-3.36 (m, 10H), 3.30 (d, J=5.3 Гц, 2H), 3.19-3.10 (m, 3H), 3.01-2.94 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.79 (dd, J=12.9, 12.9 Гц, 2H), 1.70-1.47 (m, 7H), 1.44-1.31 (m, 2H).	TFA

96	2,53	11	(MeOD); δ 8.38 (dd, J=5.6, 8.4 Гц, 1H), 7.54-7.48 (m, 6H), 7.43 (s, 4H), 7.40-7.27 (m, 6H), 7.06 (dd, J=7.7, 7.7 Гц, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (dd, J=2.3, 8.0 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.0, 8.4 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (d, J=6.1 Гц, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51-3.35 (m, 5H), 3.30 (d, J=5.0 Гц, 2H), 3.16-3.10 (m, 3H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.80-1.80 (m, 7H), 1.47-1.42 (m, 2H).	TFA
97	2,49	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.53-7.49 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 10H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 3H), 6.96 (dd, J=2.0, 8.2 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.3 Гц, 1H), 4.65-4.50 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 5H), 3.18-3.08 (m, 5H), 3.02-2.94 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 1.48-1.29 (m, 2H), 1.16-1.16 (m, 2H).	TFA
98	2,47	11	(DMSO-d ₆) δ 8.17 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.32-7.22 (m, 16H), 7.05 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.84-6.84 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.01 (dd, J=4.5, 7.8 Гц, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.84-2.67 (m, 8H), 1.87-1.72 (m, 5H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 3H)	Свободное основание
99	2,50	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 2H), 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.39 (s, 9H), 7.37-7.22 (m, 6H), 7.04-6.93 (m, 5H), 6.69 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.38 (dd, J=4.3, 9.0 Гц, 1H), 4.89-4.74 (m, 2H), 4.05 (d, J=5.9 Гц, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.61-3.04 (m, 19H), 2.39 (s, 1H), 1.60-1.56 (m, 6H), 1.43-1.42 (m,	Формиат

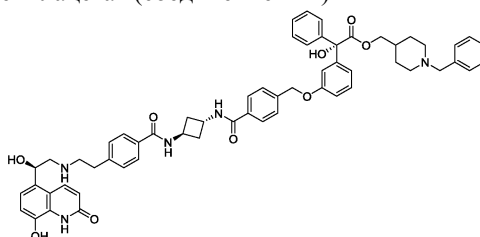
			1H), 1.35-1.29 (m, 4H).	
100	2,44	11	(DMSO-d ₆ , 100°C) δ 8.18 (1H, d, J=9.9 Гц), 7.47 (5H, s), 7.39-7.22 (10H, m), 7.16 (1H, d, J=8.2 Гц), 7.04-6.97 (3H, m), 6.89 (1H, dd, J=2.1, 7.8 Гц), 6.58 (1H, d, J=9.8 Гц), 5.36 (1H, dd, J=4.9, 8.3 Гц), 4.74 (2H, s), 4.21 (3H, m), 4.06 (3H, m), 3.67 (5H, dd, J=5.0, 5.0 Гц), 3.48 (2H, dd, J=4.8, 4.8 Гц), 3.41-3.19 (8H, m), 3.10-3.04 (2H, m), 2.98-2.77 (2H, m), 2.56-2.54 (1H, m), 1.89 (1H, s), 1.78-1.74 (3H, m), 1.57-1.40 (3H, m);	TFA
101	2,42	11	(MeOD); δ 8.47 (s, 2H), 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.45-7.28 (m, 14H), 7.07-7.03 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.41 (dd, J=5.5, 8.0 Гц, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.62 (d, J=2.1 Гц, 2H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 6H), 3.29-3.23 (m, 4H), 3.16-3.08 (m, 3H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H)	Формиат
102	2,43	11	(MeOD); δ 8.47 (s, 2H), 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.45-7.28 (m, 14H), 7.07-7.03 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.41 (dd, J=5.5, 8.0 Гц, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.62 (d, J=2.1 Гц, 2H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 6H), 3.29-3.23 (m, 4H), 3.16-3.08 (m, 3H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H)	Формиат
103	2,41	11	(MeOD); δ 8.41 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.50 (s, 5H), 7.42-7.24 (m, 9H), 7.06 (d, J=8.3 Гц, 3H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.72 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.45 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 1H),	TFA

			4.50 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.54-3.37 (m, 9H), 3.21-3.10 (m, 3H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H).	
104	2,39	11	(DMSO, 100°C); δ 8.21 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.92 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.0 Гц, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.04 (dd, J=5.0, 7.5 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.71 (dd, J=6.7, 11.4 Гц, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.36 (dd, J=5.3, 11.4 Гц, 2H), 2.91-2.72 (m, 6H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).	Моно-формат
105	2,44	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.21 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.40-7.21 (m, 15H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=2.3, 8.2 Гц, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.93-3.69 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.13-3.04 (m, 4H), 2.91-2.68 (m, 7H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 4H), 1.24-1.13 (m, 2H).	Формат
106	2,47	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.21 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 12H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 8.2 Гц, 1H), 6.50 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.04 (dd, J=4.9, 7.4 Гц, 1H), 4.41 (d, J=2.5 Гц, 2H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.92 (d, J=12.5 Гц, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.72 (d, J=11.8 Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 8H),	Моно-формат

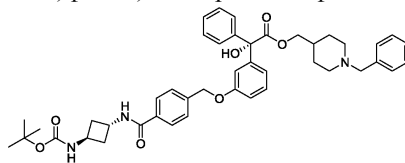
			2.57-2.47 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.72-1.48 (m, 6H), 1.28-1.13 (m, 2H).	
107	2,40	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.20 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.97 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 6H), 7.41-7.24 (m, 9H), 7.17 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.1, 8.2 Гц, 1H), 6.58 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.38 (dd, J=4.8, 8.3 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dd, J=6.3, 12.4 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=5.3 Гц, 2H), 3.72 (dd, J=6.8, 11.4 Гц, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 3.14-3.05 (m, 6H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.45-1.44 (m, 2H).	TFA
108	2,44	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.21-8.19 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 11H), 7.08 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.03 (dd, J=5.0, 7.5 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 3H), 3.88-3.87 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 8H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 4H), 1.24-1.13 (m, 2H).	моно-формиат
109	2,41	11	(DMSO, 100°C); δ 8.21-8.17 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.39 (dd, J=1.4, 8.3 Гц, 2H), 7.35-7.22 (m, 11H), 7.08 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=1.9, 8.2 Гц, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.03 (dd, J=5.0, 7.5 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.88-3.58 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.91-2.71 (m, 9H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).	формиат

110	2,43	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.20 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.39 (dd, J=1.4, 8.3 Гц, 2H), 7.35-7.21 (m, 11H), 7.09 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.0, 8.2 Гц, 1H), 6.50 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.09 (dd, J=4.9, 7.5 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 3H), 3.00-2.73 (m, 8H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Гц, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H).	моно-формат
111	2,41	11	(DMSO-d ₆); δ 8.21 (d, J=9.8 Гц, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.40-7.20 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.85 (dd, J=1.9, 8.0 Гц, 1H), 6.50 (d, J=9.0 Гц, 1H), 5.04 (dd, J=5.0, 7.4 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.04 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.72-3.49 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 3H), 2.95-2.73 (m, 8H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).	формат
112	2,42	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.21 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.50 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.04 (dd, J=5.0, 7.4 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.72-3.49 (m, 4H), 3.46-3.40 (m, 3H), 2.94-2.72 (m, 8H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.28-1.13 (m, 2H).	моно-формат
113	2,45	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.22-8.18 (m, 2H), 7.84 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.39 (dd, J=1.3, 8.3 Гц, 2H), 7.33-7.22 (m, 11H), 7.08 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.03 (dd, J=5.0, 7.5 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.05 (d, J=6.4 Гц, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.91-2.68 (m, 7H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.83-1.49 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 2H).	моно-формат

Пример 21. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)циклобутил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 114)



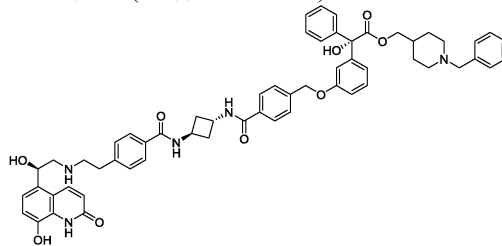
Стадия 1. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В перемешиваемый раствор гидрохлорида (S)-4-((3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)метил)бензойной кислоты (0,20 г, 0,33 ммоль) в DMF (1,9 мл) добавляли DIPEA (0,132 мл, 0,76 ммоль) и HATU (0,173 г, 0,46 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В эту смесь добавляли раствор гидрохлорида трет-бутил-транс-(3-аминоциклобутил)карбамата (0,068 г, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,76 ммоль) в DMF (1,9 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 2 М водным раствором гидроксида натрия и рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,247 г, >100%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 8.67 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.33-7.24 (m, 12H), 6.96 (d, J=5.9 Гц, 2H), 6.92 (dd, J=8.1, 8.1 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 5H), 1.82 (dd, J=11.0, 11.0 Гц, 2H), 1.46 (d, J=12.9 Гц, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 1H), 1.17-1.05 (m, 2H).

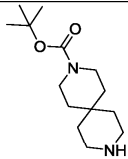
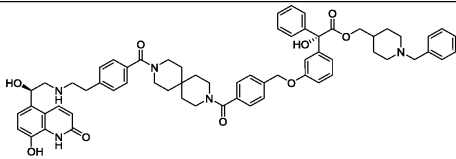
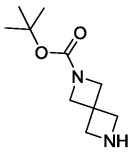
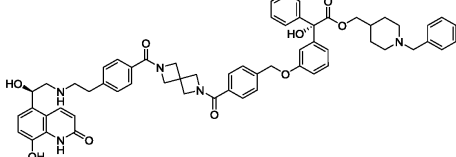
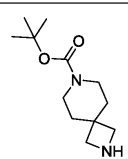
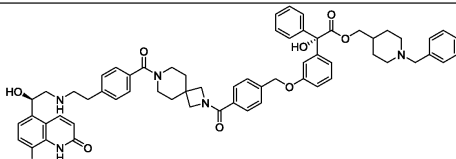
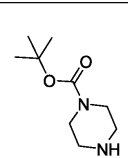
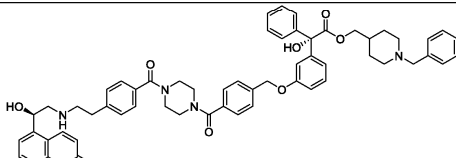
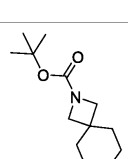
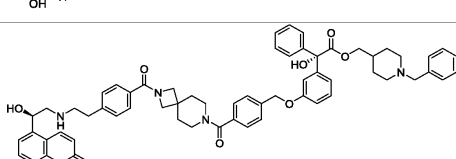
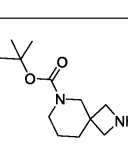
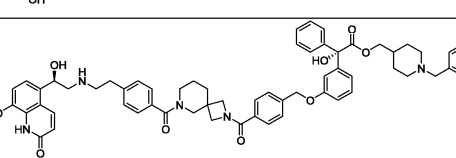
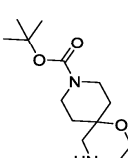
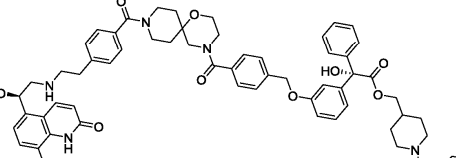
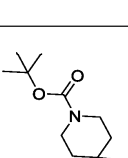
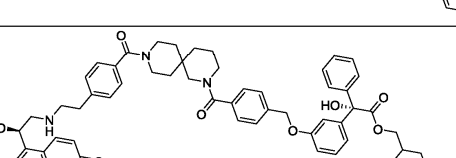
Стадия 2. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензамидо)циклобутил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 114)



В перемешиваемый раствор (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)карбамоил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,247 г, 0,34 ммоль) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 15 мл), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (3 мл) и добавляли в предварительно перемешанную (15 мин) смесь (R)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)этил)бензойной кислоты (0,196 г, 0,35 ммоль), DIPEA (0,214 мл, 1,23 ммоль) и HATU (0,16 г, 0,42 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (1 мл) и добавляли раствор HCl-диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ЖХВД.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 8.81 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.74 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.87 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.37-7.28 (m, 13H), 7.13 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 6.57 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.14 (dd, J=5.2, 7.5 Гц, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.04 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.97-2.83 (m, 6H), 2.77 (d, J=11.1 Гц, 2H), 2.49 (t, J=7.1 Гц, 4H), 1.88 (dd, J=9.9, 11.6 Гц, 2H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H).

Указанные ниже соединения были получены аналогичным способом с использованием соответствующего амина.

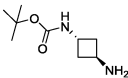
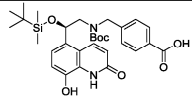
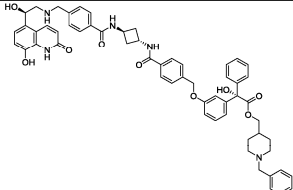
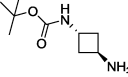
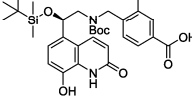
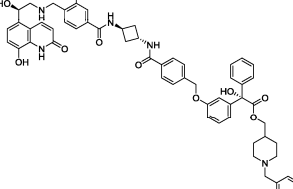
№	Соответствующий амин	Структура
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

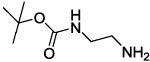
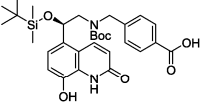
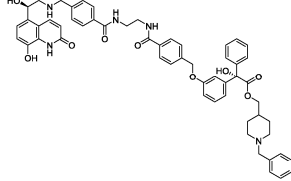
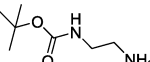
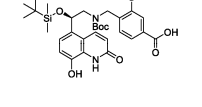
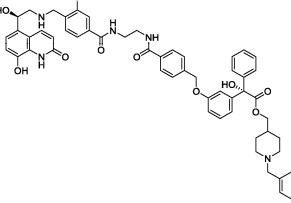
№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
114	2,57	11	(DMSO-d ₆); δ 8.81 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.74 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.87 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.54 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.37-7.28 (m, 13H), 7.13 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 6.57 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.14 (dd, J=5.2, 7.5 Гц, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.04 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.97-2.83 (m, 6H), 2.77 (d, J=11.1 Гц, 2H), 2.49 (t, J=7.1 Гц, 4H), 1.88 (dd, J=9.9, 11.6 Гц, 2H), 1.57-1.47 (m, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H).	TFA
115	2,58	11	(DMSO-d ₆); δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.37 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.33-7.25 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.98-6.91 (m, 4H), 6.52 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.12 (d, J=5.9 Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.00 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 4H), 2.72 (d, J=11.3 Гц, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 10H), 1.17-1.08 (m, 2H).	Формиат
116	2,57	11	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.18 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.48 (d, J=7.2 Гц, 5H), 7.39-7.24 (m, 8H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.04-6.95 (m, 3H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.36 (dd, J=4.5, 8.5 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.35-4.33 (m, 8H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.34-3.29 (m, 4H), 3.21-3.17 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 5H), 1.97 -1.71 (m, 4H), 1.42-1.42 (m, 2H).	TFA
117	2,57	11	(DMSO-d ₆); δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Гц,	МОНО-

			1H), 7.65 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.32-7.24 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.98-6.90 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.12-5.08 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.99 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 4H), 2.72 (d, J=11.4 Гц, 2H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.16-1.07 (m, 2H).	формиат
118	2,55	11	(DMSO-d ₆); δ 10.55 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.52-7.41 (m, 11H), 7.36-7.25 (m, 8H), 7.17 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.34 (d, J=8.0 Гц, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.25 (dt, J=6.3, 18.9 Гц, 2H), 4.00 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.63-3.26 (m, 10H), 3.18-2.99 (m, 5H), 2.94-2.85 (m, 2H), 1.84-1.83 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 3H), 1.35 (q, J=11.9 Гц, 2H).	TFA
119	2,55	11	(DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.48 (m, 7H), 7.40-7.24 (m, 10H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (dd, J=2.0, 9.8 Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.33 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.26 (dt, J=5.5, 18.7 Гц, 2H), 4.04-3.97 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.56-3.56 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 5H), 3.18-2.97 (m, 5H), 2.89 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 7H), 1.36 (dd, J=12.3, 12.3 Гц, 2H).	TFA
120	2,57	11	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (m, 2H), 9.50 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.18 (d, J=9.7 Гц, 1H), 7.64-7.64 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 7H), 7.36-7.31 (m, 10H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 6.92 (d,	TFA

			J=7.5 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.59 (d, J=9.8 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.35 (d, J=9.4 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.84-3.51 (m, 6H), 3.34-3.00 (m, 10H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.83-1.82 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H).	
121	2,56	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51-10.46 (m, 2H), 9.40 (s, 1 H), 8.76-8.76 (m, 2H), 8.17 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.51-7.47 (m, 7H), 7.35-7.31 (m, 12H), 7.17 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.8 Гц, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.34 (d, J=8.0 Гц, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.32-4.19 (m, 2H), 4.10-4.10 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 5H), 3.34 (d, J=12.0 Гц, 4H), 3.18-2.99 (m, 6H), 2.90-2.89 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 7H), 1.39-1.33 (m, 2H).	TFA
122	2,63	11	(DMSO-d ₆) δ 10.52-10.46 (m, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.50-7.46 (m, 7H), 7.38-7.24 (m, 12H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.91 (d, J=7.7 Гц, 1H), 6.65 (s, 1 H), 6.60 (dd, J=1.8, 9.9 Гц, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.33 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.25 (dt, J=5.7, 18.7 Гц, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 9H), 3.18 (s, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 3.01 (d, J=7.9 Гц, 3H), 2.94-2.85 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 6H), 1.34 (m, 4H).	TFA

Указанные ниже соединения были получены, как описано в примере 20 с использованием соответствующей кислоты вместо (R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойной кислоты и с использованием соответствующего амина вместо трет-бутил-транс-(3-аминоциклобутил)карбамата гидрохлорида на стадии 1.

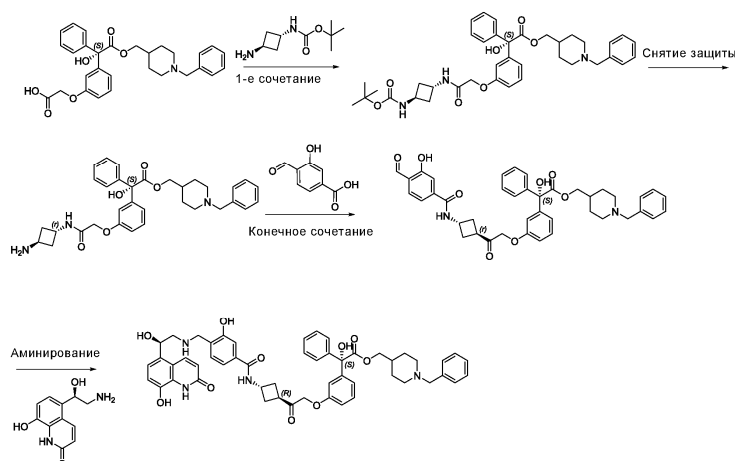
№	соответствующий амин/	Соответствующая кислота	Структура
123			
124			

125			
126			

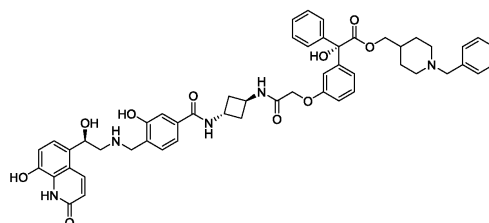
№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
123	2,55	11	(MeOD); δ 8.49 (s, 2H), 8.33 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.87 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.63 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.45 (s, 5H), 7.41-7.26 (m, 7H), 7.06-6.97 (m, 4H), 6.68 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.5, 7.7 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.60 (t, J=6.9 Гц, 4H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.71 (d, J=13.1 Гц, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H).	формиат
124	2,55	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.59-7.50 (m, 5H), 7.44 (s, 5H), 7.41-7.26 (m, 7H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.67 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.43 (dd, J=5.6, 7.7 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 6H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70 (d, J=13.1 Гц, 2H), 1.38 (q, J=12.4 Гц, 2H).	формиат
125	2,35	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J=10.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.82 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.55 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.47 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.42-7.24 (m, 12H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.64 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.36 (dd, J=4.6, 8.7 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.49 (dd, J=10.3, 12.2 Гц, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 2H).	моно- формиат
126	2,54	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 2H), 8.24 (d, J=9.9 Гц, 1H),	формиат

			7.83 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.41-7.23 (m, 12H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.63 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.37 (dd, J=6.6, 6.6 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.15-3.07 (m, 4H), 2.44 (dd, J=10.2, 12.5 Гц, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.62 (d, J=12.0 Гц, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H).	
--	--	--	---	--

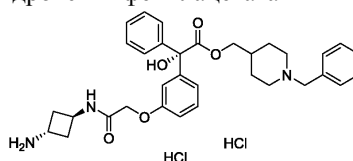
Пример 22



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидроксид-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-гидрокси-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтоксифенил)-2-фенилацетат (соединение 127)

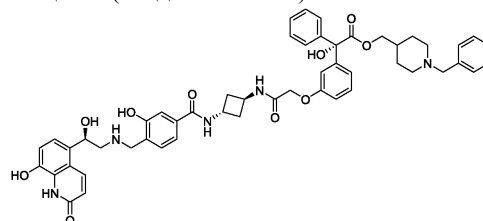


Стадия 1. Дигидрохлорид (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклобутил)амино)-2-оксоэтоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



Указанное в заголовке соединение было получено, как описано в примере 20, стадии 1 и 2.

Стадия 2. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидроксид-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-гидрокси-4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)циклобутил)амино)-2-оксоэтоксифенил)-2-фенилацетат (соединение 127)



В раствор 4-формил-3-гидроксибензальдегида (0,103 г, 0,62 ммоль) и DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,255 г, 0,67 ммоль), затем добавляли раствор дигидрохлорида (1-бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-аминоциклобутил)амино)-2-оксоэтоксифенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,177 г, 0,28 ммоль) в DMF (3 мл), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (×2) и рассолом. Органическую фазу сушили над

безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (4 мл) и добавляли триэтиламин (0,056 мл, 0,4 ммоль) и (R)-5-(2-амино-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-она гидрохлорид (0,061 г, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,136 г, 0,64 ммоль) и уксусную кислоту (0,034 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли изобутанолом и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дополнительно изобутанолом. Объединенные изобутанольные экстракты упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения.

Указанные ниже соединения были получены этим способом или способом, описанным в примере 20 (используя нужную защищенную кислоту на конечной стадии взаимодействия).

№	Пример, в котором описан способ получения	Структура
128	Пример 22	
129	Пример 22	
130	Пример 22	

131	Пример 22	
132	Пример 22	
133	Пример 22	
134	Пример 22	
135	Пример 22	
136	Пример 22	
137	Пример 22	
138	Пример 20	

139	Пример 20	
140	Пример 20	
141	Пример 20	
142	Пример 20	
143	Пример 20	
144	Пример 20	
145	Пример 20	
146	Пример 20	

№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
127	2,45	11	(DMSO-d ₆); δ 10.53-10.46 (m, 3H), 9.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (d, J=6.7 Гц, 1H), 8.49 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.07 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.49 (m, 6H), 7.38-7.32 (m, 8H), 7.12 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.01-6.92 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.3, 8.2 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (dd, J=2.0, 9.9 Гц, 1H), 6.19 (d, J=3.8 Гц, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 4H), 4.02 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.33 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 4H), 1.75 (m, 3H), 1.35 (m, 2H).	TFA
128	2,43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (m, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.77 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.50 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.10 (d, J=9.6 Гц, 1H), 7.64 (dd, J=7.7, 7.7 Гц, 1H), 7.49 (s, 6H), 7.42 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.4, 8.0 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, J=2.1, 9.9 Гц, 1H), 6.21 (d, J=2.6 Гц, 1H), 5.35 (d, J=9.5 Гц, 1H), 4.42 (s, 4H), 4.31-4.21 (m, 4H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.35 (d, J=12.3 Гц, 2H), 3.09-2.87 (m, 4H), 2.37-2.29 (m, 4H), 1.77-	TFA

			1.66 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 2H).	
129	2,43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.76 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.51 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.76 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.58 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (m, 5H), 7.35-7.26 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.89 (dd, J=2.3, 8.0 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (dd, J=2.1, 9.9 Гц, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 5.41 (d, J=9.8 Гц, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.35-4.21 (m, 4H), 4.03 (d, J=5.4 Гц, 2H), 3.35 (d, J=12.2 Гц, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 4H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.36 (q, J=12.0 Гц, 2H).	TFA
130	2,43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.53-10.47 (m, 2H), 9.39 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.50 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.42 (d, J=7.0 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.48 (m, 5H), 7.37-7.24 (m, 7H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=8.0 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (dd, J=2.0, 9.9 Гц, 1H), 6.22-6.22 (m, 1H), 5.36 (d, J=9.0 Гц, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.37 (dd, J=6.7, 13.4 Гц, 1H), 4.25 (t, J=4.7 Гц, 4H), 4.01 (d, J=5.4 Гц, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34 (d, J=9.4 Гц, 2H), 3.11-2.86 (m, 4H), 2.32 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 4H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).	TFA
131	2,47	11	(DMSO-d ₆); δ 10.48 (m, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.87-8.86 (m, 2H), 8.79 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.52 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.48 (m, 6H), 7.35-7.26 (m, 6H), 7.13 (dd, J=8.2, 8.2 Гц, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 8.0 Гц, 1H), 6.58 (dd, J=1.8, 9.9 Гц, 1H),	TFA

			6.20 (s, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.44 (m, 4H), 4.30-4.21 (m, 4H), 4.03 (d, J=7.0 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (d, J=11.3 Гц, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.36 (dd, J=7.2, 7.2 Гц, 4H), 1.86-1.85 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H).	
132	2,46	11	(DMSO-d ₆); δ 10.52-10.46 (m, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.88 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.51 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.14 (d, J=11.8 Гц, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.48 (m, 6H), 7.34 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 8.0 Гц, 1H), 6.59 (dd, J=1.7, 9.9 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.36-4.21 (m, 4H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.35 (d, J=11.8 Гц, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.35 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 4H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).	TFA
133	2,46	11	(MeOD); δ 8.51 (s, 2H), 8.34 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.42-7.40 (m, 7H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.67 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.31 (dd, J=3.9, 8.9 Гц, 1H), 4.53-4.45 (m, 4H), 4.13 (d, J=6.4 Гц, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.17 (d, J=11.9 Гц, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 5H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.69 (dd, J=1.8, 13.6 Гц, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H)	формиат
134	2,44	11	(DMSO-d ₆); δ 10.55 (d, J=8.8 Гц, 2H), 9.45-9.41 (m, 1H), 9.33-9.30 (m, 2H), 8.99 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.55 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.20 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.58-7.50 (m, 6H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.00 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.95 (dd, J=2.4,	TFA

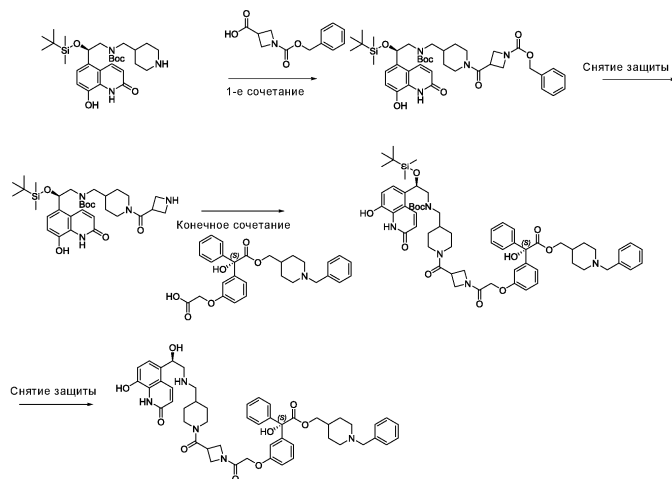
			8.2 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (dd, J=1.8, 9.9 Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 5.42 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.51-4.42 (m, 7H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.08 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.24-3.11 (m, 3H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 4H), 1.93-1.72 (m, 3H), 1.47-1.35 (m, 2H)	
135	2,64	11	(DMSO-d ₆); δ 10.22 (s, 1H), 8.73 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.41 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.85 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=1.6, 8.0 Гц, 1H), 7.51 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.28-7.16 (m, 10H), 7.00 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.94 (dd, J=2.1, 2.1 Гц, 1H), 6.89-6.80 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.42 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (dd, J=4.7, 7.7 Гц, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.94 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.72-2.59 (m, 3H), 2.27 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 4H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.11-1.00 (m, 2H).	моно-формат
136	2,51	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (d, J=12.8 Гц, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.87 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.49 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.11 (d, J=11.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J=1.3 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=1.1, 8.0 Гц, 1H), 7.52-7.47 (m, 5H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.5 Гц, 1H), 6.62 (dd, J=5.7, 5.7 Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.36 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.47-4.36 (m, 4H), 4.32-4.22 (m, 3H), 4.03 (d, J=7.1 Гц, 2H), 3.36 (d, J=12.8 Гц, 2H), 3.13-2.88 (m, 5H), 2.38-2.29 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H).	TFA
137	2,45	11	(DMSO-d ₆); δ 10.52-10.50 (m, 2H), 9.39 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.87 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.50 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.12 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 5H), 7.38-7.25 (m, 6H), 7.15	TFA

			(dd, J=4.1, 4.1 Гц, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 7.9 Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.37 (dd, J=3.5, 8.9 Гц, 1H), 4.46-4.36 (m, 4H), 4.32-4.22 (m, 4H), 4.03 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (d, J=11.5 Гц, 2H), 3.07-3.07 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 4H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H).	
138	2,48	11	(DMSO-d ₆); δ 10.26-10.21 (s, 1H), 8.87 (d, J=7.1 Гц, 1H), 8.43 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.12-8.08 (m, 3H), 8.05 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.29-7.17 (m, 11H), 7.01 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 2.0 Гц, 1H), 6.90-6.81 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.42 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.02 (dd, J=4.7, 7.7 Гц, 1H), 4.46-4.37 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.97-3.87 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.72-2.60 (m, 4H), 2.29 (t, J=6.8, 6.8 Гц, 4H), 1.83-1.73 (t, 2H), 1.49-1.37 (m, 3H), 1.12-1.00 (m, 2H).	формиат
139	2,43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.04-9.04 (m, 2H), 8.83 (d, J=6.9 Гц, 1H), 8.51 (d, J=7.4 Гц, 1H), 8.13 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.49-7.48 (m, 5H), 7.42-7.24 (m, 8H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 8.1 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.38 (dd, J=3.0, 9.3 Гц, 1H), 4.48-4.38 (m, 4H), 4.36-4.26 (m, 4H), 4.04 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.96 (d, J=2.0 Гц, 3H), 3.34 (d, J=11.5 Гц, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 4H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H).	TFA
140	2,46	11	(MeOD); δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.49 (d, J=6.7 Гц, 2H), 7.46-7.31 (m, 12H), 7.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.04-6.98	моно-формиат

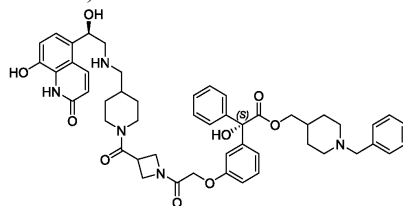
			(m, 2H), 6.64 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 4H), 4.23-4.17 (m, 4H), 4.12 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.13-3.04 (m, 4H), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.36 (dd, J=11.6, 11.6 Гц, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.46 (dd, J=7.0, 7.0 Гц, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H).	
141	2,49	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=1.6, 7.9 Гц, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.45-7.40 (m, 7H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.64 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.28 (dd, J=4.3, 8.4 Гц, 1H), 4.60-4.45 (m, 4H), 4.14 (d, J=6.3 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.21 (d, J=12.6 Гц, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H).	моно-формат
142	2,47	11	(MeOD); δ 8.49 (s, 2H), 8.32 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.45-7.40 (m, 7H), 7.39-7.25 (m, 7H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.68 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 4.15 (d, J=6.2 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (d, J=12.0 Гц, 2H), 3.12 (d, J=6.1 Гц, 2H), 2.65 (dd, J=11.5, 13.1 Гц, 2H), 2.48 (dd, J=6.9, 6.9 Гц, 4H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.73 (d, J=12.0 Гц, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H)	формат
143	2,52	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 7H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.26 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.37 (dd, J=4.6, 8.7 Гц, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 4H), 4.26 (d, J=2.8 Гц, 2H), 4.14 (d, J=6.4	формат

			Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.61-2.46 (m, 6H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 8H).	
144	2,46	11	(MeOD); δ 8.71 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.35 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.03 (dd, J=2.0, 8.2 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 7H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.35 (dd, J=4.3, 8.7 Гц, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.59-2.45 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.76 (d, J=14.2 Гц, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H).	формиат
145	2,44	11	(MeOD); δ 9.12 (d, J=1.8 Гц, 1H), 9.02 (d, J=5.5 Гц, 1H), 8.56 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.39 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.31 (dd, J=2.2, 8.2 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.52-7.51 (m, 5H), 7.43-7.32 (m, 7H), 7.11-7.05 (m, 3H), 7.00 (dd, J=2.1, 7.2 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.55 (dd, J=5.2, 8.2 Гц, 1H), 4.63-4.48 (m, 6H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.99 (dd, J=10.6, 13.2 Гц, 2H), 2.50 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 4H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.84 (d, J=14.7 Гц, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H)	TFA
146	2,49	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 9H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.37 (dd, J=4.7, 8.7 Гц, 1H), 4.49-4.41 (m, 3H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.50 (dd, J=11.5, 11.5 Гц, 2H), 2.42-2.27	моно-формиат
			(m, 4H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.68 (d, J=12.2 Гц, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H)	

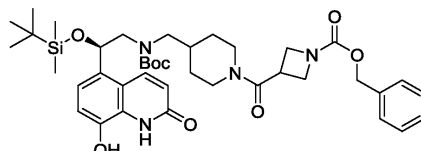
Пример 23



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтоксифенил)-2-фенилацетат (соединение 147)



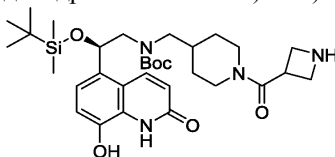
Стадия 1. Бензил-(R)-3-(4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилат



В раствор 1-((бензилокси)карбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты (0,306 г, 1,3 ммоль) и DIPEA (0,266 мл, 1,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (0,494 г, 0,494 г, 1,3 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (R)-трет-бутил-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил(пиперидин-4-илметил)карбамат (0,531 г, 1,0 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, 10%-ным водным раствором карбоната калия и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,759 г, 100%).

ЖХ/МС метод 11; Rt 3.80 мин; ЭРИ+ 749.6.

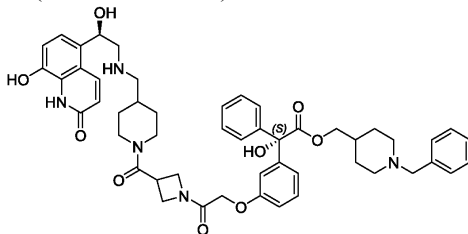
Стадия 2. трет-Бутил-(R)-((1-(азетидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)карбамат



В раствор бензил-(R)-3-(4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилата (0,759 г, 1,0 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10% палладий-на-углероде (0,8 г) и 1-метил-1,4-циклогексадиен (0,562 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации и нагревали при температуре дефлегмации в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,516 г, 84%).

ЖХ/МС метод 11; Rt 3,02 мин; ЭРИ+ 615.

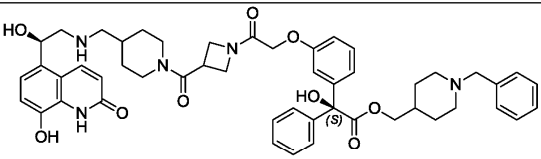
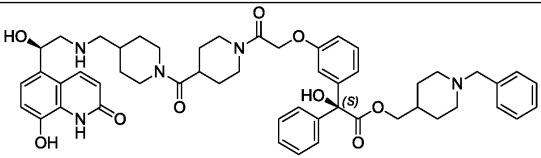
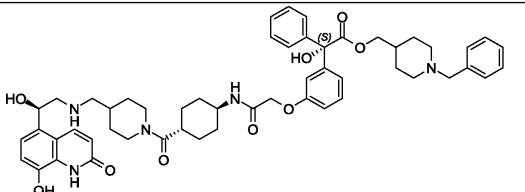
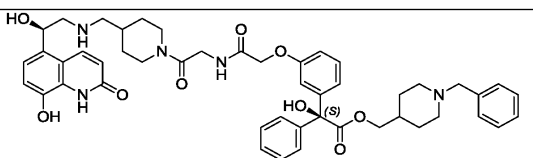
Стадия 3. (1-Бензилпиперидин-4-ил)метил (S)-2-гидрокси-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтоксифенил)-2-фенилацетат (соединение 147)



В перемешиваемый раствор трет-бутил-(R)-((1-(азетидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)карбамата (0,250 г, 0,41 ммоль) и гидрохлорида (S)-2-(3-(2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-1-гидрокси-2-оксо-1-фенилэтил)фенокси)уксусной кислоты (0,235 г, 0,45 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли EDC (0,11 г, 0,57 ммоль), HOBT (0,078 г, 0,58 ммоль) и 4-DMAP (каталитическое количество). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, 10%-ным водным раствором карбоната калия и рассолом (×2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeCN (2 мл) и добавляли раствор HCl-диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении.

лении, и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ЖХВД.

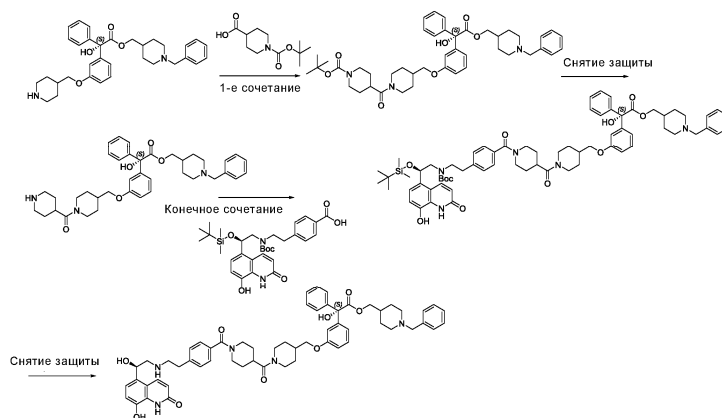
Указанные ниже соединения были получены этим способом.

№	Структура			
147				
148				
149				
150				

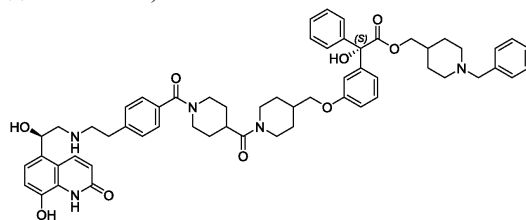
№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
147	2,40	11	(MeOD); δ 8.43-8.38 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 6H), 7.41-7.28 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.93 (dd, J=2.3, 8.1 Гц, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 5.46 (dd, J=5.6, 8.0 Гц, 1H), 4.61 (d, J=4.1 Гц, 3H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14 (d, J=6.0 Гц, 3H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.72 (d, J=14.6 Гц, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.29 (d, J=7.2 Гц, 2H), 3.19-2.95 (m, 6H), 2.76 (dd, J=12.7, 12.7 Гц, 1H), 2.13-2.09	TFA

			(m, 1H), 2.02-1.72 (m, 4H), 1.42 (dd, J=12.9, 12.9 Гц, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H).	
148	2,40	11	(MeOD); δ 8.40 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.54-7.47 (m, 6H), 7.42-7.25 (m, 6H), 7.06 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (dd, J=2.1, 8.3 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.46 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.83-4.72 (m, 3H), 4.61 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.49-4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 3H), 3.98 (d, J=15.6 Гц, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 5H), 3.10-2.94 (m, 5H), 2.82 (t, J=11.9 Гц, 1H), 2.70 (t, J=11.9 Гц, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.46-1.20 (m, 4H).	TFA
149	2,43	11	(MeOD) d 8.41 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.95 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.51 (s, 5H), 7.40-7.27 (m, 6H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (dd, J=2.1, 8.0 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.45 (t, J=6.4 Гц, 1H), 4.61 (d, J=13.6 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17-4.08 (m, 3H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.28 (d, J=7.3 Гц, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.10-2.93 (m, 5H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.43-1.19 (m, 6H).	TFA
150	2,42	11	(MeOD); δ 8.40 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.53-7.48 (m, 5H), 7.42-7.29 (m, 7H), 7.11-7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, J=2.3, 8.1 Гц, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.45 (dd, J=6.0, 7.8 Гц, 1H), 4.59-4.53 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.25-4.09 (m, 4H), 3.96 (d, J=13.2 Гц, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.28 (d, J=7.8 Гц, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 4H), 2.74 (t, J=13.2 Гц, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 5H), 1.47-1.20 (m, 3H).	TFA

Пример 24



(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)-этил)бензоил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 151)



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 22, с использованием ранее описанных соединений (смотри раздел "Методики"). Стадию снятия защиты кислоты (как описано в примере 20, стадия 2) проводили до конечной стадии взаимодействия.

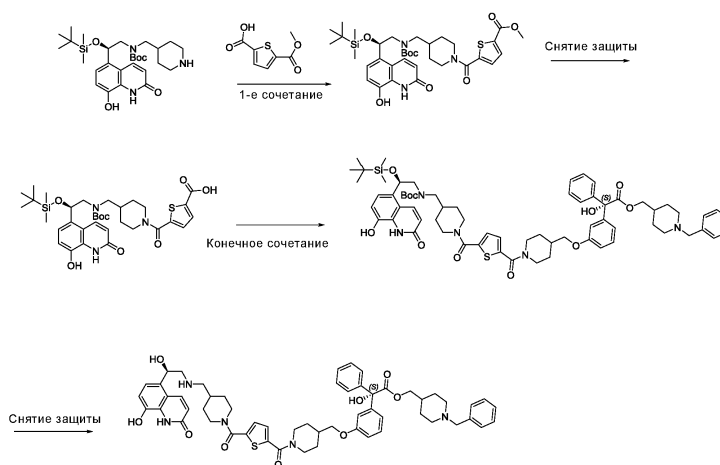
Указанные ниже соединения были получены этим способом.

№	Структура			
152				
153				
154				
155				
№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
151	2,55	11	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.20 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.49-	TFA

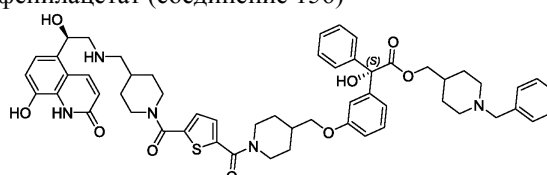
			7.43 (m, 5H), 7.35 (dd, J=7.6, 7.6 Гц, 9H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.57 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.38 (dd, J=4.3, 8.6 Гц, 1H), 4.19-4.19 (m, 4H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.82 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.31 (t, J=8.2 Гц, 2H), 3.28-3.08 (m, 9H), 3.01-2.75 (m, 5H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.81-1.53 (m, 11H), 1.28-1.18 (m, 2H).	
152	2,53	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.44-7.33 (m, 12H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.90 (dd, J=2.1, 7.9 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.39 (dd, J=4.8, 8.7 Гц, 1H), 4.57 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.29 (dd, J=15.6, 38.7 Гц, 2H), 4.12 (d, J=6.7 Гц, 2H), 4.01 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.28-3.07 (m, 9H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.52-2.52 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 3H), 1.70 (d, J=13.6 Гц, 2H), 1.48-1.28 (m, 4H).	моно-формиат
153	2,53	11	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.40 (s, 2H), 8.14 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 11H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 3H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.51 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.20 (dd, J=5.3, 7.8 Гц, 1H), 4.43 (d, J=12.8 Гц, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.03-2.84 (m, 5H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.13 (dd, J=11.5, 11.5 Гц, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.48 (d, J=13.3 Гц, 2H), 1.36-1.24 (m, 1H), 1.17 (q, J=12.5 Гц, 3H).	формиат
154	2,50	11	(MeOD); δ 8.48 (s, 2H), 8.32 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.62 (d, J=8.3 Гц, 2H),	формиат

			7.45 (s, 5H), 7.43-7.34 (m, 5H), 7.27 (dd, J=7.8, 7.8 Гц, 2H), 7.04 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99 (d, J=2.3 Гц, 2H), 6.91 (dd, J=1.9, 8.2 Гц, 1H), 6.67 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 4H), 4.16-4.08 (m, 4H), 4.02 (d, J=13.7 Гц, 1H), 3.85 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.28 (d, J=12.3 Гц, 2H), 3.20 (d, J=7.4 Гц, 3H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.76 (d, J=13.2 Гц, 2H), 1.51-1.39 (m, 3H), 1.37-1.26 (m, 1H).	
155	2,52	11	(DMSO-d ₆); d 10.50 (s, 2H), 9.44-9.44 (m, 1H), 9.20-9.20 (m, 2H), 8.74 (dd, J=4.3, 4.3 Гц, 1H), 8.10 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.48 (s, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J=3.8 Гц, 4H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.89 (d, J=7.8 Гц, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.34-6.12 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 4.44 (d, J=12.5 Гц, 1H), 4.31-4.19 (m, 4H), 4.02 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.86-3.77 (m, 4H), 3.34 (d, J=11.8 Гц, 2H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.42-1.24 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 1H).	TFA

Пример 25

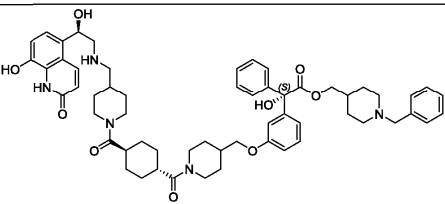


(1-Бензилпиперидин-4-ил)метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((1-(5-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 156)

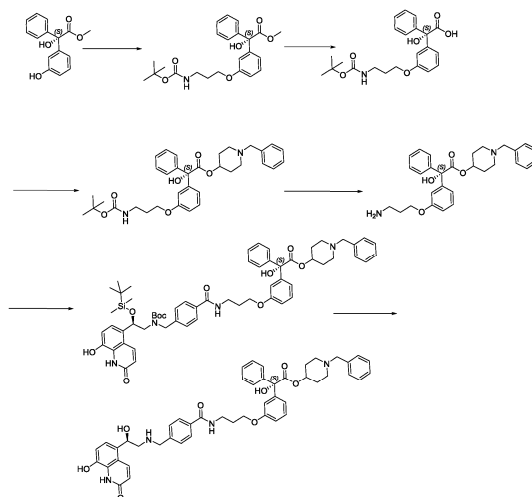


Указанное в заголовке соединение получали путем, аналогичным описанному в примере 23, с использованием ранее описанных соединений (смотри раздел "Методики"). Стадию снятия защиты основания (как описано в примере 1, стадия 4) проводили до конечной стадии сочетания.

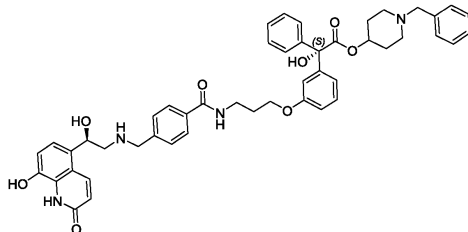
Указанные ниже соединения были получены этим способом.

№	Структура			
157				
№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
156	2,53	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.40-7.25 (m, 14H), 7.05 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.90 (dd, J=2.1, 8.0 Гц, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=5.0, 8.5 Гц, 1H), 4.44 (s, 4H), 4.11 (dd, J=2.8, 6.4 Гц, 2H), 3.87-3.81 (m, 4H), 3.23-3.05 (m, 7H), 3.00 (d, J=6.9 Гц, 3H), 2.39 (t, J=12.9 Гц, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.67 (d, J=12.8 Гц, 2H), 1.45-1.29 (m, 6H).	МОНО-формат
157	2,55	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.20 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.48-7.46 (m, 5H), 7.41-7.21 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.38 (dd, J=4.8, 8.2 Гц, 1H), 4.26-4.06 (m, 8H), 3.83 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 7H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 12H), 1.62-1.48 (m, 6H), 1.29-1.11 (m, 4H).	TFA

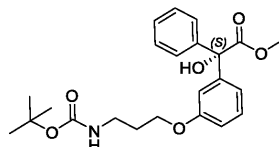
Пример 26



1-Бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 158)



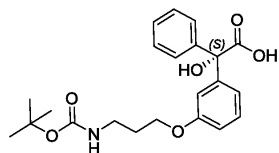
Стадия 1. Метил-(S)-2-(3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетат



В перемешиваемый раствор метил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-гидроксифенил)-2-фенилуксусной кислоты (3,0 г, 11,62 ммоль) в DMF (11 мл) добавляли карбонат калия (3,21 г, 23,23 ммоль), затем добавляли в раствор трет-бутил-(3-бромпропил)карбамата (3,46 г, 14,52 ммоль) в DMF (11 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали 1 М водным раствором гидроксида натрия (×2), водой и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% изогексана до смеси 60% этилацетат/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,71 г, 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.38-7.27(m, 6H), 6.95-6.88 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 3.96 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (q, J=6.5 Гц, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

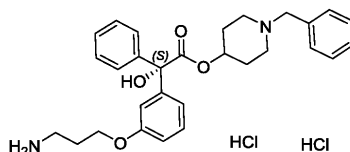
Стадия 2. (S)-2-(3-(3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусная кислота



В перемешиваемый раствор метил-(S)-2-(3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (4,71 г, 11,34 ммоль) в смеси THF/метанол (57 мл/57 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (57 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до 1/3 объема. Раствор промывали диэтиловым эфиром, pH доводили до значения pH 2 и раствор экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆); δ 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.37 (br s), 3.96 (dd, J=6.3, 6.3 Гц, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

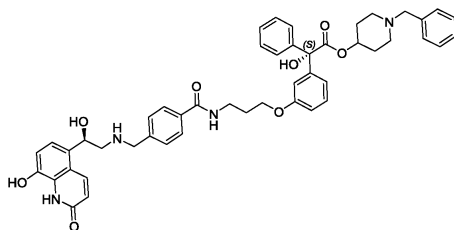
Стадия 3. Дигидрохлорид 1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-(3-(3-аминопропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата



Карбонилдиимидазол (0,242 г, 1,50 ммоль) добавляли в раствор (S)-2-(3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (0,20 г, 0,5 ммоль) в DMF (2 мл), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 1-бензилпиперидин-4-ол (0,381 г, 1,99 ммоль) в DMF (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (×2) и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: от 100% DCM до смеси 5% MeOH/DCM) с получением основного продукта. Это вещество растворяли в диоксане (1 мл) и добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,157 г, 57%).

ЖХ/МС метод 11; Rt 2,35; ЭРИ+ 475.

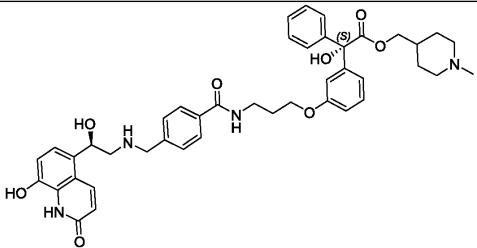
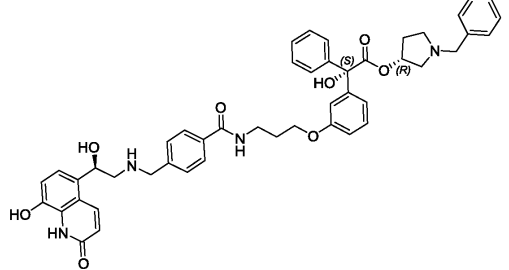
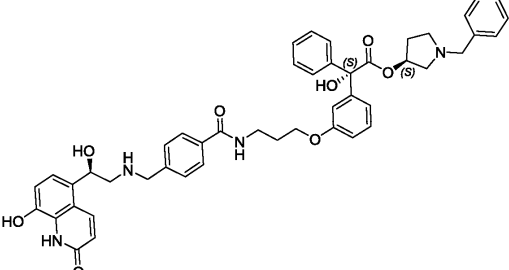
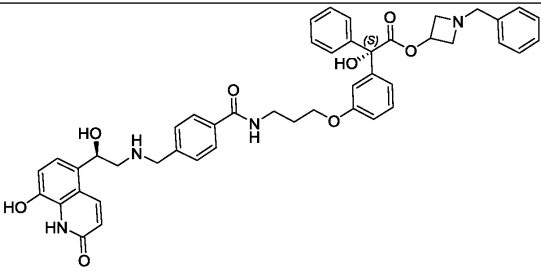
Стадия 4. 1-Бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-(3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензамидо)пропокси)фенил)-2-фенилацетат (соединение 158)



Указанное в заголовке соединение было получено, как описано в примере 5.

Указанные ниже соединения были получены согласно примеру 26.

№	Структура
159	
160	
161	

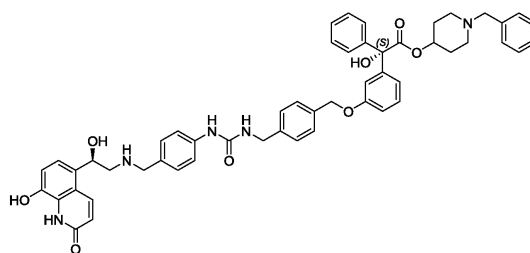
162	
163	
164	
165	

№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
158	2,42	11	(MeOD); δ 8.44 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.60 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.45-7.34 (m, 10H), 7.29 (dd, J=8.1, 8.1 Гц, 2H), 7.05-6.93 (m, 4H), 6.66 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.42 (t, J=6.6 Гц, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59 (t, J=6.8 Гц, 2H), 3.21 (d, J=6.7 Гц, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.62-2.62 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H).	формат
159	2,44	11	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (m, 2H), 9.96-9.96 (m, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.66 (dd, J=5.4, 5.4 Гц, 1H), 8.13 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.66 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.52 (d, J=5.3 Гц, 6H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 3H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.63 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.39 (d, J=7.8 Гц, 1H), 4.43-4.15 (m, 6H), 4.07-4.02 (m, 3H), 3.47-3.47 (m, 4H), 3.17-3.02 (m, 3H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.19-2.19 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H).	TFA
160	2,44	11	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (m, 2H), 10.01 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.66 (dd, J=5.6, 5.6 Гц, 1H), 8.13 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.66 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.30 (dd, J=8.0, 8.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8.1 Гц, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.63 (d, J=9.9 Гц, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.40 (d, J=9.3 Гц, 1H), 4.41-4.15 (m, 7H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.48 (dd, J=6.9, 11.1 Гц,	TFA

			4H), 3.17-3.05 (m, 4H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H).	
161	2,41	11	(DMSO-d ₆); δ 8.54-8.47 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.13 (dd, J=3.1, 9.2 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.33 (d, J=4.4 Гц, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.94-6.87 (m, 4H), 6.48 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.10 (dd, J=4.3, 8.0 Гц, 1H), 3.99 (dd, J=4.0, 5.9 Гц, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.40 (td, J=7.6, 19.3 Гц, 2H), 2.77-2.61 (m, 5H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.77-1.47 (m, 9H), 1.14-1.05 (m, 2H).	формиат
162	2,46	11	(DMSO-d ₆); δ 8.50 (t, J=7.1 Гц, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.13 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.33 (d, J=4.4 Гц, 4H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.94-6.87 (m, 4H), 6.48 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.10 (dd, J=4.3, 8.0 Гц, 1H), 4.02-3.96 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.21-1.10 (m, 2H).	формиат
163	2,41	11	(MeOD); δ 8.43 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.43 (dd, J=1.7, 8.0 Гц, 2H), 7.38-7.24 (m, 10H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.0, 8.2 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.46-5.39 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.06 (dd, J=6.0, 6.0 Гц, 2H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.58 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 2H), 3.22 (d, J=6.7 Гц, 2H), 3.15 (dd, J=5.5, 12.4 Гц, 1H), 3.01-2.82 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.10 (ddd, J=8.2, 8.2, 8.2 Гц, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H).	формиат
164	2,41	11	(MeOD); δ 8.43 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.61 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.44-7.24 (m, 12H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.92 (dd,	формиат

			J=2.3, 8.3 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.41 (q, J=6.5 Гц, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J=6.0, 6.0 Гц, 2H), 3.81 (q, J=12.5 Гц, 2H), 3.58 (dd, J=6.8, 6.8 Гц, 2H), 3.22 (d, J=6.7 Гц, 2H), 3.13 (dd, J=5.7, 12.5 Гц, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H).	
165	2,41	11	(MeOD); δ 8.46 (s, 2H), 8.31 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.60 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 10H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.93 (dd, J=2.1, 8.2 Гц, 1H), 6.66 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.41 (dd, J=5.7, 7.7 Гц, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.85 (dd, J=6.8, 9.7 Гц, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.59 (t, J=6.8 Гц, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H).	формиат

Пример 27. 1-Бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)фенил)уреидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенил-ацетат (соединение 166)



В суспензию (R)-4-(((трет-бутоксикарбонил)(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)метил)бензойной кислоты (0,337 г, 0,59 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли триэтиламин (0,108 мл, 0,77 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,153 мл, 0,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3,5 ч. Добавляли раствор дигидрохлорида 1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-(3-((4-(аминометил)бензил)окси)фенил)-2-гидрокси-2-фенилацетата (0,37 г, 0,59 ммоль) и триэтиламина (0,165 мл, 1,19 ммоль) в DMF (2 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeCN (1 мл) и добавляли раствор HCl-диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ЖХВД.

Указанные ниже соединения были получены этим способом.

№	Структура			
167				
168				
№	Rt (мин)	Метод	ЯМР данные (400 МГц)	Соль (2 экв., если не указано)
166	2,60	11	(MeOD); δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.39-7.32 (m, 16H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 4H), 6.65 (d, J=9.8 Гц, 1H), 5.34 (dd, J=4.3, 9.0 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.95 (d, J=11.8 Гц, 2H), 2.17 (dd, J=9.9, 12.2 Гц, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.57 (d, J=13.2 Гц, 2H), 1.33-1.18 (m, 2H).	TFA
167	2,57	11	(MeOD); δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.9 Гц, 1H), 7.40-7.18 (m, 18H), 7.03-6.95 (m, 4H), 6.86 (dd, J=1.9, 8.1 Гц, 1H), 6.64 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.32 (dd, J=5.0, 8.4 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.06 (dd, J=3.5, 6.5 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.54 (d, J=13.2 Гц, 2H), 1.32-1.19 (m, 2H).	Моно-формат
168	2,58	11	(MeOD); δ 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.9 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.37-7.24 (m, 18H), 7.08-6.94 (m, 4H), 6.64 (d, J=9.9 Гц, 1H), 5.32 (dd, J=4.4, 8.7 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.93 (d, J=2.1 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09-4.04 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.11 (t, J=11.4 Гц, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.24 (ddd, J=6.3, 12.3, 18.3 Гц, 2H).	Моно-формат

Определение биологических характеристик.

Пример 28. Анализ связывания радиолганда с МЗ-рецептором.

Мембраны рецептора МЗ человека (15 мкг/лунка) от Perkin Elmer инкубировали с 0,52 нМ скопола-

мин-метилхлорида, [N-метил-3H], с или без тестируемых соединений, или насыщающей концентрацией атропина (5 мкМ) для определения неспецифического связывания. Анализ проводили в 96-луночных полипропиленовых планшетах в объеме 250 мкл. Использовали следующий аналитический буфер: 50 mM Tris-HCl, 154 mM NaCl (pH 7,4). Конечная аналитическая концентрация DMSO составляла 0,5% (об./об.). Планшеты запечатывали и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре на орбитальном шейкере (медленная скорость). Мембраны собирали на 96-луночные фильтровальные планшеты Unifilter GF/C, предварительно обработанные 0,5% полиэтиленгликолем (об./об.), используя коллектор фильтра, и промывали четыре раза 200 мкл аналитического буфера. Планшеты сушили, после чего добавляли 50 мкл Microscint-0, запечатывали, затем считывали на сцинтилляционном счетчике Trilux Microbeta. Значения IC_{50} определяли из кривых конкуритирования с использованием программы выравнивания нелинейных кривых. Значения K_i вычисляли из значений IC_{50} по уравнению Ченга и Прусоффа.

Значения K_i соединений по изобретению по отношению к M3 составляют менее 50 нМ, большинство из них даже менее 10 нМ. Предпочтительные соединения по изобретению имеют значение K_i менее 4 нМ или даже менее 3 нМ для энантиомерной смеси и по меньшей мере для одной энантиомерно чистой формы (S или R) по стереоцентру (2).

Пример 29. Анализ связывания радиолиганда с β_2 -адренорецептором.

Мембраны β_2 -адренорецептора человека (7,5 мкг/лунока) от Perkin Elmer инкубировали с 0,3 нМ 125-1 цианопиндолола, с или без тестируемых соединений, или насыщающей концентрацией s-пропранолола (2 мкМ) для определения неспецифического связывания. Анализ проводили в 96-луночных полипропиленовых планшетах в объеме 200 мкл. Использовали следующий аналитический буфер: 25 mM HEPES, 0,5% BSA (мас./об.), 1 mM EDTA, 0,02% аскорбиновой кислоты (об./об.), (pH 7,4). Конечная аналитическая концентрация DMSO составляла 0,5% (об./об.). Планшеты запечатывали и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре на орбитальном шейкере (медленная скорость). Мембраны собирали на 96-луночные фильтровальные планшеты Unifilter GF/C, предварительно обработанные 0,5% полиэтиленгликолем (об./об.), используя коллектор фильтра, и промывали шесть раз 200 мкл промывочного буфера, содержащего 10 mM HEPES и 500 mM NaCl. Планшеты сушили, после чего добавляли 50 мкл Microscint-0, запечатывали, затем считывали на сцинтилляционном счетчике Trilux Microbeta. Значения IC_{50} определяли из кривых конкуритирования с использованием программы выравнивания нелинейных кривых. Значения K_i вычисляли из значений IC_{50} по уравнению Ченга и Прусоффа.

Значения K_i соединений по изобретению по отношению к β_2 составляют менее 50 нМ, большинство из них даже менее 10 нМ.

В приведенной ниже таблице протестированные соединения классифицированы в показателях аффинности связывания согласно следующим диапазонам:

+++; $IC_{50} < 0,3$ нМ,

++; IC_{50} в диапазоне 0,3-3 нМ,

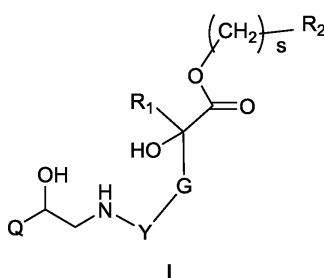
+: $IC_{50} > 3$ нМ.

No	M3	B2	No	M3	B2	No	M3	B2	No	M3	B2	No	M3	B2
1	++	+++	32J	++	+++	62	+++	+++	104	+++	++	146	++	+
2	++	++	32K	++	+++	63	+++	+++	105	++	++	147	++	+++
3	++	+++	32L	++	+	64	+++	++	106	++	++	148	++	+++
4	++	+++	32M	++	+	65	+++	++	107	++	+++	149	+++	++
5	++	++	33	+++	+++	66	++	+++	108	++	++	150	+++	+++
6	+	+++	33A	++	+++	67	+++	+++	109	++	++	151	+++	+++
7	+	++	34	+	++	68	++	++	110	++	++	152	+++	++
8	+	++	35	+++	+++	69	++	++	111	++	++	153	+++	+++
9	++	+++	36	+++	+++	70	++	++	112	++	+++	154	+++	+++
10	++	++	36A	++	++	71	++	+	113	++	++	155	++	+++
11	+++	+++	37	+++	+++	72	++	+	114	++	++	156	+++	+++
12	+	+	38	+++	+++	73	++	+++	115	++	++	157	++	+
12A	++	+++	39	++	+++	74	++	++	116	++	+++	158	++	+++
13	+++	+++	40	++	++	75	++	+	117	++	+++	159	++	+++
14	+	+++	41	++	++	76	++	++	118	+++	++	160	++	+++

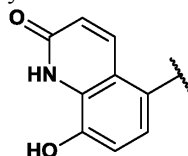
15	+++	+++	42	+++	+++	77	++	++	119	+++	++	161	++	+++
16	+	++	42A	+++	++	78	+++	+++	120	+++	+++	162	++	+++
17	+	++	42B	+++	+++	79	+++	+++	121	+++	+++	163	++	+++
18	+	+++	42B	++	+++	80	++	+++	122	++	+	164	++	++
19	++	+++	42C	++	+++	81	++	++	123	++	++	165	++	+++
20	+	+++	42D	++	+++	82	++	++	124	++	++	166	++	++
21	++	+++	42E	++	+++	83	+	++	125	++	++	167	++	++
22	+	+++	42F	++	+++	84	+	++	126	++	++	168	++	++
23	++	++	43	+++	+++	85	++	+++	127	+++	+++			
24	+	+++	44	++	+++	86	++	+++	128	++	+++			
25	++	+++	45	++	++	87	++	++	129	++	+++			
26	++	+++	46	++	+++	88	+++	++	130	++	++			
27	+	++	47	++	+++	89	++	+++	131	++	+++			
28	++	++	48	+	+++	90	++	++	132	++	+++			
29	+++	+++	49	++	+++	91	++	+++	133	+++	+++			
30	++	++	50	++	+	92	+++	+++	134	++	+++			
31	+++	+++	51	++	+++	93	++	+++	135	++	+++			
32	++	+++	52	++	+++	94	+++	+++	136	++	+++			
32A	++	+++	53	+	+	95	+++	+++	137	++	+++			
32B	+++	+++	54	++	+++	96	+++	+++	138	++	++			
32C	++	+++	55	++	+	97	++	+++	139	++	+++			
32D	++	+++	56	+	+	98	++	++	140	++	++			
32E	++	++	57	++	++	99	++	++	141	++	++			
32F	++	+++	58	++	++	100	+++	++	142	++	+++			
32G	++	++	59	++	+++	101	+++	+++	143	++	++			
32H	++	+++	60	++	++	102	+++	+++	144	++	+++			
32I	+++	+++	61	++	+++	103	+++	++	145	++	++			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

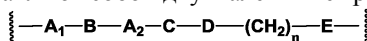
1. Соединение общей формулы I



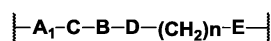
где Q представляет собой группу формулы



Y выбран из Y2 и Y1, которые представляют собой двухвалентные группы формулы



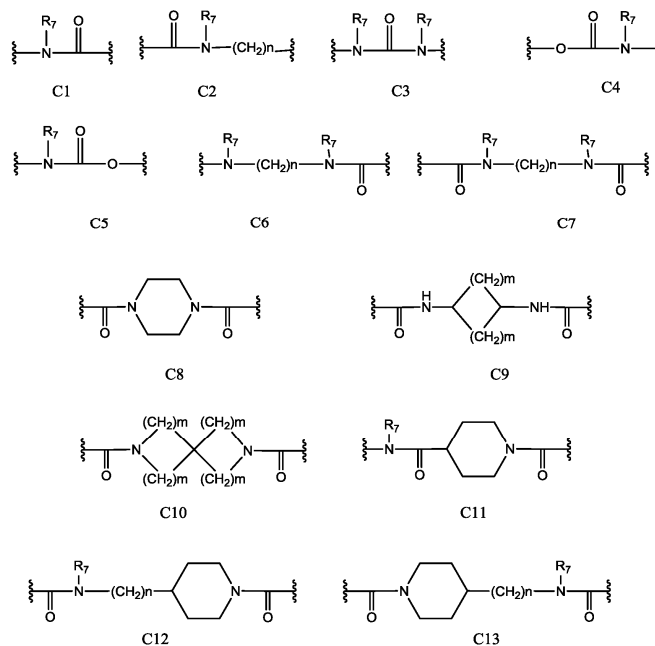
или

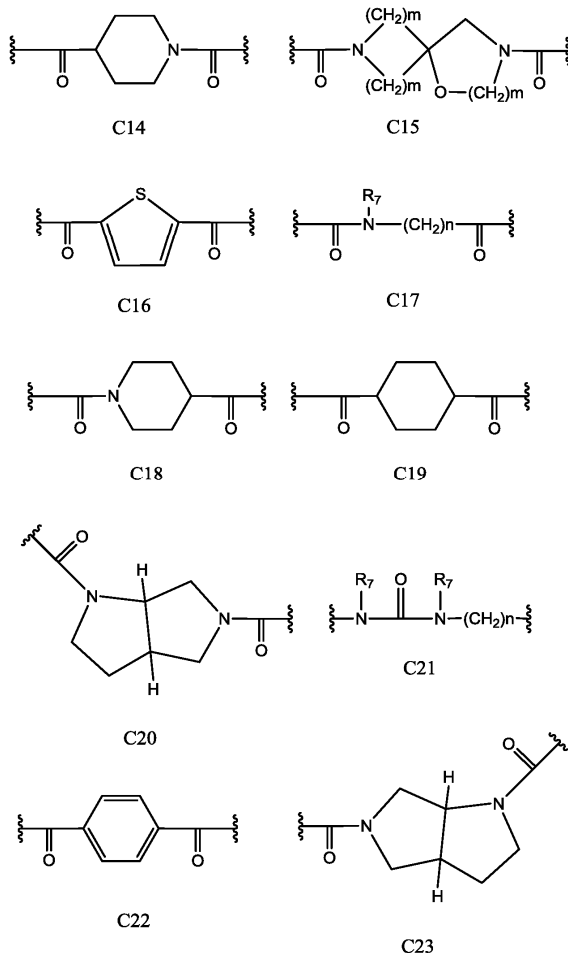


где A1 и A2 независимо отсутствуют или выбраны из (C₁-C₁₂)алкилена и (C₃-C₈)циклоалкилена, возможно замещенных одним заместителем, выбранным из (C₁-C₆)алкила;

В отсутствует или выбран из (C₃-C₈)циклоалкилена, (C₃-C₈)гетероциклоалкилена, фенилена или гетероарилена, возможно замещенных одной или двумя группами, выбранными из -ОН, галогенов, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)галогеналкокси, где гетероциклоалкилен представляет собой насыщенную моноциклическую группу, в которой один атом углерода заменен гетероатомом N, и гетероарилен представляет собой моноциклическую ароматическую систему с 5-6 кольцевыми атомами, в которой один кольцевой атом углерода заменен гетероатомом N;

C отсутствует или выбран из -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -(O)CO- или представляет собой одну из приведенных ниже групп C1-C23





где R_7 в каждом случае независимо представляет собой H или выбран из линейного или разветвленного (C_1 - C_8)алкила, фенил(C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_8)циклоалкила и фенила;

D отсутствует или выбран из (C_1 - C_{12})алкилена, фенилена, (C_3 - C_8)циклоалкилена и (C_3 - C_6)гетероциклоалкилена, где гетероциклоалкилен представляет собой насыщенную моноциклическую группу, в которой один атом углерода заменен гетероатомом N;

n в любом случае независимо означает 0 или целое число от 1 до 3;

m в любом случае независимо означает целое число от 1 до 3;

E отсутствует или выбран из -O-, $-NR_7$ -, $-NR_7-C(O)$ -, $-C(O)-NR_7$ -, $-C(O)-(CH_2)_n-O$ -, $-NR_7-C(O)-(CH_2)_n-O$ - и $-NR_7-C(O)-NR_7$ -;

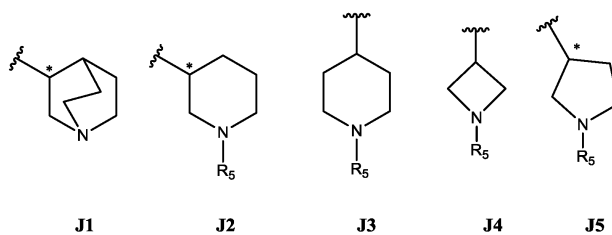
G представляет собой фенилен;

R_1 выбран из (C_3 - C_8)циклоалкила, фенила, гетероарила, фенил(C_1 - C_6)алкила, гетероарил(C_1 - C_6)алкила и (C_3 - C_8)циклоалкил(C_1 - C_6)алкила, возможно замещенных одной группой, независимо выбранной из галогена, (C_1 - C_8)алкила и (C_1 - C_{10})алкокси, где гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую систему с 5-6 кольцевыми атомами, в которой один атом углерода заменен гетероатомом S;

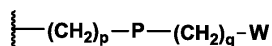
s означает 0 или целое число от 1 до 3;

R_2 представляет собой азотсодержащую группу, которая может быть выбрана из группы (a), которая представляет собой $-NR_3R_4$, где R_3 и R_4 независимо представляют собой (C_1 - C_4)алкил; и

группы (б) формул J1-J4 или J5



представляет собой группу формулы К



К

где p означает 0 или целое число от 1 до 4;

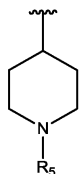
q означает 0 или целое число от 1 до 4;

P отсутствует;

W выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила и фенила, и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1,

где R_2 представляет собой группу формулы J3



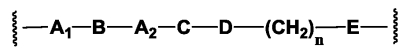
J3

R_5 представляет собой группу формулы К, где p означает 0 или 1, P отсутствует, q означает 0 или 1 и W выбран из (C_1-C_6) алкила и фенила.

3. Соединение по п.2, где R_5 представляет собой метил или бензил.

4. Соединение по п.1,

где Y представляет собой двухвалентную группу формулы



Y2

A_2 отсутствует и A_1 независимо выбран из (C_1-C_{12}) алкилена, который представляет собой метилен, этилен, n -пропилен, изопропилен, бутилен, пентилен, гексилен, октилен;

B отсутствует или выбран из (C_3-C_8) гетероциклоалкилена, который представляет собой пиперидинил; фенилена и гетероарилена, который представляет собой пиридиндиил или пирозолдиил, причем V возможно замещен одной или более группами, выбранными из $-\text{OH}$, галогена, который представляет собой фтор, хлор, бром; (C_1-C_6) алкила, который представляет собой метил; (C_1-C_6) алкокси, который представляет собой метокси, этокси, изопропокси; (C_1-C_6) галогеналкила, который представляет собой трифторметил; и (C_1-C_6) галогеналкокси, который представляет собой трифторметокси;

C отсутствует или выбран из $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или представляет собой одну из следующих групп: C_1 , C_2 , C_4 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} , где R_7 в каждом случае независимо представляет собой H или выбран из (C_1-C_8) алкила, который представляет собой метил, этил; и фенил (C_1-C_6) алкила, который представляет собой бензил;

D отсутствует или выбран из фенилена, который представляет собой парафенилен или метафенилен; (C_3-C_8) циклоалкилена, который представляет собой циклогександиил; (C_3-C_6) гетероциклоалкилена, который представляет собой пиперидиндиил, пирролидиндиил или азетидиндиил;

n в любом случае независимо означает 0 или целое число от 1 до 3;

m в любом случае независимо означает целое число от 1 до 3;

E отсутствует или выбран из $-\text{O}-$, $-\text{NR}_7-$, который представляет собой $-\text{NH}-$; $-\text{NR}_7-\text{C}(\text{O})-$, который представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_7-$, который представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, который представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$; и $-\text{NR}_7-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, который представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$;

G представляет собой фенилен, который представляет собой метафенилен или парафенилен;

R_1 выбран из тиофенила, циклогексила, цикlopentила и фенила, возможно замещенных одной группой, независимо выбранной из фтора, метила, этила и метокси;

s означает 0, 1 или 2;

R_2 представляет собой азотсодержащую группу, которая может быть выбрана из

группы (а), которая представляет собой $-\text{NR}_3\text{R}_4$, где R_3 и R_4 представляют собой метил; и

группы (б) формул J1-J4 или J5, где R_5 представляет собой метил или бензил,

и его фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п.1, которое выбрано из списка, состоящего из

(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-фенилацетата;

(1-бензилпиперидин-4-ил)метил-2-гидрокси-2-(3-((5-((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-ил)этил)амино)пентил)окси)фенил)-2-(паратоллил)ацетата;

[illegible]

1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил)фенил)уреидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетата;

1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил)-3-метоксифенил)уреидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетата;

1-бензилпиперидин-4-ил-(S)-2-гидрокси-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-гидрокси-2-(8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-5-ил)этил)амино)метил)-2-метоксифенил)уреидо)метил)бензил)окси)фенил)-2-фенилацетата,

и его фармацевтически приемлемые соль и сольват.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью антагониста мускариновых рецепторов и агониста бета-2 адренергических рецепторов, содержащая соединение формулы I по любому из пп.1-5 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, вводимая путем ингаляции, таким как ингалируемые порошки, содержащие пропеллент дозирующие аэрозоли или не содержащие пропеллент ингалируемые препараты.

8. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-5 в предупреждении и/или лечении бронхообструктивных или воспалительных заболеваний.

9. Применение по п.8, где заболевание представляет собой астму, или хронический бронхит, или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

10. Комбинация, обладающая активностью антагониста мускариновых рецепторов и агониста бета-2 адренергических рецепторов, содержащая соединение формулы I по любому из пп.1-5 и один или более активных ингредиентов, выбранных из классов, состоящих из кортикостероидов, ингибиторов P38 MAP-киназы (митоген-активируемая протеинкиназа), ингибиторов IKK2 (ингибитор нуклеарный фактор κ B-киназы), ингибиторов HNE (нейтрофильная эластаза), ингибиторов PDE4 (фосфодиэстераза 4), модуляторов лейкотриенов, NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства) и регуляторов слизи.

11. Устройство, содержащее фармацевтическую композицию по п.6, которое может представлять собой однократный или многократный сухой порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор и небулайзер тонкого тумана.

