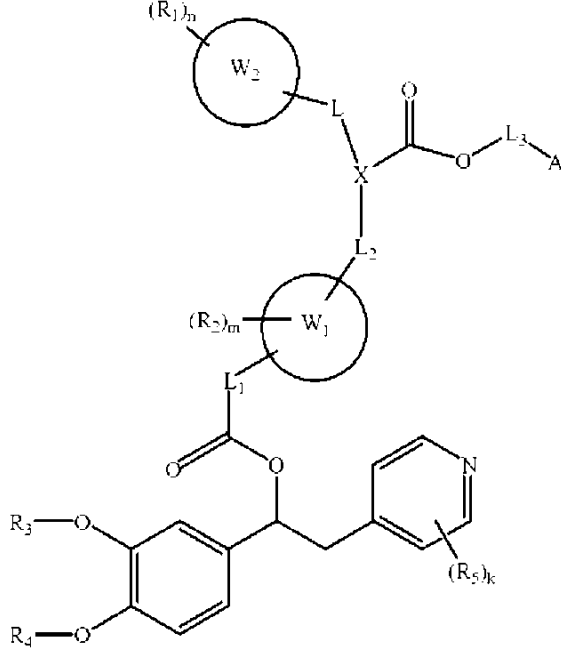


## İSTEMLER

1. Genel formül (I)'e sahip olan bir bileşik olup, özelliği:



(I)

5 burada

her R<sub>1</sub> değişkeninin hidrojen olması ya da bağımsız olarak halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CN, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ve -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>'dan oluşan gruptan seçilmesi ve burada sözü edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkilin isteğe bağlı olarak (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, hidroksi ve -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>'den seçilen bir ya da daha fazla grupla sübstitüe edilmesi ve burada (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksinin isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile sübstitüe edilmesi, burada

R<sub>6</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

R<sub>7</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

R<sub>8</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

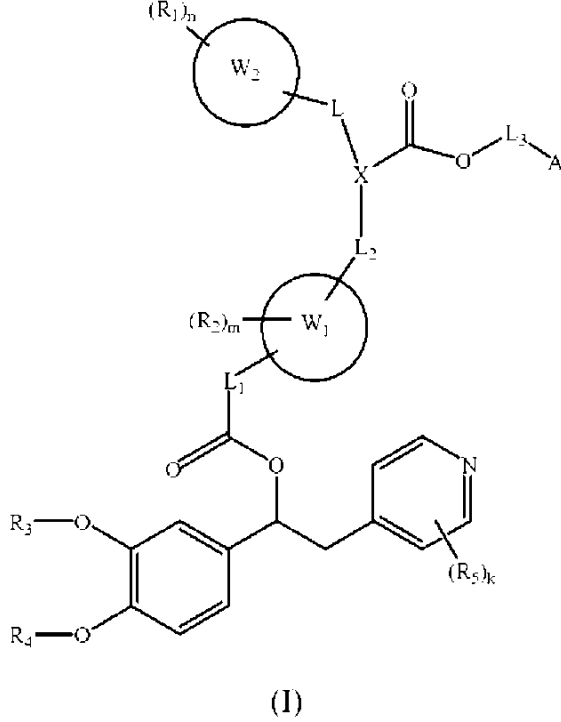
15 R<sub>9</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

n değişkeninin 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

her R<sub>2</sub> değişkeninin hidrojen olması ya da bağımsız olarak halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -CN ve -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>'ten oluşan

## İSTEMLER

1. Genel formül (I)'e sahip olan bir bileşik olup, özelliği:



5 burada

her  $R_1$  değişkeninin hidrojen olması ya da bağımsız olarak halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CN, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ve -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>'dan oluşan gruptan seçilmesi ve burada sözü edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkilin isteğe bağlı olarak (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, hidroksi ve -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>'den seçilen bir ya da daha fazla grupla sübstitüe edilmesi ve burada (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksinin isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile sübstitüe edilmesi, burada

$R_6$  değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

$R_7$  değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

$R_8$  değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

15  $R_9$  değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

$n$  değişkeninin 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

her  $R_2$  değişkeninin hidrojen olması ya da bağımsız olarak halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -CN ve -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>'ten oluşan

gruptan seçilmesi ve burada bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil ve bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksinin isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile sübstitüe edilmesi, burada

R<sub>10</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

5 R<sub>11</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

R<sub>12</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

R<sub>13</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

m değişkeninin 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

10 R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> değişkenlerinin farkı ya da aynı olması ve bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesi: isteğe bağlı olarak (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil ya da (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenil, ve (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkinilden seçilen bir ya da daha fazla sübstitüentle sübstitüe edilmiş H, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilkarbonil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil;

15 her R<sub>5</sub> değişkeninin bulunduğu her durumda bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesi: CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> ve halojen atomları;

k değişkeninin 0 olması ya da 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

W<sub>1</sub> değişkeninin iki değerlikli bir heteroarilen grubundan seçilmesi;

W<sub>2</sub> değişkeninin bir aril ve bir heteroaril ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilden seçilmesi;

L değişkeninin bir bağ ya da bir -(CH<sub>2</sub>)- grubu olması;

20 L<sub>1</sub> değişkeninin bir bağ, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>C(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub> S(O<sub>2</sub>)-[4], ve [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O<sub>2</sub>)-N(R<sub>10</sub>)-[4]'ten oluşan liste arasından seçilmesi, burada [3] ve [4] ifadelerinin sırasıyla L<sub>1</sub> grubunun karbonil grubuna ve W<sub>1</sub> halkasına tutunma noktasını temsil etmesi ve burada

25 R<sub>10</sub> değişkeninin yukarıda tanımlandığı gibi olması,

p değişkeninin 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayı olması; ve

t değişkeninin 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayı olması;

L<sub>2</sub> değişkeninin -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> -'dan seçilmesi, burada q değişkeninin 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayı olması;

gruptan seçilmesi ve burada bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil ve bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksinin isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile süstitüe edilmesi, burada

R<sub>10</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

5 R<sub>11</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

R<sub>12</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

R<sub>13</sub> değişkeninin hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil olması;

m değişkeninin 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

10 R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> değişkenlerinin farkı ya da aynı olması ve bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesi: isteğe bağlı olarak (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil ya da (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenil, ve (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkinilden seçilen bir ya da daha fazla süstitüentle süstitüe edilmiş H, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilkarbonil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil;

15 her R<sub>5</sub> değişkeninin bulunduğu her durumda bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesi: CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> ve halojen atomları;

k değişkeninin 0 olması ya da 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

W<sub>1</sub> değişkeninin iki değerlikli bir heteroarilen grubundan seçilmesi;

W<sub>2</sub> değişkeninin bir aril ve bir heteroaril ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilden seçilmesi;

L değişkeninin bir bağ ya da bir -(CH<sub>2</sub>)- grubu olması;

20 L<sub>1</sub> değişkeninin bir bağ, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>C(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub> S(O<sub>2</sub>)-[4], ve [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O<sub>2</sub>)-N(R<sub>10</sub>)-[4]'ten oluşan liste arasından seçilmesi, burada [3] ve [4] ifadelerinin sırasıyla L<sub>1</sub> grubunun karbonil grubuna ve W<sub>1</sub> halkasına tutunma noktasını temsil etmesi ve burada

25 R<sub>10</sub> değişkeninin yukarıda tanımlandığı gibi olması,

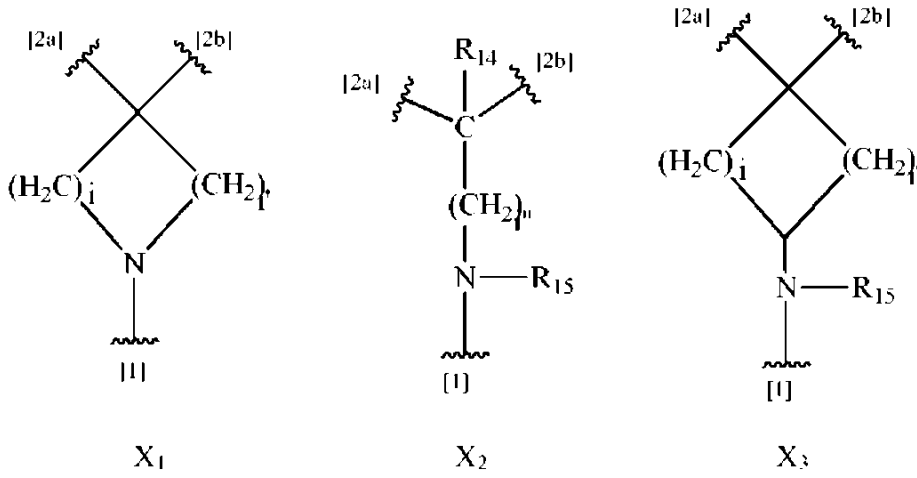
p değişkeninin 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayı olması; ve

t değişkeninin 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayı olması;

L<sub>2</sub> değişkeninin -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> -'dan seçilmesi, burada q değişkeninin 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayı olması;

$L_3$  değişkeninin bir ( $C_1-C_4$ ) alkilen olması;

X değişkeninin  $X_1$ ,  $X_2$  ve  $X_3$ 'ten seçilen bir grup olması:



- 5 burada [1], her durumda X grubunun  $L_2$ 'ye tutunma noktasını göstermesi, [2a],  $L-W_2$ 'ye tutunma noktasını ve [2b], karbonil grubu -  $CO_2A'$ 'ya tutunma noktasını göstermesi;

ve burada

- $R_{14}$  değişkeninin H, OH, ( $C_1-C_4$ ) alkil, ( $C_1-C_4$ ) alkoksi, ( $C_1-C_4$ ) haloalkil, ve -CN'den oluşan gruptan seçilmesi, burada bahsedilen ( $C_1-C_4$ ) alkilin isteğe bağlı olarak ( $C_3-C_7$ ) sikloalkil ve hidroksilden seçilen bir ya da daha fazla grupla sübstitüe edilmesi, ya da bir alternatifte,  $R_{14}$  değişkeninin ( $C_1-C_4$ ) alkil olduğu zaman,  $W_2$  değişkeni bir fenil halkası olması,  $R_1$  değişkeninin  $L'$ 'ye göre orto pozisyonundaki bir alkil olması, hem  $R_1$  hem de  $R_{14}$  değişkenlerinin en azından 1H-siklopropabenzen-1,1-diil, indan-1,1-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-1,1-diil adı verilir), in- dane-2,2-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-2,2-diil adı verilir), 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diil, ve 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,2-diil'den seçilen yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için  $W_2$  ile bağlanabilmesi;

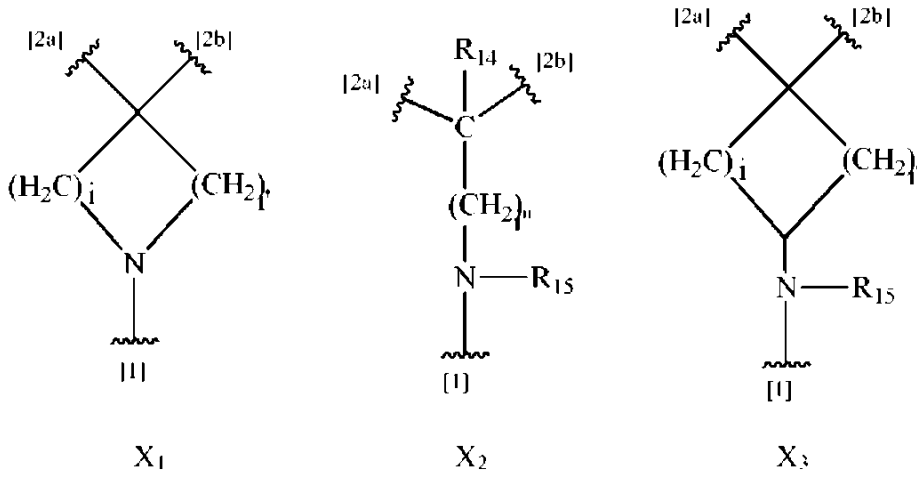
$R_{15}$  değişkeninin hidrojen, ( $C_1-C_6$ ) alkil, ( $C_3-C_7$ ) sikloalkil, ( $C_3-C_7$ ) heterosikloalkil ve benzilden seçilmesi;

- 20 burada sözü edilen ( $C_1-C_6$ ) alkilin isteğe bağlı olarak hidroksil ya da  $NR_{18}R_{19}$  ile sübstitüe edilmesi;

sözü edilen  $R_{18}$  ve  $R_{19}$  değişkenlerinin bağımsız olarak hidrojen ve ( $C_1-C_4$ ) alkilden seçilmesi, ya da tutundukları nitrojen atomu ile birlikte alındığında, isteğe bağlı olarak

$L_3$  değişkeninin bir ( $C_1-C_4$ ) alkilen olması;

X değişkeninin  $X_1$ ,  $X_2$  ve  $X_3$ 'ten seçilen bir grup olması:



- 5 burada [1], her durumda X grubunun  $L_2$ 'ye tutunma noktasını göstermesi, [2a],  $L-W_2$ 'ye tutunma noktasını ve [2b], karbonil grubu -  $CO_2A'$ 'ya tutunma noktasını göstermesi;

ve burada

- $R_{14}$  değişkeninin H, OH, ( $C_1-C_4$ ) alkil, ( $C_1-C_4$ ) alkoksi, ( $C_1-C_4$ ) haloalkil, ve -CN'den oluşan gruptan seçilmesi, burada bahsedilen ( $C_1-C_4$ ) alkilin isteğe bağlı olarak ( $C_3-C_7$ ) sikloalkil ve hidroksilden seçilen bir ya da daha fazla grupla sübstitüe edilmesi, ya da bir alternatifte,  $R_{14}$  değişkeninin ( $C_1-C_4$ ) alkil olduğu zaman,  $W_2$  değişkeni bir fenil halkası olması,  $R_1$  değişkeninin  $L'$ 'ye göre orto pozisyonundaki bir alkil olması, hem  $R_1$  hem de  $R_{14}$  değişkenlerinin en azından 1H-siklopropabenzen-1,1-diil, indan-1,1-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-1,1-diil adı verilir), in- dane-2,2-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-2,2-diil adı verilir), 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diil, ve 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,2-diil'den seçilen yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için  $W_2$  ile bağlanabilmesi;

$R_{15}$  değişkeninin hidrojen, ( $C_1-C_6$ ) alkil, ( $C_3-C_7$ ) sikloalkil, ( $C_3-C_7$ ) heterosikloalkil ve benzilden seçilmesi;

- 20 burada sözü edilen ( $C_1-C_6$ ) alkilin isteğe bağlı olarak hidroksil ya da  $NR_{18}R_{19}$  ile sübstitüe edilmesi;

sözü edilen  $R_{18}$  ve  $R_{19}$  değişkenlerinin bağımsız olarak hidrojen ve ( $C_1-C_4$ ) alkilden seçilmesi, ya da tutundukları nitrojen atomu ile birlikte alındığında, isteğe bağlı olarak

O, S ve NH'den seçilen ilave bir heteroatom içeren doymuş heterosikloalkil grubu içeren bir nitrojen oluşturmaları;

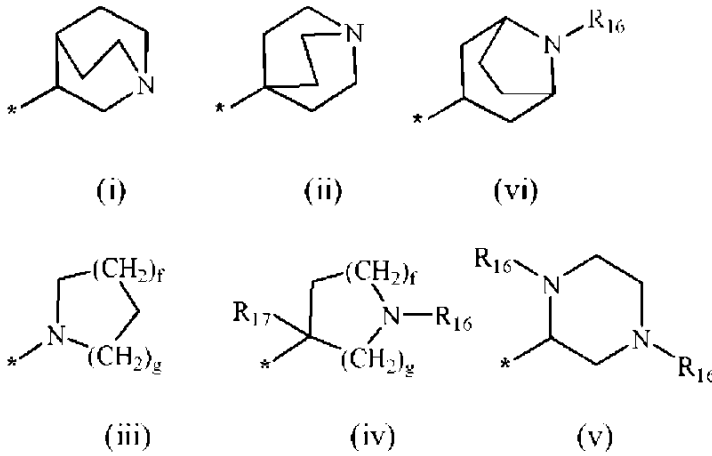
ve burada

i değişkeninin 1 ya da 2 olması;

5 i' değişkeninin 1 ya da 2 olması;

İ" değişkeninin 0 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

A değişkeninin formül (i) ila (vi)'e sahip gruplardan seçilmesi:



10 burada R<sub>16</sub> değişkeninin görüldüğü her durumda bağımsız olarak isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi grubu ile süstitüe edilmiş (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkilden seçilmesi;

R<sub>17</sub> değişkeninin hidrojen, halojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil olması; f = 0, 1, 2 ya da 3; g = 0, 1, 2 ya da 3; ve (\*) işaretinin formül (I)'de L<sub>3</sub> grubuna tutunma noktasını göstermesi;

15 bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri,

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatları olmasıdır.

2. Aşağıdaki genel formül (I)' e sahip olan İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği:

O, S ve NH'den seçilen ilave bir heteroatom içeren doymuş heterosikloalkil grubu içeren bir nitrojen oluşturmaları;

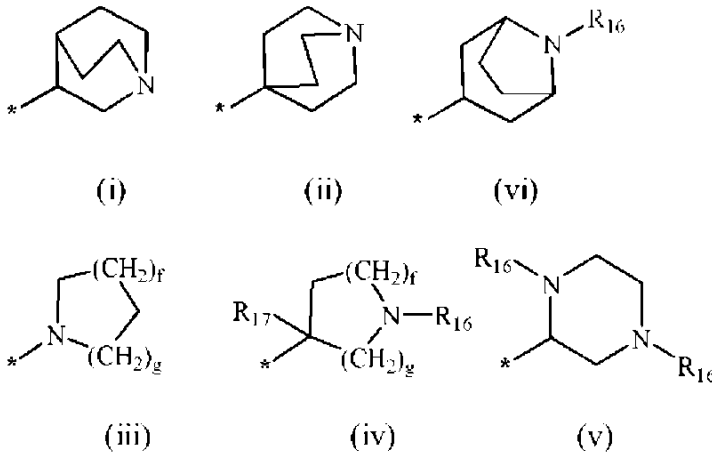
ve burada

i değişkeninin 1 ya da 2 olması;

5 i' değişkeninin 1 ya da 2 olması;

İ" değişkeninin 0 ila 3 arasında değişen bir tam sayı olması;

A değişkeninin formül (i) ila (vi)'e sahip gruplardan seçilmesi:



10 burada R<sub>16</sub> değişkeninin görüldüğü her durumda bağımsız olarak isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi grubu ile süstitüe edilmiş (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkilden seçilmesi;

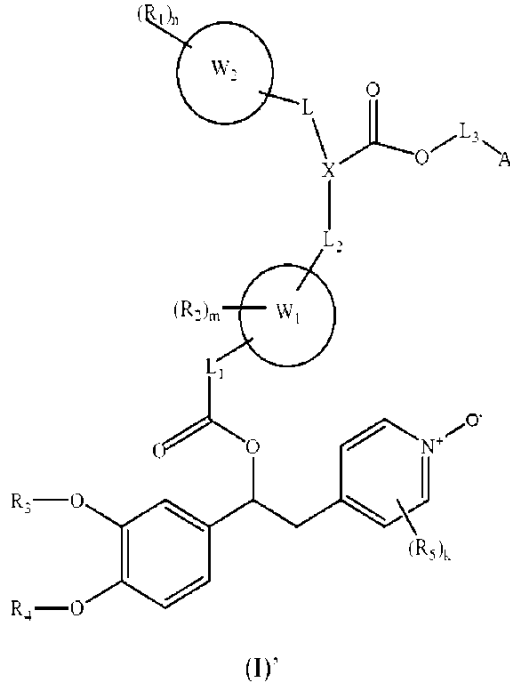
R<sub>17</sub> değişkeninin hidrojen, halojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil olması; f = 0, 1, 2 ya da 3; g = 0, 1, 2 ya da 3; ve (\*) işaretinin formül (I)'de L<sub>3</sub> grubuna tutunma noktasını göstermesi;

15 bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri,

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatları olmasıdır.

2. Aşağıdaki genel formül (I)' e sahip olan İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği:

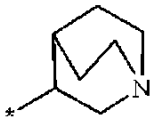




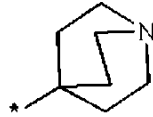
burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $A$ ,  $m$ ,  $n$ , ve  $k$  değişkenlerinin istem 1'de tanımlandığı gibi olması ve bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

5

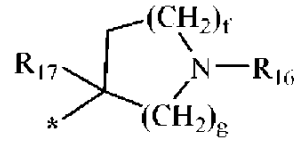
3. İstem 1 ya da 2'ye göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $A$  değişkeninin formül (i), (ii), ya da (iv)'e sahip olan bir grup ile gösterilmesi:



(i)



(ii)

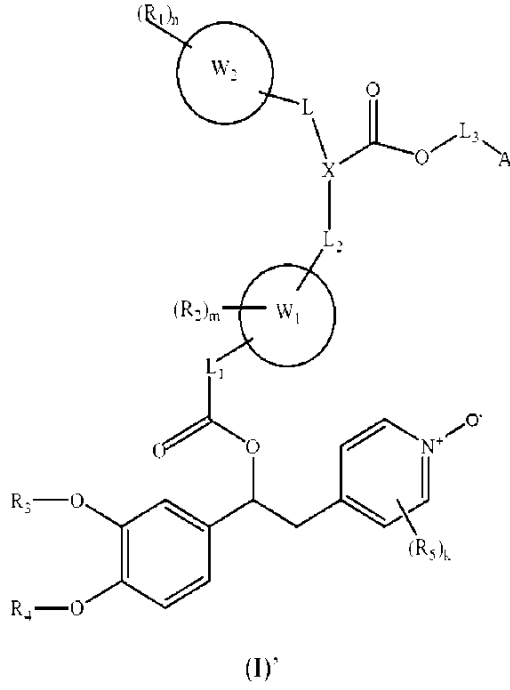


(iv)

burada  $f = 0, 1, 2, 3$ ;  $g = 0, 1, 2$ ;  $R_{17}$  değişkeninin hidrojen, metil ya da flüorine olması;  $R_{16}$  değişkeninin metil ya da etil olması ve (\*) işaretinin Formül (I)'de  $L_3$ 'e tutunma noktasını temsil etmesidir.

10

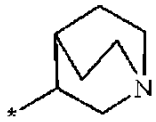
4. İstem 1'e göre genel formül (IA)'ya sahip bir bileşik olup, özelliği; burada  $X$  değişkeninin  $X_2$  grubu olması ve  $i$ ' değişkeninin 0 olması:



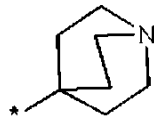
burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $A$ ,  $m$ ,  $n$ , ve  $k$  değişkenlerinin istem 1'de tanımlandığı gibi olması ve bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

5

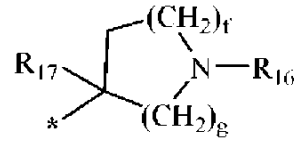
3. İstem 1 ya da 2'ye göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $A$  değişkeninin formül (i), (ii), ya da (iv)'e sahip olan bir grup ile gösterilmesi:



(i)



(ii)

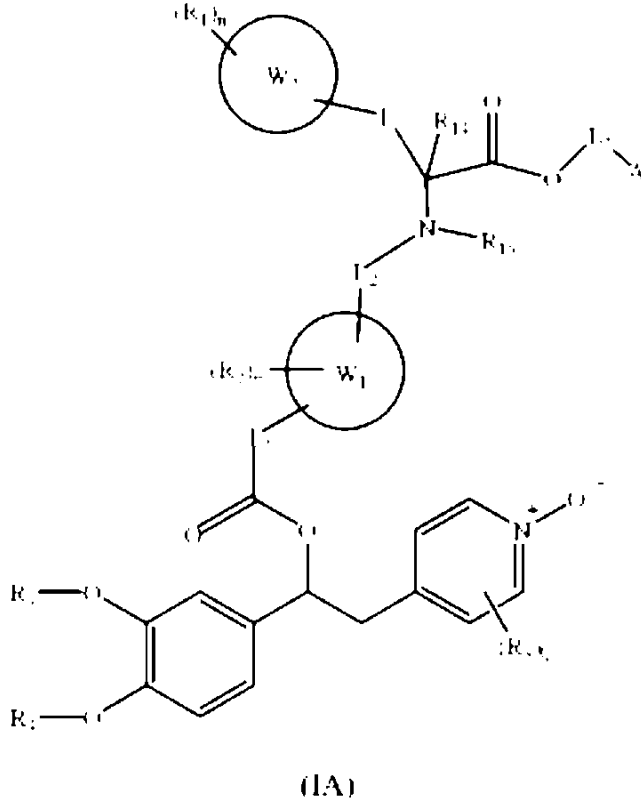


(iv)

burada  $f = 0, 1, 2, 3$ ;  $g = 0, 1, 2$ ;  $R_{17}$  değişkeninin hidrojen, metil ya da flüorine olması;  $R_{16}$  değişkeninin metil ya da etil olması ve (\*) işaretinin Formül (I)'de  $L_3$ 'e tutunma noktasını temsil etmesidir.

10

4. İstem 1'e göre genel formül (IA)'ya sahip bir bileşik olup, özelliği; burada  $X$  değişkeninin  $X_2$  grubu olması ve  $i$ ' değişkeninin 0 olması:



burada  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{14}, R_{15}, L, L_1, W_1, L_2, W_2, A, L_3, m, n,$  ve  $k$  değişkenlerinin istem 1'de tanımlandığı gibi olması ve bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

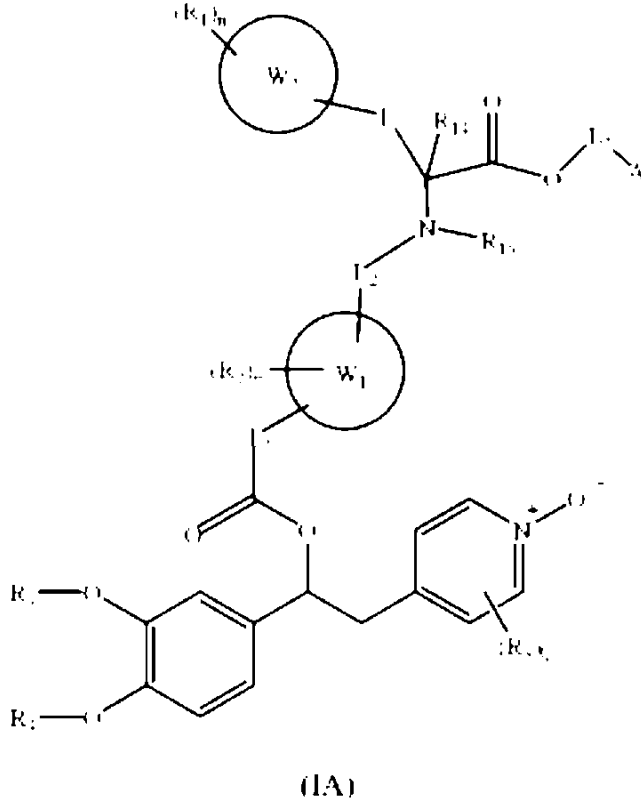
5

**5.** İstem 4'e göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $k$  değişkeninin 2 olması ve  $R_5$  değişkeninin halojen atomları olmasıdır.

**6.** İstem 5'e göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $R_5$  değişkeninin, piridin halkasının 3 ve 5 pozisyonlarındaki iki klor atomu olmasıdır.

**7.** İstem 4'e göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $R_4$  değişkeninin ( $C_1-C_6$ ) alkilden seçilmesi ve  $R_3$  değişkeninin ( $C_3-C_7$ ) sikloalkil ya da ( $C_1-C_6$ ) alkilden seçilmesi; burada sözü edilen ( $C_1-C_6$ ) alkilin isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da ( $C_3-C_7$ ) sikloalkilden seçilmesidir.

**8.** Aşağıdaki genel formül (IC)'ye sahip olan İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği:



burada  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{14}, R_{15}, L, L_1, W_1, L_2, W_2, A, L_3, m, n,$  ve  $k$  değişkenlerinin istem 1'de tanımlandığı gibi olması ve bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

5

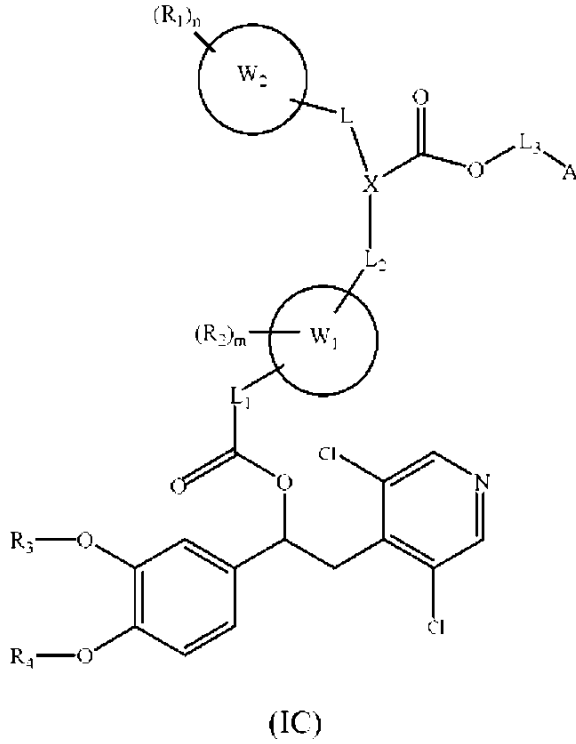
5. İstem 4'e göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $k$  değişkeninin 2 olması ve  $R_5$  değişkeninin halojen atomları olmasıdır.

6. İstem 5'e göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $R_5$  değişkeninin, piridin halkasının 3 ve 5 pozisyonlarındaki iki klor atomu olmasıdır.

7. İstem 4'e göre bir bileşik olup, özelliği; burada  $R_4$  değişkeninin ( $C_1-C_6$ ) alkilden seçilmesi ve  $R_3$  değişkeninin ( $C_3-C_7$ ) sikloalkil ya da ( $C_1-C_6$ ) alkilden seçilmesi; burada sözü edilen ( $C_1-C_6$ ) alkilin isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da ( $C_3-C_7$ ) sikloalkilden seçilmesidir.

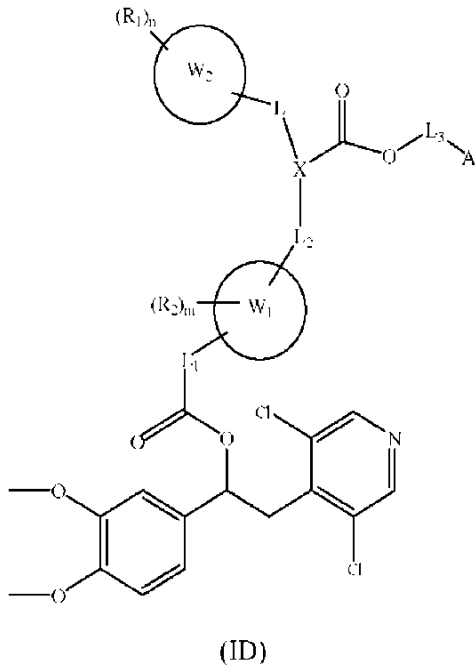
15

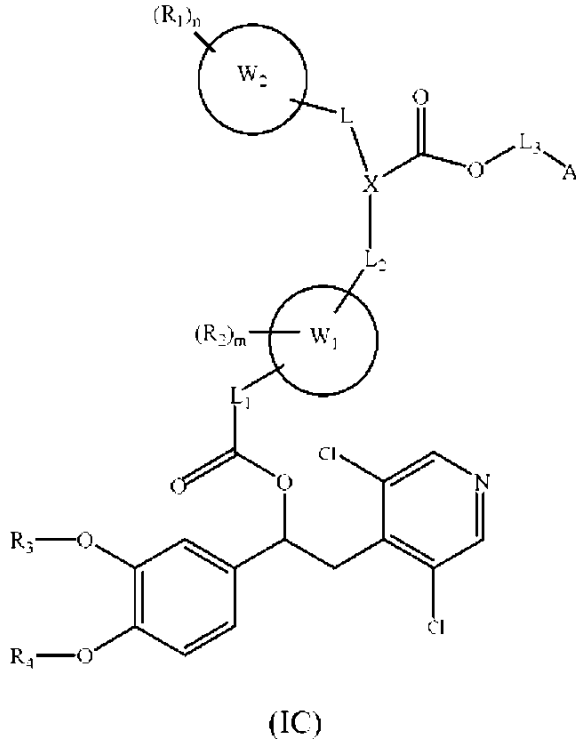
8. Aşağıdaki genel formül (IC)'ye sahip olan İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği:



burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, L, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, X, L<sub>3</sub>, m ve n değişkenlerinin formül (I)'e sahip bileşikler için istem 1'de tanımlandığı gibi olması; ve piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve 5 solvatları olmasıdır.

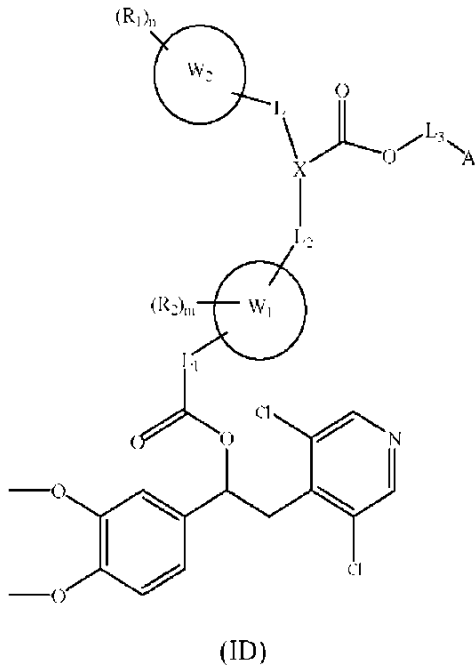
9. Aşağıdaki genel formül (ID)'ye sahip olan İstem 8'e göre bir bileşik olup, özelliği:





burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, L, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, X, L<sub>3</sub>, m ve n değişkenlerinin formül (I)'e sahip bileşikler için istem 1'de tanımlandığı gibi olması; ve piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve 5 solvatları olmasıdır.

9. Aşağıdaki genel formül (ID)'ye sahip olan İstem 8'e göre bir bileşik olup, özelliği:



burada  $R_1$ ,  $R_2$ , A, L,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ , X,  $L_3$ , m ve n değişkenlerinin yukarıda formül (I)'e sahip bileşikler, piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları için tanımlandığı gibi olmasıdır.

5 **10.** İstem 8' göre bir bileşik olup, özelliği; burada:

her  $R_1$  değişkeninin hidrojen olması ya da bağımsız olarak florin, metoksi, hidroksilden oluşan gruptan seçilmesi; her  $R_2$  değişkeninin hidrojen olması;

$R_4$  değişkeninin metil ya da diflorometil olması ve  $R_3$  değişkeninin metil, etil, pentil siklopropilmetil, ya da 2-metoksietilden seçilmesi;

10  $L_1$  değişkeninin bir bağ olması ve  $L_2$  ve  $L_3$  değişkenlerinin her ikisinin metilen olması; m değişkeninin 0 olması;

$W_1$  değişkeninin tienilen-2,5-diil ya da tienilen-2,4-diil olması;

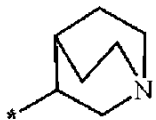
n değişkeninin 0 olması;

$W_2$  değişkeninin fenil, ya da tienil ya da sikloheksil olması;

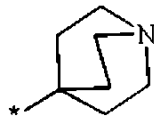
15 X değişkeninin formül  $X_1$ 'e sahip bir grup olması, burada i ve i' değişkenlerinin her ikisinin 1 ya da 2 olması; ya da X değişkeni formül  $X_2$ 'ye sahip bir grup olması, burada i" değişkeninin 0 ya da 1 olması ve  $R_{14}$  değişkeninin H, metil, hidroksil ve hidroksimetilden seçilmesi; ya da  $R_1$  ve  $R_{14}$  değişkenlerinin, yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için  $W_2$  ile bağlanmaları, söz konusu halka radikalinin indan-1,1-diil olması; ya da X değişkeninin formül  $X_3$ 'e sahip bir grup olması, burada hem i hem i' değişkenlerinin 1 olması;

$R_{15}$  değişkeninin H ya da oksetan-3-il olması;

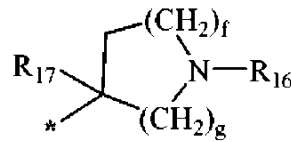
A değişkeninin formül (i), (ii) ya da (iv)'ten oluşan bir grup olması:



(i)



(ii)



(iv)

25 burada  $f = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $g = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $R_{17}$  değişkeninin hidrojen, floro ya da metil olması;  $R_{16}$  değişkeninin metil, etil ya da 2-metoksietil olması ve (\*) işaretinin  $L_3$ 'e

burada  $R_1$ ,  $R_2$ , A, L,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ , X,  $L_3$ , m ve n değişkenlerinin yukarıda formül (I)'e sahip bileşikler, piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları için tanımlandığı gibi olmasıdır.

5 **10.** İstem 8' göre bir bileşik olup, özelliği; burada:

her  $R_1$  değişkeninin hidrojen olması ya da bağımsız olarak florin, metoksi, hidroksilden oluşan gruptan seçilmesi; her  $R_2$  değişkeninin hidrojen olması;

$R_4$  değişkeninin metil ya da diflorometil olması ve  $R_3$  değişkeninin metil, etil, pentil siklopropilmetil, ya da 2-metoksietilden seçilmesi;

10  $L_1$  değişkeninin bir bağ olması ve  $L_2$  ve  $L_3$  değişkenlerinin her ikisinin metilen olması; m değişkeninin 0 olması;

$W_1$  değişkeninin tienilen-2,5-diil ya da tienilen-2,4-diil olması;

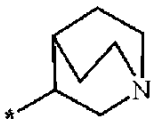
n değişkeninin 0 olması;

$W_2$  değişkeninin fenil, ya da tienil ya da sikloheksil olması;

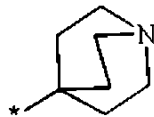
15 X değişkeninin formül  $X_1$ 'e sahip bir grup olması, burada i ve i' değişkenlerinin her ikisinin 1 ya da 2 olması; ya da X değişkeni formül  $X_2$ 'ye sahip bir grup olması, burada i" değişkeninin 0 ya da 1 olması ve  $R_{14}$  değişkeninin H, metil, hidroksil ve hidroksimetilden seçilmesi; ya da  $R_1$  ve  $R_{14}$  değişkenlerinin, yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için  $W_2$  ile bağlanmaları, söz konusu halka radikalinin indan-1,1-diil olması; ya da X değişkeninin formül  $X_3$ 'e sahip bir grup olması, burada hem i hem i' değişkenlerinin 1 olması;

$R_{15}$  değişkeninin H ya da oksetan-3-il olması;

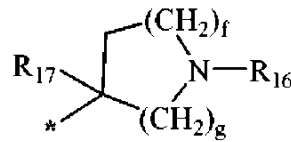
A değişkeninin formül (i), (ii) ya da (iv)'ten oluşan bir grup olması:



(i)



(ii)



(iv)

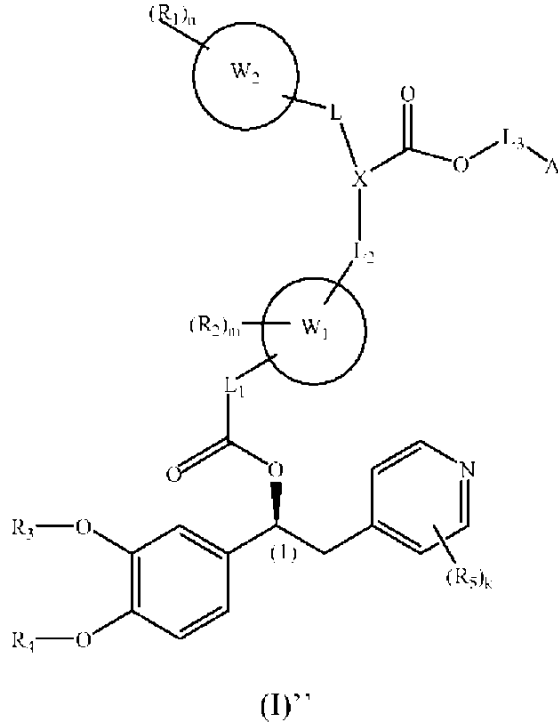
25 burada  $f = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $g = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $R_{17}$  değişkeninin hidrojen, floro ya da metil olması;  $R_{16}$  değişkeninin metil, etil ya da 2-metoksietil olması ve (\*) işaretinin  $L_3$ 'e



tutunma noktasını temsil etmesi;

bunların piridin halkası üzerindeki N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

- 5 **11.** İstem 1 ya da 2'den birine göre formül (I)' ile gösterilen bir bileşik olup, özelliği; burada karbonun (1) mutlak konfigürasyonunun aşağıda gösterildiği gibi olması:



burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, X, L<sub>3</sub>, A, m, n, ve k değişkenlerinin istem 1'de tanımlandığı gibi olması ve bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

10

**12.** İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; aşağıdakilerden oluşan listeden seçilmesi:

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-hidroksi-3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-(2-tienil)propil] amino] metil] -tiyofen-2-karboksilat

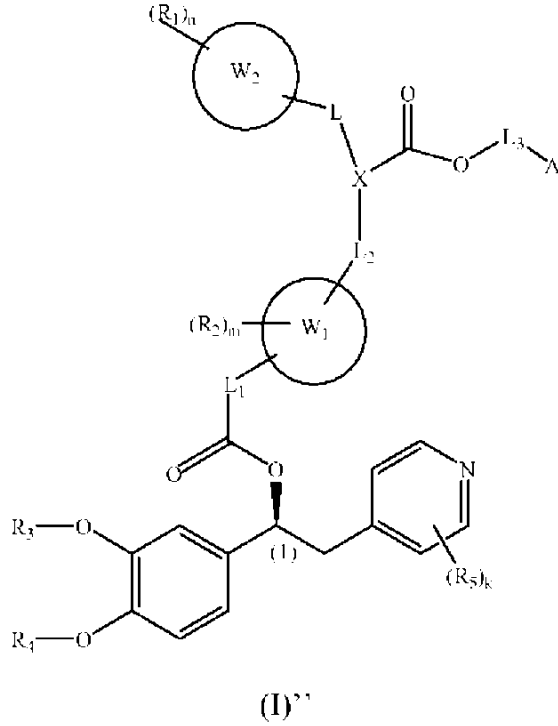
15

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

tutunma noktasını temsil etmesi;

bunların piridin halkası üzerindeki N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

- 5 **11.** İstem 1 ya da 2'den birine göre formül (I)' ile gösterilen bir bileşik olup, özelliği; burada karbonun (1) mutlak konfigürasyonunun aşağıda gösterildiği gibi olması:



- 10 burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, X, L<sub>3</sub>, A, m, n, ve k değişkenlerinin istem 1'de tanımlandığı gibi olması ve bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olmasıdır.

**12.** İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; aşağıdakilerden oluşan listeden seçilmesi:

- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-hidroksi-3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-(2-tienil)propil] amino] metil] -tiyofen-2-karboksilat

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30
- CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-fenil-propil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[[[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30
- CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-fenil-propil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
 epimerik karışımı 2  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C2=CN(C=CC2)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 5-[[[2-[[[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2- [(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metilazetidid-3-il)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2- [(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metilazetidid-3-il)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-2-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]-(oksetan-3-il)amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-2-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]-(oksetan-3-il)amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-



isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

10 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

15 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

20 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

10 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

15 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

20 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1

5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 2

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
10 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
15 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
20 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
25 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
30 tekli diastereoizomeri 2

diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1

5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 2

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
10 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
15 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
20 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
25 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
30 tekli diastereoizomeri 2

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)
- 15 [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)
- 15 [2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-

- 1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-etil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli



diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

diastereoizomeri 2

- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi] etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 10 diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 2

- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1 -(2-florofenil)-2- [(1 -metil-4-piperidil)metoksi] - 2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 25 diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidil-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidil-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 30

diastereoizomeri 2

diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

diastereoizomeri 2

- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi] etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 10 diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

diastereoizomeri 2

- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1 -(2-florofenil)-2- [(1 -metil-4-piperidil)metoksi] - 2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 25 diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidil-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidil-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 30

diastereoizomeri 2

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[[1-metil-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[[1-metil-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-

- [(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[1R,5S]-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]

- [(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2- [(1 -metil-4-piperidil)metoksi] - 2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(1R,5S)-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]octan-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]

- amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-
- 10 karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-
- 15 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2;
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-
- 25 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-
- 30 metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;

5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;

10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;

15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;

[2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2;

20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;

25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1

30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;



[2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımının (2) diastereoizomeri (1);

5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;

15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatları.

20 **13.** Farmasötik bir kompozisyon olup, özelliği; istem 1 ile 12'nin herhangi birinde tanımlandığı gibi bir bileşiği, bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile karışım halinde içermesidir.

**14.** İstem 13'e göre bir farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayrıca en az bir başka aktif bileşen içermesidir.

25

**15.** İstem 1 ile 12'nin herhangi birisine göre bir bileşik olup, özelliği; bir ilaç olarak kullanım için olmasıdır.

30 **16.** İstem 1 ile 12'nin herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; havayolu obstrüksiyonu ile karakterize edilen bir respiratuar sistem hastalığının önlenmesi

[2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımının (2) diastereoizomeri (1);

5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;

15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatları.

20 **13.** Farmasötik bir kompozisyon olup, özelliği; istem 1 ile 12'nin herhangi birinde tanımlandığı gibi bir bileşiği, bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile karışım halinde içermesidir.

**14.** İstem 13'e göre bir farmasötik kompozisyon olup, özelliği; ayrıca en az bir başka aktif bileşen içermesidir.

25

**15.** İstem 1 ile 12'nin herhangi birisine göre bir bileşik olup, özelliği; bir ilaç olarak kullanım için olmasıdır.

30 **16.** İstem 1 ile 12'nin herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; havayolu obstrüksiyonu ile karakterize edilen bir respiratuar sistem hastalığının önlenmesi

ve/veya tedavisinde kullanım için olmasıdır.

**17.** İstem 16'da tanımlandığı gibi kullanım için bir bileşik olup, özelliği; burada respiratuvar sistemdeki hastalığın astım ve KOAH'tan seçilmesidir.

5

10

15

20

25

ve/veya tedavisinde kullanım için olmasıdır.

**17.** İstem 16'da tanımlandığı gibi kullanım için bir bileşik olup, özelliği; burada respiratuvar sistemdeki hastalığın astım ve KOAH'tan seçilmesidir.

5

10

15

20

25

## TARİFNAME

### AMİNOESTER TÜREVLERİ

#### BULUŞUN ALANI

Mevcut buluş, hem fosfodiesteraz 4 (PDE4) enzim inhibitörleri hem de muskarinik M3 reseptör antagonistleri olan yeni bileşiklerle ilgilidir. Daha belirli bir biçimde, bu buluş, aşağıda tarif edildiği gibi formül (I)'e sahip olan bileşikler, bu bileşiklerin hazırlama metotları, bunları içeren kompozisyonlar bunların terapötik kullanımı ile ilgilidir.

#### BULUŞUN ARKA PLANI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) progresif, tamamen tersinir olmayan, zararlı partiküllere ve gazlara karşı anormal bir akciğer inflamatuvar yanıtı ile ilişkilendirilen nefes yolu kısıtlaması ile karakterize olan bir respiratuvar bozukluktur.

Bu nedenle, bronşiyal relaksasyon ve inflamatuvar yanıt supresyonu dispne, hırıltı, göğüs darlığı, öksürük ve mukus salgısı gibi semptomları iyileştirebilen, sağlık durumunu düzeltebilen ve şiddetlenmeleri azaltabilen mekanistik bir KOAH tedavisi yaklaşımını temsil etmektedir.

Bu günlerde, KOAH için ilaç terapisi seçenekleri 2 genel sınıfa ayrılmaktadır: bronkodilatörler ( $\beta$ 2-adrenoseptör agonistleri, antimuskarinik ajanlar ve metilksantinler) ve antiinflamatuvar ajanlar (glukokortikosteroidler ve selektif fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri).

Bronkodilatör ilaçlar, semptomların rahatlaması için tedavinin şu andaki ana dayanak noktasıdır.

Antikolinergik bronkodilatörler gibi muskarinik M3 antagonistlerinin efikasitesi, KOAH hastalarında daralan nefes yolunun temel tersinir bileşeninin, bazı patolojik koşullarda bronşiyal postgangliyonik vagal eferent tarafından nefes yolu düz kasına salınan asetilkolin (ACh) artışı olmasına dayanmaktadır. Bu nedenle, muskarinik reseptörlerde ACh'nin etkisini antagonize eden bileşikler, bronkokonstriksiyonu etkisizleştirilebilir ve dolayısıyla bu hastalarda akciğer fonksiyonunu iyileştirebilir.

Muskarinik antagonistler, muskarinik reseptörlerde ACh'nin etkilerini bloke eder.

Şu anda, bilinen beş muskarinik reseptör alt tipi bulunmaktadır (M1 - M5); insan nefes yolu düz kası M1, M2 ve M3 reseptörlerini içermektedir. M1 reseptörleri parasempatik

## TARİFNAME

### AMİNOESTER TÜREVLERİ

#### BULUŞUN ALANI

Mevcut buluş, hem fosfodiesteraz 4 (PDE4) enzim inhibitörleri hem de muskarinik M3 reseptör antagonistleri olan yeni bileşiklerle ilgilidir. Daha belirli bir biçimde, bu buluş, aşağıda tarif edildiği gibi formül (I)'e sahip olan bileşikler, bu bileşiklerin hazırlama metotları, bunları içeren kompozisyonlar bunların terapötik kullanımı ile ilgilidir.

#### BULUŞUN ARKA PLANI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) progresif, tamamen tersinir olmayan, zararlı partiküllere ve gazlara karşı anormal bir akciğer inflamatuvar yanıtı ile ilişkilendirilen nefes yolu kısıtlaması ile karakterize olan bir respiratuvar bozukluktur.

Bu nedenle, bronşiyal relaksasyon ve inflamatuvar yanıt supresyonu dispne, hırıltı, göğüs darlığı, öksürük ve mukus salgısı gibi semptomları iyileştirebilen, sağlık durumunu düzeltebilen ve şiddetlenmeleri azaltabilen mekanistik bir KOAH tedavisi yaklaşımını temsil etmektedir.

Bu günlerde, KOAH için ilaç terapisi seçenekleri 2 genel sınıfa ayrılmaktadır: bronkodilatörler ( $\beta$ 2-adrenoseptör agonistleri, antimuskarinik ajanlar ve metilksantinler) ve antiinflamatuvar ajanlar (glukokortikosteroidler ve selektif fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri).

Bronkodilatör ilaçlar, semptomların rahatlaması için tedavinin şu andaki ana dayanak noktasıdır.

Antikolinergik bronkodilatörler gibi muskarinik M3 antagonistlerinin efikasitesi, KOAH hastalarında daralan nefes yolunun temel tersinir bileşeninin, bazı patolojik koşullarda bronşiyal postgangliyonik vagal eferent tarafından nefes yolu düz kasına salınan asetilkolin (ACh) artışı olmasına dayanmaktadır. Bu nedenle, muskarinik reseptörlerde ACh'nin etkisini antagonize eden bileşikler, bronkokonstriksiyonu etkisizleştirilebilir ve dolayısıyla bu hastalarda akciğer fonksiyonunu iyileştirebilir.

Muskarinik antagonistler, muskarinik reseptörlerde ACh'nin etkilerini bloke eder.

Şu anda, bilinen beş muskarinik reseptör alt tipi bulunmaktadır (M1 - M5); insan nefes yolu düz kası M1, M2 ve M3 reseptörlerini içermektedir. M1 reseptörleri parasempatik

ganglia içerisinde nörotransmisyonu kolaylaştırır ve insan nefes yollarında submukozal bezler üzerinde zayıf bir biçimde eksprese edilir. M2 reseptörleri düz-kas lifleri üzerinde yer alır. Bazı çalışmalar, M2'nin, beta agonistleri gibi bileşikler tarafından adenilil siklaz aktivasyonunun neden olduğu nefes yolu düz kas relaksasyonunun inhibisyonuna aracılık etmede küçük bir rolü olduğu ileri sürmüştür. Ek olarak, nefes yolu düz kası ve mukus üreten hücrelere yönelik postgangliyonik parasempatik sinirler üzerinde presinaptik M2 reseptörleri bulunmuştur.

Bu presinaptik M2 otoreseptörleri, stimüle edildiği zaman ACh salımını daha fazla inhibe eden negatif bir geri besleme mekanizması sağlamaktadır. Postsinaptik M3 reseptörlerinin, solunum sisteminde hem düz kasın kasılmasına hem de mukus salgılanmasına aracılık ettiği ve bu durumun KOAH'ın semptomatik rahatlaması için bunları temel bir hedef haline getirdiği bilinmektedir. Sonuç olarak, nefes yollarında, muskarinik antagonistlerin başlıca etkileri bronkodilasyon ve parasempatik sinir sisteminde ACh-indüklü etkilerin blokajı vasıtasıyla mukus salgısındaki azalmadır.

Muskarinik reseptörlerin dağılımı dikkate alındığında, solunum sisteminin dışındaki muskarinik reseptörlere bağlanan sistemik olarak mevcut ajanlar taşikardi, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve konstipasyon gibi istenmeyen yan etkiler üretme potansiyeline sahiptir. Ağız kuruluğu M1 ve M3 reseptörlerinin sistemik blokajı sonucunda antimuskarinik antagonistlerin kullanımı ile ilişkilendirilen en yaygın sistemik antikolinergik yan etki olmakla birlikte, potansiyel olarak en ciddi sistemik etki, kardiyak M2 reseptörlerinin blokajından kaynaklanan taşikardidir.

KOAH tedavisi için onaylanan nefesle alınan antikolinergik antimuskarinik ilaçlar ipratropium bromür (Atrovent®), oksitropium bromür (Oxivent®) ve tiotropium bromürü (Spiriva®) kapsamaktadır. Hem ipratropium hem de oksitropium kısa süreli etki eden ajanlardır. Bunun aksine, tiotropium bromür, şu anda KOAH için satılan, kuru bir toz olarak günde bir kez uygulama için uygun olduğu ortaya konulan tek uzun etkili antimuskarinik ajandır (LAMA). KOAH tedavisi için aklidinyum bromür ve glikopirrolat bromür gibi daha yeni çeşitli başka LAMA'lar tescil edilmiştir veya umeklidinyum gibi şu anda faz III geliştirme evresindedir.

Bronkodilatörler semptomları iyileştirmek için çok etkili olmasına karşın, altta yatan kronik inflamasyonu ya da hava yolu yapısındaki değişimleri hedeflememektedir.

Antiinflamatuvar ajanlar gibi glukokortikosteroidlerle standart tedavi, kısıtlı efikasite

ganglia içerisinde nörotransmisyonu kolaylaştırır ve insan nefes yollarında submukozal bezler üzerinde zayıf bir biçimde eksprese edilir. M2 reseptörleri düz-kas lifleri üzerinde yer alır. Bazı çalışmalar, M2'nin, beta agonistleri gibi bileşikler tarafından adenilil siklaz aktivasyonunun neden olduğu nefes yolu düz kas relaksasyonunun inhibisyonuna aracılık etmede küçük bir rolü olduğu ileri sürmüştür. Ek olarak, nefes yolu düz kası ve mukus üreten hücrelere yönelik postgangliyonik parasempatik sinirler üzerinde presinaptik M2 reseptörleri bulunmuştur.

Bu presinaptik M2 otoreseptörleri, stimüle edildiği zaman ACh salımını daha fazla inhibe eden negatif bir geri besleme mekanizması sağlamaktadır. Postsinaptik M3 reseptörlerinin, solunum sisteminde hem düz kasın kasılmasına hem de mukus salgılanmasına aracılık ettiği ve bu durumun KOAH'ın semptomatik rahatlaması için bunları temel bir hedef haline getirdiği bilinmektedir. Sonuç olarak, nefes yollarında, muskarinik antagonistlerin başlıca etkileri bronkodilasyon ve parasempatik sinir sisteminde ACh-indüklü etkilerin blokajı vasıtasıyla mukus salgısındaki azalmadır.

Muskarinik reseptörlerin dağılımı dikkate alındığında, solunum sisteminin dışındaki muskarinik reseptörlere bağlanan sistemik olarak mevcut ajanlar taşikardi, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve konstipasyon gibi istenmeyen yan etkiler üretme potansiyeline sahiptir. Ağız kuruluğu M1 ve M3 reseptörlerinin sistemik blokajı sonucunda antimuskarinik antagonistlerin kullanımı ile ilişkilendirilen en yaygın sistemik antikolinergik yan etki olmakla birlikte, potansiyel olarak en ciddi sistemik etki, kardiyak M2 reseptörlerinin blokajından kaynaklanan taşikardidir.

KOAH tedavisi için onaylanan nefesle alınan antikolinergik antimuskarinik ilaçlar ipratropium bromür (Atrovent®), oksitropium bromür (Oxivent®) ve tiotropium bromürü (Spiriva®) kapsamaktadır. Hem ipratropium hem de oksitropium kısa süreli etki eden ajanlardır. Bunun aksine, tiotropium bromür, şu anda KOAH için satılan, kuru bir toz olarak günde bir kez uygulama için uygun olduğu ortaya konulan tek uzun etkili antimuskarinik ajandır (LAMA). KOAH tedavisi için aklidinyum bromür ve glikopirrolat bromür gibi daha yeni çeşitli başka LAMA'lar tescil edilmiştir veya umeklidinyum gibi şu anda faz III geliştirme evresindedir.

Bronkodilatörler semptomları iyileştirmek için çok etkili olmasına karşın, altta yatan kronik inflamasyonu ya da hava yolu yapısındaki değişimleri hedeflememektedir.

Antiinflamatuvar ajanlar gibi glukokortikosteroidlerle standart tedavi, kısıtlı efikasite



ortaya koymuştur. Bununla birlikte, şu anda geliştirilmekte olan antiinflamatuvar ajanlar arasında, PDE4 inhibitörlerinin, cAMP düzeylerini yükseltme yetenekleri vasıtasıyla çeşitli inflamatuvar hücrelerin yanıtlarını hafifletmede etkili oldukları kanıtlanmıştır.

5 PDE4, nötrofiller ve T hücrelerinde eksprese edilen hakim PDE'dir ve bu durum, PDE4 inhibitörlerinin KOAH'ta inflamasyonu kontrol altına almada etkili olacağını düşündürmektedir. İnflamatuvar hücrelerde PDE4'ün inhibisyonu, sitokinler ve reaktif oksijen türleri gibi pro-inflamatuvar araçların üretimi ve salımı gibi çeşitli spesifik yanıtları etkiler ve astım ve KOAH'ın ve aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalığı, atopik dermatit, psoriyazis ve romatoid artrit çeşitli yönlerini taklit eden hayvan  
10 modellerinde efikasite iyi belgelenmiştir.

Selektif PDE4 inhibitörü, roflumilast (Daxas®), kronik bronşit ile ilişkilendirilen ve bir şiddetlenme öyküsü olan KOAH tedavisi için onaylı bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Roflumilast, farelerde sigara içirilen bir KOAH modelinde akciğer inflamasyonunu ve amfizemi inhibe eder. KOAH hastalarında, 4 hafta boyunca verilen oral roflumilast  
15 nötrofillerin sayısını (% 36) ve balgam CXCL8 konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır. Klinik denemelerde, 12 ay boyunca verilen roflumilast (günde bir kez 500 mg) KOAH hastalarında akciğer fonksiyonunu küçük bir ölçüde iyileştirmiş, fakat şiddetlenmeleri azaltmada ya da yaşam kalitesini iyileştirmede az etkiye sahip olmuştur. Daha yakın zamanlı olarak, roflumilastın, sık eksaserbasyonu ve mukus  
20 hipersekresyonu olan şiddetli hastalarda FEV<sub>1</sub>'i (yaklaşık olarak 50 ml kadar) arttırdığı ve eksaserbasyonu (yaklaşık % 15 kadar) azalttığı gösterilmiştir. Roflumilast, salmeterol ya da tiotropiuma eklendiği zaman klinik fayda sağlamaktadır ve bu nedenle şiddetli hastalığı olan hastalarda ek tedavi olarak kullanılabilir.

Bununla birlikte, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi maksimal tolere edilebilir dozu  
25 sıklıkla sınırlayan mekanizmayla ilişkili yan etkilerin meydana gelmesi şimdiye kadar PDE4 inhibitörlerinin klinik faydasına gölge düşürüyordu. Nefesle dağıtım yoluyla ve potansiyel olarak daha avantajlı bir terapötik pencereye sahip olan bileşiklerin tasarlanması yoluyla bu sorunun üstesinden gelinebilmiştir.

Bronşiyal relaksasyon ve inflamatuvar yanıt supresyonu KOAH tedavisine mekanistik  
30 bir yaklaşımı temsil ettiğinden, selektif PDE4 inhibisyonu ile muskarinik M3 antagonizminin kombinasyonu bir molekül içerisinde hem bronkodilasyon hem de antiinflamatuvar özellikleri kombine eden yeni bir ilaç sınıfına yol açabilir ve KOAH

ortaya koymuştur. Bununla birlikte, şu anda geliştirilmekte olan antiinflamatuvar ajanlar arasında, PDE4 inhibitörlerinin, cAMP düzeylerini yükseltme yetenekleri vasıtasıyla çeşitli inflamatuvar hücrelerin yanıtlarını hafifletmede etkili oldukları kanıtlanmıştır.

5 PDE4, nötrofiller ve T hücrelerinde eksprese edilen hakim PDE'dir ve bu durum, PDE4 inhibitörlerinin KOAH'ta inflamasyonu kontrol altına almada etkili olacağını düşündürmektedir. İnflamatuvar hücrelerde PDE4'ün inhibisyonu, sitokinler ve reaktif oksijen türleri gibi pro-inflamatuvar araçların üretimi ve salımı gibi çeşitli spesifik yanıtları etkiler ve astım ve KOAH'ın ve aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalığı, atopik dermatit, psoriyazis ve romatoid artrit çeşitli yönlerini taklit eden hayvan  
10 modellerinde efikasite iyi belgelenmiştir.

Selektif PDE4 inhibitörü, roflumilast (Daxas®), kronik bronşit ile ilişkilendirilen ve bir şiddetlenme öyküsü olan KOAH tedavisi için onaylı bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Roflumilast, farelerde sigara içirilen bir KOAH modelinde akciğer inflamasyonunu ve amfizemi inhibe eder. KOAH hastalarında, 4 hafta boyunca verilen oral roflumilast  
15 nötrofillerin sayısını (% 36) ve balgam CXCL8 konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır. Klinik denemelerde, 12 ay boyunca verilen roflumilast (günde bir kez 500 mg) KOAH hastalarında akciğer fonksiyonunu küçük bir ölçüde iyileştirmiş, fakat şiddetlenmeleri azaltmada ya da yaşam kalitesini iyileştirmede az etkiye sahip olmuştur. Daha yakın zamanlı olarak, roflumilastın, sık eksaserbasyonu ve mukus  
20 hipersekresyonu olan şiddetli hastalarda FEV<sub>1</sub>'i (yaklaşık olarak 50 ml kadar) arttırdığı ve eksaserbasyonu (yaklaşık % 15 kadar) azalttığı gösterilmiştir. Roflumilast, salmeterol ya da tiotropiuma eklendiği zaman klinik fayda sağlamaktadır ve bu nedenle şiddetli hastalığı olan hastalarda ek tedavi olarak kullanılabilir.

Bununla birlikte, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi maksimal tolere edilebilir dozu  
25 sıklıkla sınırlayan mekanizmayla ilişkili yan etkilerin meydana gelmesi şimdiye kadar PDE4 inhibitörlerinin klinik faydasına gölge düşürüyordu. Nefesle dağıtım yoluyla ve potansiyel olarak daha avantajlı bir terapötik pencereye sahip olan bileşiklerin tasarlanması yoluyla bu sorunun üstesinden gelinebilmiştir.

Bronşiyal relaksasyon ve inflamatuvar yanıt supresyonu KOAH tedavisine mekanistik  
30 bir yaklaşımı temsil ettiğinden, selektif PDE4 inhibisyonu ile muskarinik M3 antagonizminin kombinasyonu bir molekül içerisinde hem bronkodilasyon hem de antiinflamatuvar özellikleri kombine eden yeni bir ilaç sınıfına yol açabilir ve KOAH

yönetiminde yeni perspektifler açabilir.

WO 2014/086852, WO 2014/086849, WO 2014/086855, WO 2015/082616, WO 2015/082619 sayılı patent başvurularımı yukarıda sözü edilen ihtiyaca vurgu yapmaktadır. Mevcut buluş, buluş bileşiklerini sağlayarak yukarıda sözü edilen ihtiyaca

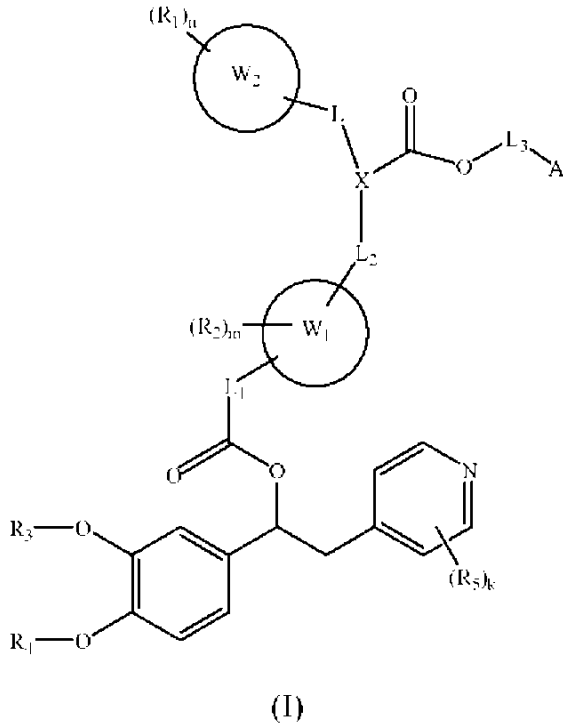
5

## BULUŞUN ÖZETİ

Bu buluş, fosfodiesteraz 4 (PDE4) enziminin inhibitörleri olarak ve muskarinik M3 reseptör antagonistleri olarak etki eden bileşiklere, bahsedilen bileşikleri hazırlama metotlarına, bunları içeren kompozisyonlara ve bunların terapötik kullanımına

10

Özellikle, bu buluş formül (I)'e sahip olan bileşiklere yöneliktir,



burada

her R<sub>1</sub> değişkeni hidrojen ya da halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CN, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ve -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>'dan oluşan gruptan seçilir ve burada sözü edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil isteğe bağlı olarak (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, hidroksi ve -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>'den seçilen bir ya da daha fazla grupla sübstitüe edilir ve burada (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile sübstitüe edilir,

15

yönetiminde yeni perspektifler açabilir.

WO 2014/086852, WO 2014/086849, WO 2014/086855, WO 2015/082616, WO 2015/082619 sayılı patent başvurularımı yukarıda sözü edilen ihtiyaca vurgu yapmaktadır. Mevcut buluş, buluş bileşiklerini sağlayarak yukarıda sözü edilen ihtiyaca

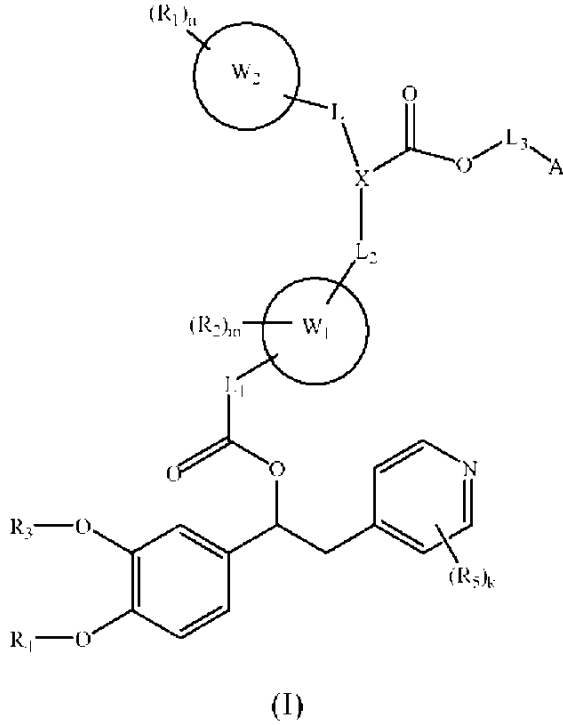
5

## BULUŞUN ÖZETİ

Bu buluş, fosfodiesteraz 4 (PDE4) enziminin inhibitörleri olarak ve muskarinik M3 reseptör antagonistleri olarak etki eden bileşiklere, bahsedilen bileşikleri hazırlama metotlarına, bunları içeren kompozisyonlara ve bunların terapötik kullanımına

10

Özellikle, bu buluş formül (I)'e sahip olan bileşiklere yöneliktir,



burada

her R<sub>1</sub> değişkeni hidrojen ya da halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CN, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ve -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>'dan oluşan gruptan seçilir ve burada sözü edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil isteğe bağlı olarak (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, hidroksi ve -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>'den seçilen bir ya da daha fazla grupla sübstitüe edilir ve burada (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile sübstitüe edilir,

15

burada,

R<sub>6</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>7</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>8</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

5 R<sub>9</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

n değişkeni 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

her R<sub>2</sub> değişkeni hidrojendir ya da bağımsız olarak halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -CN ve -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>'ten oluşan gruptan seçilir ve burada bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil ve bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi isteğe

10 bağlı olarak bir ya da daha fazla (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile süstitüe edilir, burada

R<sub>10</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>11</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>12</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>13</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

15 m değişkeni 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> değişkenleri farkı ya da aynıdır ve bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: H, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilkarbonil, isteğe bağlı olarak (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil ya da (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenil, ve (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkinilden seçilen bir ya da daha fazla süstitüentle süstitüe edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil;

20

her R<sub>5</sub> değişkeni bulunduğu her durumda bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> ve halojen atomları; k değişkeni 0 ya da 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

W<sub>1</sub> değişkeni iki değerlikli bir heteroarilen grubundan seçilir;

25 W<sub>2</sub> değişkeni bir aril ve bir heteroaril ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilden seçilir;

L değişkeninin bir bağ ya da bir -(CH<sub>2</sub>)- grubudur;

L<sub>1</sub> değişkeni: bir bağ, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>C(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>S(O<sub>2</sub>)-[4], ve [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O<sub>2</sub>)-N(R<sub>10</sub>)-[4]'ten oluşan listeden seçilir, burada [3] ve [4] sırasıyla L<sub>1</sub> grubunun

burada,

R<sub>6</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>7</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>8</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

5 R<sub>9</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

n değişkeni 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

her R<sub>2</sub> değişkeni hidrojendir ya da bağımsız olarak halojen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalkil, hidroksi, -SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -CN ve -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>'ten oluşan gruptan seçilir ve burada bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkil ve bahsedilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi isteğe

10 bağlı olarak bir ya da daha fazla (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil grubu ile süstitüe edilir, burada

R<sub>10</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>11</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>12</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

R<sub>13</sub> değişkeni hidrojen ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir;

15 m değişkeni 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> değişkenleri farkı ya da aynıdır ve bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: H, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilkarbonil, isteğe bağlı olarak (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoksi, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil ya da (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenil, ve (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkinilden seçilen bir ya da daha fazla

20 süstitüentle süstitüe edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil;

her R<sub>5</sub> değişkeni bulunduğu her durumda bağımsız olarak aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> ve halojen atomları; k değişkeni 0 ya da 1 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

W<sub>1</sub> değişkeni iki değerlikli bir heteroarilen grubundan seçilir;

25 W<sub>2</sub> değişkeni bir aril ve bir heteroaril ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilden seçilir;

L değişkeninin bir bağ ya da bir -(CH<sub>2</sub>)- grubudur;

L<sub>1</sub> değişkeni: bir bağ, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OC(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>C(O)-[4], [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>10</sub>S(O<sub>2</sub>)-[4], ve [3]-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O<sub>2</sub>)-N(R<sub>10</sub>)-[4]'ten oluşan listeden seçilir, burada [3] ve [4] sırasıyla L<sub>1</sub> grubunun

sırasıyla karbonil grubuna ve  $W_1$  halkasına tutunma noktasını gösterir ve burada

$R_{10}$  değişkeni yukarıda tanımlandığı gibidir,

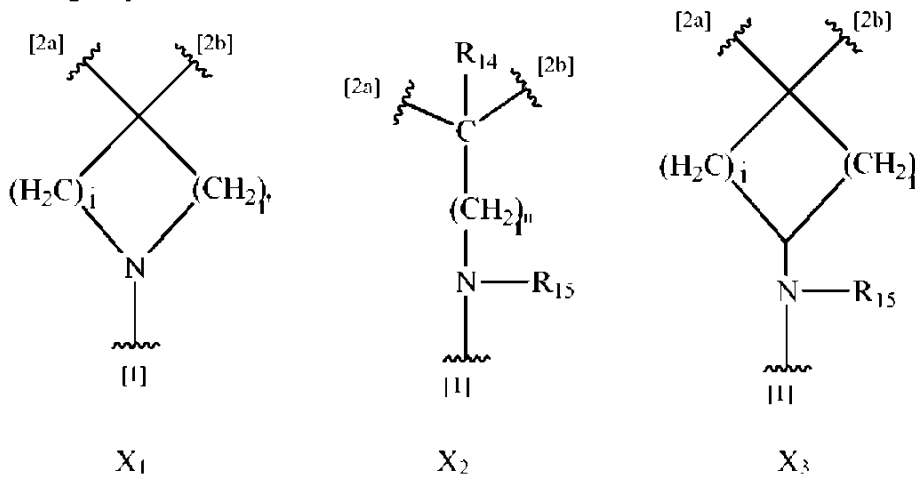
$p$  değişkeni 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayıdır; ve

$t$  değişkeni 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayıdır;

- 5  $L_2$  değişkeni  $-(CH_2)_q$  -'dan seçilir, burada  $q$  değişkeni 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayıdır;

$L_3$  değişkeni bir ( $C_1$ - $C_4$ ) alkildir;

$X$  değişkeni  $X_1$ ,  $X_2$  ve  $X_3$ 'ten seçilen bir gruptur:



- 10 burada [1], her durumda  $X$  grubunun  $L_2$ 'ye tutunma noktasını gösterir, [2a],  $L$ - $W_2$ 'ye tutunma noktasını ve [2b], karbonil grubu -  $CO_2A$ 'ya tutunma noktasını gösterir;

ve burada

$R_{14}$  değişkeni H, OH, ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil, ( $C_1$ - $C_4$ ) alkoksi, ( $C_1$ - $C_4$ ) haloalkil, ve -CN'den oluşan gruptan seçilir, burada bahsedilen ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil isteğe bağlı olarak ( $C_3$ - $C_7$ ) sikloalkil ve

- 15 hidroksilden seçilen bir ya da daha fazla grupla süstitüe edilir, ya da bir alternatifte,

$R_{14}$  değişkeni ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil olduğu zaman,  $W_2$  değişkeni bir fenil halkasıdır,  $R_1$  değişkeni  $L$ 'ye göre orto pozisyonundaki bir alkildir, hem  $R_1$  hem de  $R_{14}$  değişkenleri en azından

1H-siklo-propabenzen-1,1-diil, indan-1,1-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-1,1-diil adı verilir), indan-2,2-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-2,2-diil adı verilir),

- 20 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diil, ve 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,2-diil'den seçilen yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için  $W_2$  ile bağlanabilir;

$R_{15}$  değişkeni hidrojen, ( $C_1$ - $C_6$ ) alkil, ( $C_3$ - $C_7$ ) sikloalkil, ( $C_3$ - $C_7$ ) heterosikloalkil ve

sırasıyla karbonil grubuna ve  $W_1$  halkasına tutunma noktasını gösterir ve burada

$R_{10}$  değişkeni yukarıda tanımlandığı gibidir,

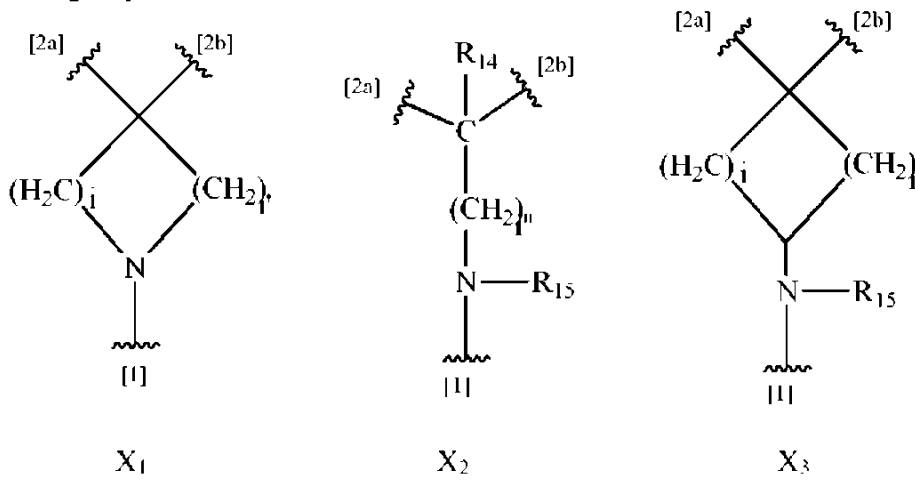
$p$  değişkeni 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayıdır; ve

$t$  değişkeni 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayıdır;

- 5  $L_2$  değişkeni  $-(CH_2)_q$  -'dan seçilir, burada  $q$  değişkeni 1 ila 4 arasında değişen bir tam sayıdır;

$L_3$  değişkeni bir ( $C_1$ - $C_4$ ) alkildir;

$X$  değişkeni  $X_1$ ,  $X_2$  ve  $X_3$ 'ten seçilen bir gruptur:



- 10 burada [1], her durumda  $X$  grubunun  $L_2$ 'ye tutunma noktasını gösterir, [2a],  $L$ - $W_2$ 'ye tutunma noktasını ve [2b], karbonil grubu -  $CO_2A$ 'ya tutunma noktasını gösterir;

ve burada

$R_{14}$  değişkeni H, OH, ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil, ( $C_1$ - $C_4$ ) alkoksi, ( $C_1$ - $C_4$ ) haloalkil, ve -CN'den oluşan gruptan seçilir, burada bahsedilen ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil isteğe bağlı olarak ( $C_3$ - $C_7$ ) sikloalkil ve

- 15 hidroksilden seçilen bir ya da daha fazla grupla süstitüe edilir, ya da bir alternatifte,

$R_{14}$  değişkeni ( $C_1$ - $C_4$ ) alkil olduğu zaman,  $W_2$  değişkeni bir fenil halkasıdır,  $R_1$  değişkeni  $L$ 'ye göre orto pozisyonundaki bir alkildir, hem  $R_1$  hem de  $R_{14}$  değişkenleri en azından

1H-siklo-propabenzen-1,1-diil, indan-1,1-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-1,1-diil adı verilir), indan-2,2-diil (aynı zamanda 2,3-dihidro-1H-inden-2,2-diil adı verilir),

- 20 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diil, ve 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,2-diil'den seçilen yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için  $W_2$  ile bağlanabilir;

$R_{15}$  değişkeni hidrojen, ( $C_1$ - $C_6$ ) alkil, ( $C_3$ - $C_7$ ) sikloalkil, ( $C_3$ - $C_7$ ) heterosikloalkil ve



benzilden seçilir;

burada sözü edilen ( $C_1-C_6$ ) alkil isteğe bağlı olarak hidroksil ya da  $NR_{18}R_{19}$  ile sübstitüe edilir; sözü edilen  $R_{18}$  ve  $R_{19}$  bağımsız olarak hidrojen ve ( $C_1-C_4$ ) alkilden seçilir, ya da tutundukları nitrojen atomu ile birlikte alındığında, isteğe bağlı olarak O, S ve NH'den seçilen ilave bir heteroatom içeren doygun heterosikloalkil grubu içeren bir nitrojen oluşturur;

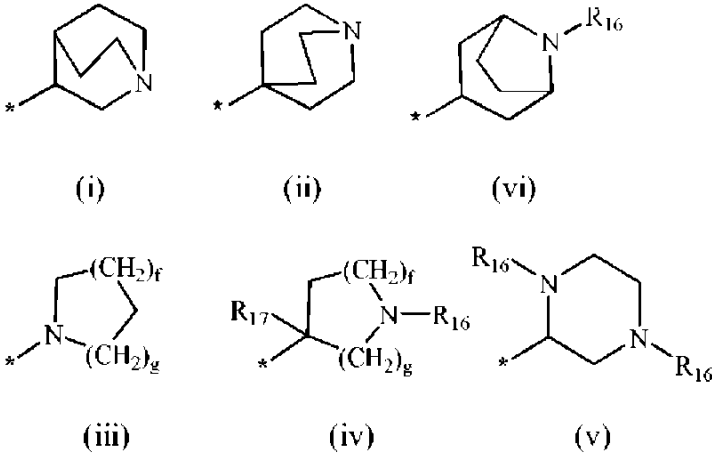
ve burada

i değişkeni 1 ya da 2'dir;

i' değişkeni 1 ya da 2'dir;

10 İ" değişkeni 0 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

A değişkeni formül (i) ila (vi)'e sahip gruplardan seçilir:



15 burada  $R_{16}$  değişkeni görüldüğü her durumda bağımsız olarak bir ya da daha fazla ( $C_1-C_4$ ) alkoksi grubu ile sübstitüe edilmiş ( $C_1-C_4$ ) alkil'den seçilir;  $R_{17}$  değişkeni hidrojen, halojen ya da ( $C_1-C_4$ ) alkildir;  $f = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $g = 0, 1, 2$  ya da  $3$ 'tür; ve (\*) işareti, formül (I)'deki  $L_3$  grubuna tutunma noktasını göstermektedir;

bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri,

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatlarıdır.

20 Bu buluş ayrıca formül (I)'e sahip bileşiklerin piridin halkası üzerindeki formül (I)' ile gösterilen uygun N-oksitleri ile ilgilidir

benzilden seçilir;

burada sözü edilen ( $C_1-C_6$ ) alkil isteğe bağlı olarak hidroksil ya da  $NR_{18}R_{19}$  ile süstitüe edilir; sözü edilen  $R_{18}$  ve  $R_{19}$  bağımsız olarak hidrojen ve ( $C_1-C_4$ ) alkilden seçilir, ya da tutundukları nitrojen atomu ile birlikte alındığında, isteğe bağlı olarak O, S ve NH'den seçilen ilave bir heteroatom içeren doygun heterosikloalkil grubu içeren bir nitrojen oluşturur;

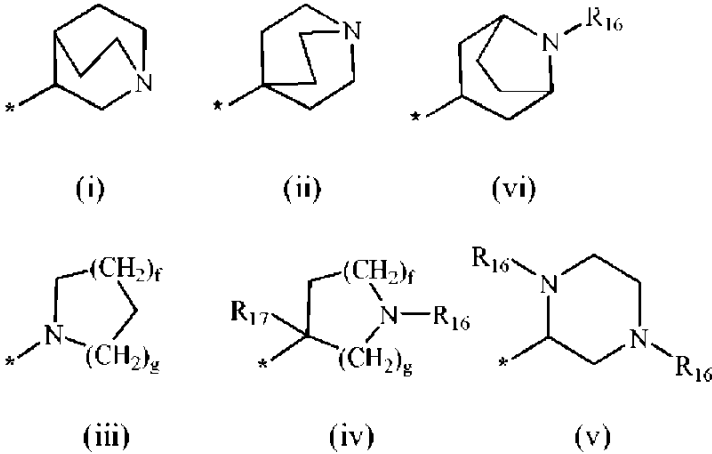
ve burada

i değişkeni 1 ya da 2'dir;

i' değişkeni 1 ya da 2'dir;

10 İ" değişkeni 0 ila 3 arasında değişen bir tam sayıdır;

A değişkeni formül (i) ila (vi)'e sahip gruplardan seçilir:

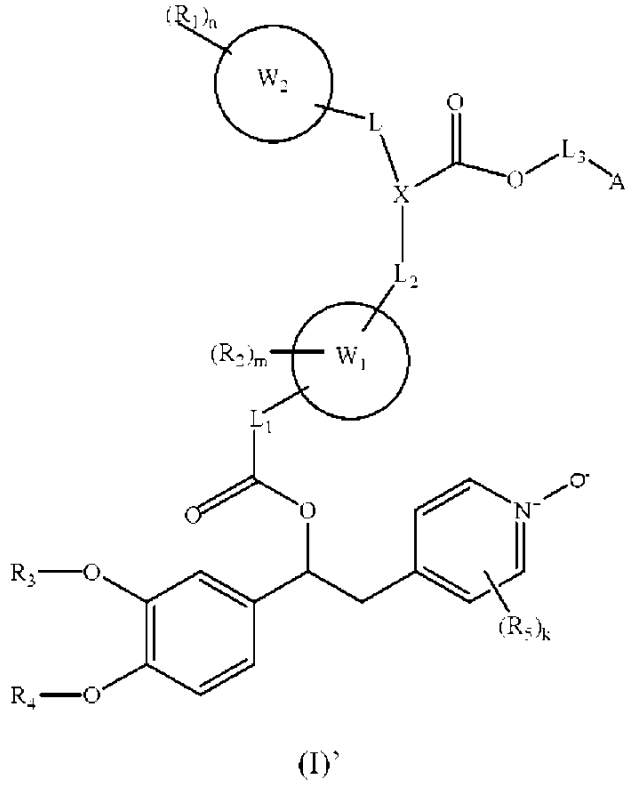


15 burada  $R_{16}$  değişkeni görüldüğü her durumda bağımsız olarak bir ya da daha fazla ( $C_1-C_4$ ) alkoksi grubu ile süstitüe edilmiş ( $C_1-C_4$ ) alkil'den seçilir;  $R_{17}$  değişkeni hidrojen, halojen ya da ( $C_1-C_4$ ) alkildir;  $f = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $g = 0, 1, 2$  ya da  $3$ 'tür; ve (\*) işareti, formül (I)'deki  $L_3$  grubuna tutunma noktasını göstermektedir;

bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri,

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatlarıdır.

20 Bu buluş ayrıca formül (I)'e sahip bileşiklerin piridin halkası üzerindeki formül (I)' ile gösterilen uygun N-oksitleri ile ilgilidir



burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $A$ ,  $m$ ,  $n$ , ve  $k$  değişkenleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

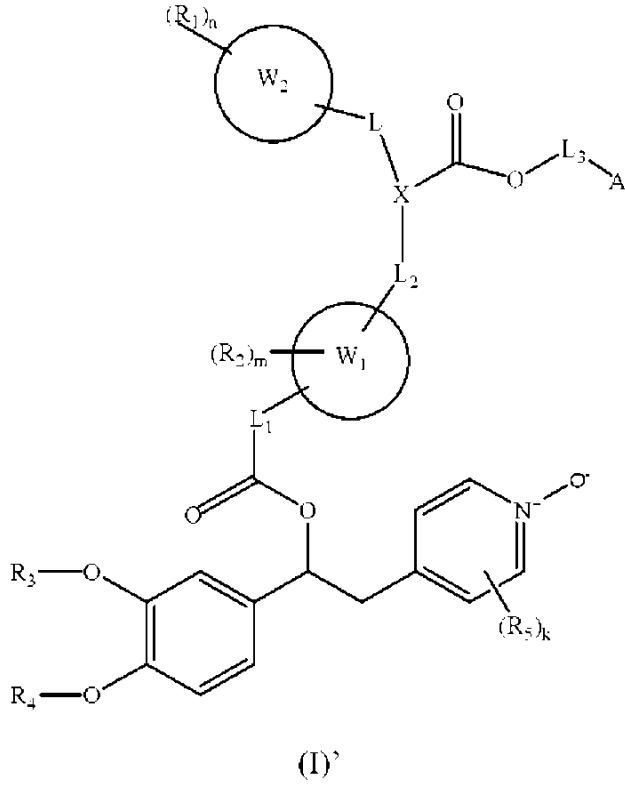
Bu buluş ayrıca formül (I)'e sahip olan bileşiklerin döterlenmiş uygun türevleri ile ilgili olup, burada en az bir hidrojen atomu uygun döteryum atomları ile süstitüe edilir.

Bu buluş aynı zamanda bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve/veya solvatlarını kapsamaktadır.

“Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar” terimi, formül (I)'e sahip olan bileşiklerin türevlerini ya da bunların piridin halkası üzerindeki uygun N-oksitlerinin türevlerini göstermekte olup, burada ana bileşik, bulunması halinde serbest asit ya da bazik grubun herhangi birinin, geleneksel olarak farmasötik olarak kabul edilebilir olması planlanan herhangi bir baz ya da asitle uygun ekleme tuzuna dönüştürülmesi yoluyla uygun şekilde modifiye edilir.

Bahsedilen tuzların uygun örnekleri amino grupları gibi bazik kalıntıların mineral ya da organik asit ekleme tuzlarını, ve aynı zamanda karboksilik gruplar gibi mineral ya da organik asit kalıntılarını kapsayabilir.

Buluş içerisindeki tuzları hazırlamak için uygun şekilde kullanılabilen inorganik bazların katyonları potasyum, sodyum, kalsiyum ya da magnezyum gibi alkali ya da toprak alkali



burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $A$ ,  $m$ ,  $n$ , ve  $k$  değişkenleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Bu buluş ayrıca formül (I)'e sahip olan bileşiklerin döterlenmiş uygun türevleri ile ilgili olup, burada en az bir hidrojen atomu uygun döteryum atomları ile süstitüe edilir.

Bu buluş aynı zamanda bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve/veya solvatlarını kapsamaktadır.

“Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar” terimi, formül (I)'e sahip olan bileşiklerin türevlerini ya da bunların piridin halkası üzerindeki uygun N-oksitlerinin türevlerini göstermekte olup, burada ana bileşik, bulunması halinde serbest asit ya da bazik grubun herhangi birinin, geleneksel olarak farmasötik olarak kabul edilebilir olması planlanan herhangi bir baz ya da asitle uygun ekleme tuzuna dönüştürülmesi yoluyla uygun şekilde modifiye edilir.

Bahsedilen tuzların uygun örnekleri amino grupları gibi bazik kalıntıların mineral ya da organik asit ekleme tuzlarını, ve aynı zamanda karboksilik gruplar gibi mineral ya da organik asit kalıntılarını kapsayabilir.

Buluş içerisindeki tuzları hazırlamak için uygun şekilde kullanılabilen inorganik bazların katyonları potasyum, sodyum, kalsiyum ya da magnezyum gibi alkali ya da toprak alkali

metallerin iyonlarını içermektedir.

Bir baz olarak işlev gören ana bileşiğin bir tuz oluşturmak için inorganik ya da organik bir asitle reaksiyona sokulması yoluyla elde edilenler örneğin hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, fosforik asit, asetik asit, metan sülfonik asit, kamfor 5 sülfonik asit, oksalik asit, maleik asit, fumarik asit, süksinik asit ve sitrik asidin tuzlarını içermektedir.

Uzman olan kimseler, içerisinde reaksiyona girdikleri veya çöktildikleri ya da kristalize edildikleri birçok organik bileşiğin solventlerle kompleksler oluşturabileceğini takdir edeceklerdir. Bu kompleksler "solvatlar" olarak bilinmektedir. Bu buluşun bileşiğinin 10 farmasötik olarak kabul edilebilir solvatları bu buluşun kapsamına dahildir.

Mevcut buluşun kapsamı içerisinde formül (I)'e sahip olan bileşiklerin ve bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatlarının polimorfları ve kristalize formları da bulunmaktadır.

Burada bundan sonra, formül I), (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) (Ie), (If), (Ig), 15 (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (I') ve (I'') bileşikleri, bunların piridin halkası üzerindeki uygun N-oksitleri, bunların enantiomerleri, diastereomerleri, bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ve bunların buluşun herhangi bir yönünde tanımlanan polimorfları ya da kristalize formları (kimyasal proseslerde tarif edilen ara bileşikler dışında) "buluş bileşikleri" olarak adlandırılmaktadır.

20 Bu buluş ayrıca buluş bileşiklerinin hazırlanması için bir prosesi içermektedir.

Mevcut buluş aynı zamanda tek başına buluş bileşikleri ya da bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıyla karışım halinde başka bir aktif bileşenle kombinasyon halinde farmasötik kompozisyonlar sağlamaktadır.

Buluşun başka bir bakış açısı, bu buluşun bir bileşiklerinin bir ilaç olarak kullanımını 25 sağlamaktadır.

Buluşun başka bir bakış açısı, bu buluşun bileşiklerinin bir ilacın üretimi için kullanımını sağlamaktadır.

Özellikle, buluş, her türlü hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bu buluşun bileşiklerinin kullanımını ifşa etmekte olup, burada muskarinik M3 reseptör antagonizmi 30 ile birlikte PDE4 aktivitesinin inhibisyonu istenmektedir.

Özellikle, buluşun bileşikler, tek başına ya da bir ya da daha fazla aktif bileşenle

metallerin iyonlarını içermektedir.

Bir baz olarak işlev gören ana bileşiğin bir tuz oluşturmak için inorganik ya da organik bir asitle reaksiyona sokulması yoluyla elde edilenler örneğin hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, fosforik asit, asetik asit, metan sülfonik asit, kamfor 5 sülfonik asit, oksalik asit, maleik asit, fumarik asit, süksinik asit ve sitrik asidin tuzlarını içermektedir.

Uzman olan kimseler, içerisinde reaksiyona girdikleri veya çöktildikleri ya da kristalize edildikleri birçok organik bileşiğin solventlerle kompleksler oluşturabileceğini takdir edeceklerdir. Bu kompleksler "solvatlar" olarak bilinmektedir. Bu buluşun bileşiğinin 10 farmasötik olarak kabul edilebilir solvatları bu buluşun kapsamına dahildir.

Mevcut buluşun kapsamı içerisinde formül (I)'e sahip olan bileşiklerin ve bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ya da solvatlarının polimorfları ve kristalize formları da bulunmaktadır.

Burada bundan sonra, formül I), (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) (Ie), (If), (Ig), 15 (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (I') ve (I'') bileşikleri, bunların piridin halkası üzerindeki uygun N-oksitleri, bunların enantiomerleri, diastereomerleri, bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ve bunların buluşun herhangi bir yönünde tanımlanan polimorfları ya da kristalize formları (kimyasal proseslerde tarif edilen ara bileşikler dışında) "buluş bileşikleri" olarak adlandırılmaktadır.

20 Bu buluş ayrıca buluş bileşiklerinin hazırlanması için bir prosesi içermektedir.

Mevcut buluş aynı zamanda tek başına buluş bileşikleri ya da bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıyla karışım halinde başka bir aktif bileşenle kombinasyon halinde farmasötik kompozisyonlar sağlamaktadır.

Buluşun başka bir bakış açısı, bu buluşun bir bileşiklerinin bir ilaç olarak kullanımını 25 sağlamaktadır.

Buluşun başka bir bakış açısı, bu buluşun bileşiklerinin bir ilacın üretimi için kullanımını sağlamaktadır.

Özellikle, buluş, her türlü hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bu buluşun bileşiklerinin kullanımını ifşa etmekte olup, burada muskarinik M3 reseptör antagonizmi 30 ile birlikte PDE4 aktivitesinin inhibisyonu istenmektedir.

Özellikle, buluşun bileşikler, tek başına ya da bir ya da daha fazla aktif bileşenle

kombine halde, astım ve KOAH gibi hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize olan respiratuar sistemdeki bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için uygulanabilir. Bir uygulamada, buluş bileşikler KOAH'ın önlenmesi ve/veya tedavisi için uygulanabilir.

5 Buluşun başka bir bakış açısında, herhangi bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bir ilacın hazırlanması için bu buluşun bileşiklerinin kullanımı sağlanmakta olup, burada muskarinik M3 reseptör antagonizmi ile birlikte PDE4 aktivitesinin inhibisyonu istenmektedir.

10 Bunun yanı sıra, buluş, muskarinik M3 reseptör antagonizmi ile birlikte bir PDE4 aktivitesinin inhibisyonunun istendiği, herhangi bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bir metot ifşa etmekte olup, bahsedilen metot böyle bir tedaviye ihtiyaç duyan bir hastaya bu buluşun bir bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içermektedir.

Önleme ile burada, sözü edilen bir hastalığın şiddetlenmesinin önlenmesi kastedilmektedir.

15 Buluşun başka bir yönü, sırasıyla bir tekli veya çok dozlu kuru toz inhaler, basınçlı ölçekli dozlu bir inhaler ya da bir nebulizör ve özellikle bir yumuşak buhar nebulizöründen seçilebilen, buluşun bir bileşiğinin bir farmasötik kompozisyonunu içeren uygun bir inhalasyon cihazı sağlamaktadır.

20 Bu buluşun başka bir bakış açısı, bir buluş bileşiğinin tek başına veya bir ya da daha fazla aktif bileşenle kombinasyon halinde farmasötik kompozisyonlarını ve bir tekli ya da çoklu doz kuru toz inhaleri, bir ölçekli doz inhaleri ya da bir nebulizörü olabilen bir cihazı içeren bir kit sağlamaktadır.

## TANIMLAR

"Halojen atomları" flor, klor, brom ve iyotu, tercih edilen şekliyle kloru kapsamaktadır.

25 X değişkeninin 1'den büyük bir tam sayı olduğu "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) alkil" terimi, düz zincirli ve dallanmış alkil gruplarını göstermekte olup, burada bileşen karbon atomlarının sayısı 1 ile x arasındadır. Belirli alkil grupları metil, etil, n-propil, i-propil, n-bütil, sec-bütil, i-bütil ve t-bütildir.

30 Benzer şekilde, "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkilen" terimi iki değerlikli bir (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkil radikalini göstermekte olup, burada (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkil yukarıda tanımlandığı gibidir.

x değişkeninin 1'den büyük bir tam sayı olduğu "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) alkoksi" terimi, düz zincirli ve

kombine halde, astım ve KOAH gibi hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize olan respiratuar sistemdeki bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için uygulanabilir. Bir uygulamada, buluş bileşikler KOAH'ın önlenmesi ve/veya tedavisi için uygulanabilir.

5 Buluşun başka bir bakış açısında, herhangi bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bir ilacın hazırlanması için bu buluşun bileşiklerinin kullanımı sağlanmakta olup, burada muskarinik M3 reseptör antagonizmi ile birlikte PDE4 aktivitesinin inhibisyonu istenmektedir.

10 Bunun yanı sıra, buluş, muskarinik M3 reseptör antagonizmi ile birlikte bir PDE4 aktivitesinin inhibisyonunun istendiği, herhangi bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bir metot ifşa etmekte olup, bahsedilen metot böyle bir tedaviye ihtiyaç duyan bir hastaya bu buluşun bir bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içermektedir.

Önleme ile burada, sözü edilen bir hastalığın şiddetlenmesinin önlenmesi kastedilmektedir.

15 Buluşun başka bir yönü, sırasıyla bir tekli veya çok dozlu kuru toz inhaler, basınçlı ölçekli dozlu bir inhaler ya da bir nebulizör ve özellikle bir yumuşak buhar nebulizöründen seçilebilen, buluşun bir bileşiğinin bir farmasötik kompozisyonunu içeren uygun bir inhalasyon cihazı sağlamaktadır.

20 Bu buluşun başka bir bakış açısı, bir buluş bileşiğinin tek başına veya bir ya da daha fazla aktif bileşenle kombinasyon halinde farmasötik kompozisyonlarını ve bir tekli ya da çoklu doz kuru toz inhaleri, bir ölçekli doz inhaleri ya da bir nebulizörü olabilen bir cihazı içeren bir kit sağlamaktadır.

## TANIMLAR

"Halojen atomları" flor, klor, brom ve iyotu, tercih edilen şekliyle kloru kapsamaktadır.

25 X değişkeninin 1'den büyük bir tam sayı olduğu "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) alkil" terimi, düz zincirli ve dallanmış alkil gruplarını göstermekte olup, burada bileşen karbon atomlarının sayısı 1 ile x arasındadır. Belirli alkil grupları metil, etil, n-propil, i-propil, n-bütil, sec-bütil, i-bütil ve t-bütildir.

30 Benzer şekilde, "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkilen" terimi iki değerlikli bir (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkil radikalini göstermekte olup, burada (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkil yukarıda tanımlandığı gibidir.

x değişkeninin 1'den büyük bir tam sayı olduğu "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) alkoksi" terimi, düz zincirli ve



dallanmış alkoksi gruplarını göstermekte olup, burada bileşen karbon atomlarının sayısı 1 ila x arasındadır. Belirli alkoksi grupları metoksi, etoksi, n-propoksi, i-propoksi, n-bütoksi, sec-bütoksi, i-bütoksi ve t-bütoksidir.

5 “(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)haloalkil” ifadeleri yukarıda tanımlanan “(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkil” gruplarını göstermekte olup, burada bir ya da daha fazla hidrojen atomu, birbiriyle aynı ya da farklı olabilen bir ya da daha fazla halojen atomu ile değiştirilir.

10 Bahsi geçen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalkil gruplarının örnekleri dolayısıyla halojenlenmiş, poli-halojenlenmiş ve tamamen halojenlenmiş alkil gruplarını kapsayabilir, burada hidrojen atomlarının tamamı halojen atomları, örneğin triflorometil ya da diflorometil grupları ile değiştirilir.

y değişkeninin 3’ten büyük ya da eşit bir tam sayı olduğu “(C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>) sikloalkil” terimi, 3 ila y arasında halka karbon atomu içeren doymuş siklik hidrokarbon gruplarını göstermektedir. Örnekleri siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptili kapsamaktadır.

15 “(C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>)sikloalkilkarbonil” ifadesi (C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>)sikloalkilCO-gruplarını göstermekte olup, burada “(C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>)sikloalkil” grubu yukarıda tanımlanan anlama sahiptir.

“(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil” terimi düz ya da dallanmış, konjuge olan ya da olmayan, bir ya da daha fazla ikili bağa sahip olan cis ya da trans konfigürasyonda karbon zincirlerini göstermekte olup, burada atomların sayısı 2 ila 6 aralığındadır.

20 z değişkeninin 5’ten büyük ya da eşit bir tam sayı olduğu “(C<sub>5</sub>-C<sub>z</sub>) sikloalkenil” terimi 5 ila z sayıda halka karbon atomu ve bir ya da daha fazla ikili bağ içeren siklik hidrokarbon gruplarını göstermektedir.

“(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil” terimi bir ya da daha fazla üçlü bağa sahip olan düz ya da dallanmış karbon zincirlerini göstermekte olup, burada atomların sayısı 2 ila 6 arasındadır.

25 “Aril” terimi, 6 ila 10 halka karbon atomuna sahip olan mono ya da bi-siklik sistemleri göstermekte olup, burada en az bir halka aromatiktir.

“Heteroaril” ifadesi 5 ila 11 halka atomuna sahip olan mono ya da bi- siklik sistemleri göstermekte olup, burada en az bir halka aromatiktir ve burada en az bir halka atomu bir heteroatomdur (örneğin N, NH, S ya da O).

30 Uygun aril ya da 5 ila 6-halkalı aril ya da heteroaril monosiklik sistemlerinin örnekleri örneğin benzen, tiyofen, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, izoksaol, oksazol,

dallanmış alkoksi gruplarını göstermekte olup, burada bileşen karbon atomlarının sayısı 1 ila x arasındadır. Belirli alkoksi grupları metoksi, etoksi, n-propoksi, i-propoksi, n-bütoksi, sec-bütoksi, i-bütoksi ve t-bütoksidir.

5 “(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)haloalkil” ifadeleri yukarıda tanımlanan “(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alkil” gruplarını göstermekte olup, burada bir ya da daha fazla hidrojen atomu, birbiriyle aynı ya da farklı olabilen bir ya da daha fazla halojen atomu ile değiştirilir.

10 Bahsi geçen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalkil gruplarının örnekleri dolayısıyla halojenlenmiş, poli-halojenlenmiş ve tamamen halojenlenmiş alkil gruplarını kapsayabilir, burada hidrojen atomlarının tamamı halojen atomları, örneğin triflorometil ya da diflorometil grupları ile değiştirilir.

y değişkeninin 3’ten büyük ya da eşit bir tam sayı olduğu “(C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>) sikloalkil” terimi, 3 ila y arasında halka karbon atomu içeren doymuş siklik hidrokarbon gruplarını göstermektedir. Örnekleri siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptili kapsamaktadır.

15 “(C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>)sikloalkilkarbonil” ifadesi (C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>)sikloalkilCO-gruplarını göstermekte olup, burada “(C<sub>3</sub>-C<sub>y</sub>)sikloalkil” grubu yukarıda tanımlanan anlama sahiptir.

“(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenil” terimi düz ya da dallanmış, konjuge olan ya da olmayan, bir ya da daha fazla ikili bağa sahip olan cis ya da trans konfigürasyonda karbon zincirlerini göstermekte olup, burada atomların sayısı 2 ila 6 aralığındadır.

20 z değişkeninin 5’ten büyük ya da eşit bir tam sayı olduğu “(C<sub>5</sub>-C<sub>z</sub>) sikloalkenil” terimi 5 ila z sayıda halka karbon atomu ve bir ya da daha fazla ikili bağ içeren siklik hidrokarbon gruplarını göstermektedir.

“(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinil” terimi bir ya da daha fazla üçlü bağa sahip olan düz ya da dallanmış karbon zincirlerini göstermekte olup, burada atomların sayısı 2 ila 6 arasındadır.

25 “Aril” terimi, 6 ila 10 halka karbon atomuna sahip olan mono ya da bi-siklik sistemleri göstermekte olup, burada en az bir halka aromatiktir.

“Heteroaril” ifadesi 5 ila 11 halka atomuna sahip olan mono ya da bi- siklik sistemleri göstermekte olup, burada en az bir halka aromatiktir ve burada en az bir halka atomu bir heteroatomdur (örneğin N, NH, S ya da O).

30 Uygun aril ya da 5 ila 6-halkalı aril ya da heteroaril monosiklik sistemlerinin örnekleri örneğin benzen, tiyofen, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, izoksaol, oksazol,

izotiyazol, tiyazol, piridin, furan türevi radikaller ve benzerlerini kapsamaktadır.

6'dan fazla halka atomuna sahip olan uygun aril ya da heteroaril bisiklik sistemlerin örnekleri naftalen, bifenilen, tetrahidronaftalen, pürin, pteridin, benzimidazol, benzotriazol, kuinolin, izokuinolin, indol, izoindol, indazol, benzotiyofen, benzofuran, 5 benzoksazol, dihidrobenzo dioksin, dihidrobenzo dioksepin, benzooksazin radikalleri ve benzerlerini kapsamaktadır.

“Arilen” ifadesi, 6 ila 10 halka karbon atomuna sahip olan divalent mono ya da bi-siklik sistemleri göstermekte olup, burada en az bir halka aromatiktir. Kısıtlayıcı olmayan örnekler her türlü uygun pozisyondaki fenilendiil diradikalidir.

10 “Heteroarilen” ifadesi, 5 ila 6 halka atomuna sahip olan ve içerisinde en az bir halka atomunun bir heteroatom (örneğin N, NH, S ya da O) olduğu iki değerlikli monosiklik halka sistemlerini göstermektedir. Uygun (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) heteroarilen sistemlerinin kısıtlayıcı olmayan örnekleri örneğin herhangi bir uygun pozisyondaki tiyofendiil, furandiil, pirroldiil, pirazoldiil, imidazoldiil, triazoldiil, tetrazoldiil, izoksazoldiil, oksazoldiil, 15 izotiyazoldiil, tiyazoldiil, piridindiil radikallerini ve benzerlerini kapsamaktadır.

“Heterosiklik halka sistemi” ifadesi, içerisinde en az bir halka atomunun bir heteroatom (örneğin N, S ya da O) olduğu 3 ila 11 halka atomuna sahip olan, heterosikloalkil ya da spesifik olarak (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) heterosikloalkil grupları gibi doymuş ya da kısmen doymamış olabilen, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş mono- bi ya da tri-siklik halka sistemlerini 20 göstermekte olup, tanıma köprülenmiş mono-, bi- ya da tr-siklik halka sistemleri dahildir.

“Heterosiklik halka sisteminin” örnekleri, tamamı isteğe bağlı olarak bir nitrojen atomu üzerinde (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) alkil ya da benzil ile sübstitüe edilmiş olan pirrolidinil, imidazolidinil, piperazinil, piperidinil, tetrahidropiridinil, kuinüklidinil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil ya da 25 dihidroksi scopine radikali içeren sistemleri içeren oksetan-il, tetrahidrofuran-il, tetrahidropyran-il, ya da nitrojen tarafından temsil edilmektedir.

Benzer şekilde, türevlenmiş “heterosikloalkilen” ifadesi, bunlar bir molekülün iki parçasını köprü ile bağlayan iki değerlikli gruplar olduğu zaman, yukarıda tanımlanan heterosiklik halka sistemlerini, örneğin (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) heterosikloalkilen iki değerlikli gruplarını 30 göstermektedir.

## **BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI**

izotiyazol, tiyazol, piridin, furan türevi radikaller ve benzerlerini kapsamaktadır.

6'dan fazla halka atomuna sahip olan uygun aril ya da heteroaril bisiklik sistemlerin örnekleri naftalen, bifenilen, tetrahidronaftalen, pürin, pteridin, benzimidazol, benzotriazol, kuinolin, izokuinolin, indol, izoindol, indazol, benzotiyofen, benzofuran, 5 benzoksazol, dihidrobenzo dioksin, dihidrobenzo dioksepin, benzooksazin radikalleri ve benzerlerini kapsamaktadır.

“Arilen” ifadesi, 6 ila 10 halka karbon atomuna sahip olan divalent mono ya da bi-siklik sistemleri göstermekte olup, burada en az bir halka aromatiktir. Kısıtlayıcı olmayan örnekler her türlü uygun pozisyondaki fenilendiil diradikalidir.

10 “Heteroarilen” ifadesi, 5 ila 6 halka atomuna sahip olan ve içerisinde en az bir halka atomunun bir heteroatom (örneğin N, NH, S ya da O) olduğu iki değerlikli monosiklik halka sistemlerini göstermektedir. Uygun (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) heteroarilen sistemlerinin kısıtlayıcı olmayan örnekleri örneğin herhangi bir uygun pozisyondaki tiyofendiil, furandiil, pirroldiil, pirazoldiil, imidazoldiil, triazoldiil, tetrazoldiil, izoksazoldiil, oksazoldiil, 15 izotiyazoldiil, tiyazoldiil, piridindiil radikallerini ve benzerlerini kapsamaktadır.

“Heterosiklik halka sistemi” ifadesi, içerisinde en az bir halka atomunun bir heteroatom (örneğin N, S ya da O) olduğu 3 ila 11 halka atomuna sahip olan, heterosikloalkil ya da spesifik olarak (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) heterosikloalkil grupları gibi doymuş ya da kısmen doymamış olabilen, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş mono- bi ya da tri-siklik halka sistemlerini 20 göstermekte olup, tanıma köprülenmiş mono-, bi- ya da tr-siklik halka sistemleri dahildir.

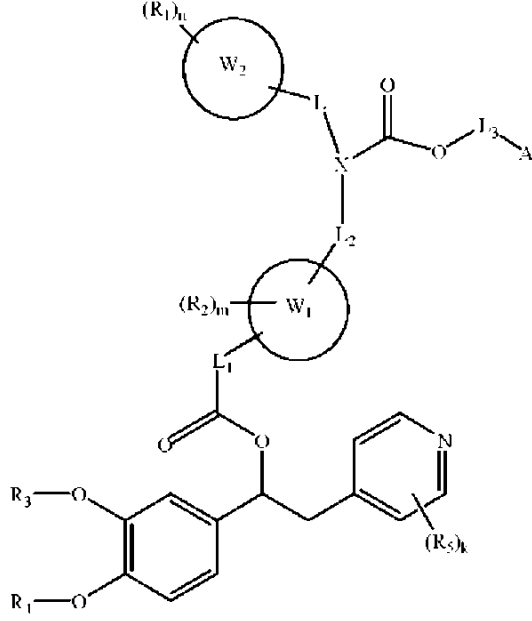
“Heterosiklik halka sisteminin” örnekleri, tamamı isteğe bağlı olarak bir nitrojen atomu üzerinde (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) alkil ya da benzil ile sübstitüe edilmiş olan pirrolidinil, imidazolidinil, piperazinil, piperidinil, tetrahidropiridinil, kuinüklidinil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil ya da 25 dihidroksi scopine radikali içeren sistemleri içeren oksetan-il, tetrahidrofuran-il, tetrahidropyran-il, ya da nitrojen tarafından temsil edilmektedir.

Benzer şekilde, türevlenmiş “heterosikloalkilen” ifadesi, bunlar bir molekülün iki parçasını köprü ile bağlayan iki değerlikli gruplar olduğu zaman, yukarıda tanımlanan heterosiklik halka sistemlerini, örneğin (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) heterosikloalkilen iki değerlikli gruplarını 30 göstermektedir.

## **BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI**

Bu buluş, hem fosfodiesteraz 4 (PDE4) enziminin inhibitörleri olarak hem de muskarinik M3 reseptör antagonistleri olarak etki eden bir bileşik sınıfına yöneliktir.

Mevcut buluş genel formül (I)'in türevleri, bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ile ilgilidir,

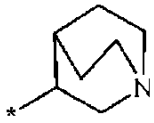


(I)

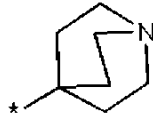
5

burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $A$ ,  $n$ ,  $m$  ve  $k$  değişkenleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

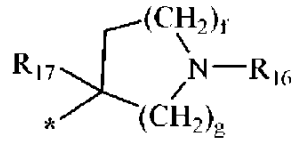
Formül (I)'e sahip olan tercih edilen bileşikler, içerisinde doymuş heterosiklik halka sistemi A'nın formül (i), (ii), ya da (iv) grubu ile gösterildiği bileşikler olup:



(i)



(ii)



(iv)

10

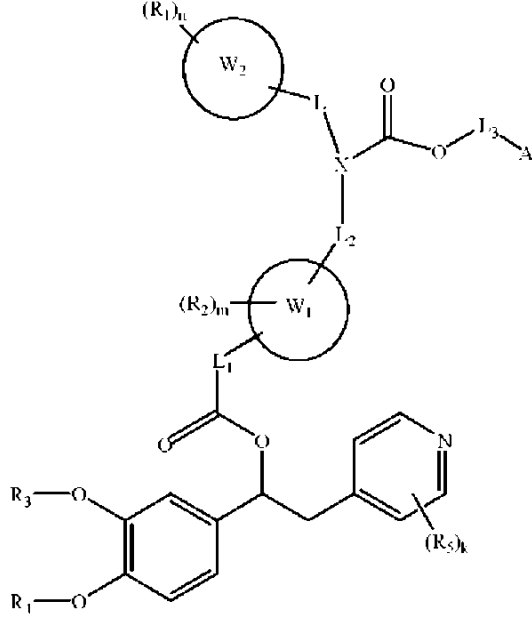
burada  $f = 0, 1, 2, 3$ ;  $g = 0, 1, 2$ ;  $R_{17}$  değişkeni hidrojen, metil ya da florindir;  $R_{16}$  değişkeni metil ya da etildir ve (\*) işareti Formül (I)'de  $L_3$ 'e tutunma noktasını temsil eder.

Genel formül (I)'e sahip olan bileşiklerin formül (I)' altında karbon atomu (1) ile gösterilen en az bir stereojenik merkez içerdiği ve bu nedenle optik stereoizomerler olarak bulunduğu açıktır.

15

Bu buluş, hem fosfodiesteraz 4 (PDE4) enziminin inhibitörleri olarak hem de muskarinik M3 reseptör antagonistleri olarak etki eden bir bileşik sınıfına yöneliktir.

Mevcut buluş genel formül (I)'in türevleri, bunların piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ile ilgilidir,

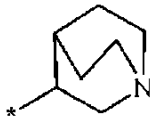


(I)

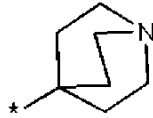
5

burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $A$ ,  $n$ ,  $m$  ve  $k$  değişkenleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

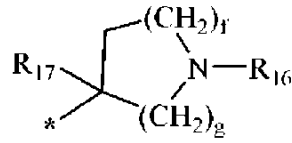
Formül (I)'e sahip olan tercih edilen bileşikler, içerisinde doymuş heterosiklik halka sistemi A'nın formül (i), (ii), ya da (iv) grubu ile gösterildiği bileşikler olup:



(i)



(ii)



(iv)

10

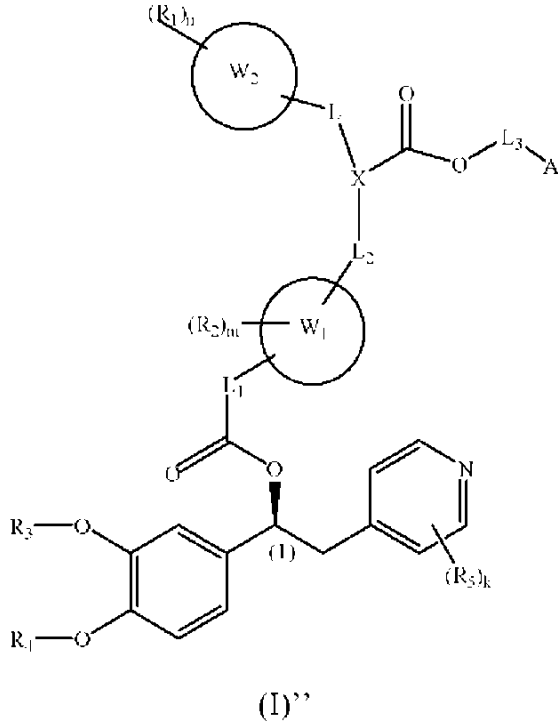
burada  $f = 0, 1, 2, 3$ ;  $g = 0, 1, 2$ ;  $R_{17}$  değişkeni hidrojen, metil ya da florindir;  $R_{16}$  değişkeni metil ya da etildir ve (\*) işareti Formül (I)'de  $L_3$ 'e tutunma noktasını temsil eder.

Genel formül (I)'e sahip olan bileşiklerin formül (I)' altında karbon atomu (1) ile gösterilen en az bir stereojenik merkez içerdiği ve bu nedenle optik stereoizomerler olarak bulunduğu açıktır.

15

Buluşa göre bileşiklerin ikiden fazla stereojenik merkeze sahip olduğu durumda, bunlar 2. diastereoizomerler olarak bulunacaktır ve burada n stereojenik merkezlerin sayısını göstermektedir: tüm bu izomerler ve bunların herhangi bir orandaki karışımlarının mevcut buluşun kapsamı içerisinde bulunduğu anlaşılacaktır.

- 5 Tercih edilen bir uygulamada, buluş, yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip olan bileşikler olan formül (I)'' bileşiklerine yönelik olup, burada karbonun (1) mutlak konfigürasyonu aşağıda gösterilmektedir:



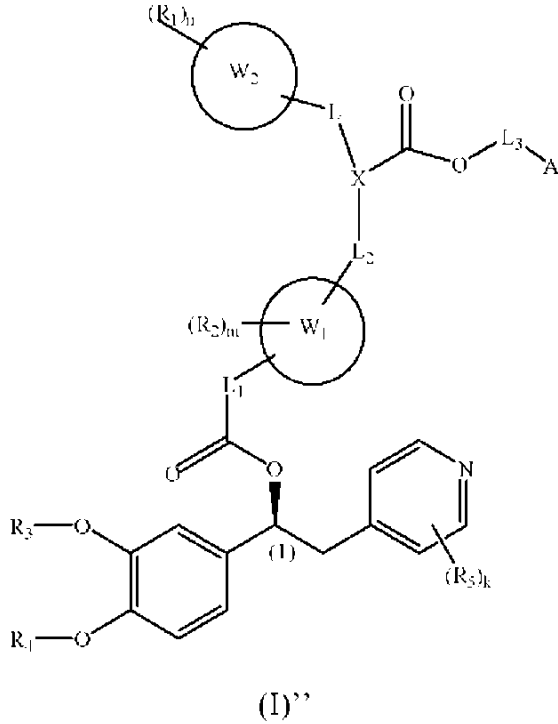
- 10 Karbon (1) için mutlak konfigürasyon, grupların önceliklerine bağlı olarak Cahn-Ingold-Prelog terminolojisine dayalı olarak tahsis edilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, formül (I)'e sahip bileşikler için karbondaki (1) mutlak konfigürasyon (S)'dir.

- 15 Bir uygulamada, A değişkeni yukarıda tanımlandığı gibi bir formül (i) grubu olduğu ya da formül (I)'de A grubunun L3'e tutunma noktasında bir stereojenik karbon atomu içeren bir formül (iv) ya da (v) grubu olduğu zaman, formül (I)'e sahip olan bileşikler, A değişkeni (i) olduğu zaman en az dört diastereoizomer (Ia), (Ib), (Ic), (Id) olarak, A değişkeni (iv) ve (li), olduğu zaman (Ie), (If), (Ig) ve (Ih) olarak, A değişkeni (v) olduğu zaman (Ii), (Im), (In) olarak bulunabilir. X değişkeni X<sub>2</sub> grubu ya da X<sub>1</sub> ve X<sub>3</sub> grupları olduğu zaman, burada i ve i' birbirinden farklı olup, her (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Im) ve (In) X grubunun karbon atomunda stereojenik merkezde uygun bir
- 20

Buluşa göre bileşiklerin ikiden fazla stereojenik merkeze sahip olduğu durumda, bunlar 2. diastereoizomerler olarak bulunacaktır ve burada n stereojenik merkezlerin sayısını göstermektedir: tüm bu izomerler ve bunların herhangi bir orandaki karışımlarının mevcut buluşun kapsamı içerisinde bulunduğu anlaşılacaktır.

- 5 Tercih edilen bir uygulamada, buluş, yukarıda tanımlandığı gibi formül (I)'e sahip olan bileşikler olan formül (I)'' bileşiklerine yönelik olup, burada karbonun (1) mutlak konfigürasyonu aşağıda gösterilmektedir:



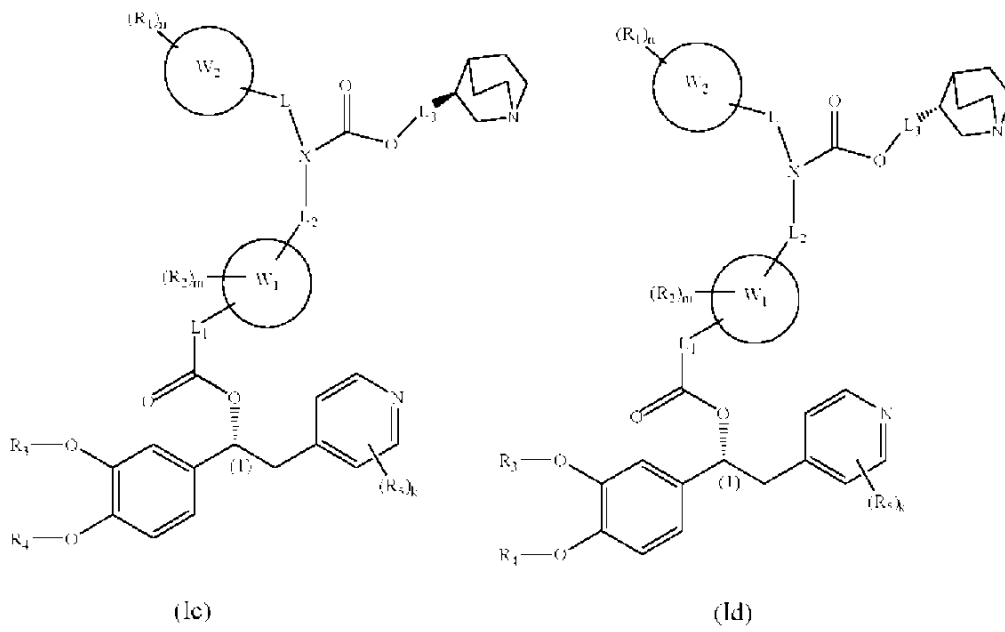
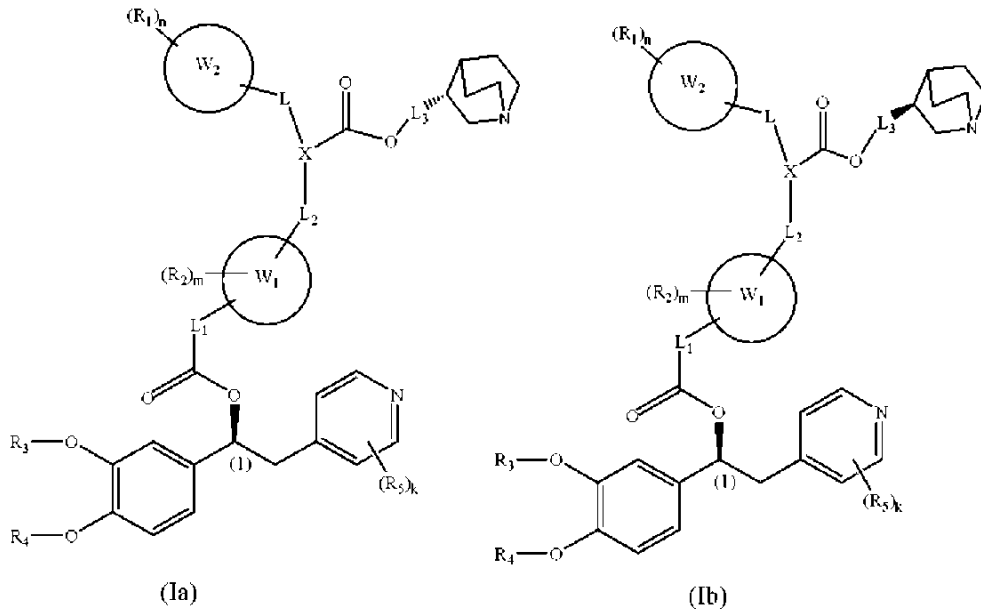
- 10 Karbon (1) için mutlak konfigürasyon, grupların önceliklerine bağlı olarak Cahn-Ingold-Prelog terminolojisine dayalı olarak tahsis edilmektedir.

Tercih edilen bir uygulamada, formül (I)'e sahip bileşikler için karbondaki (1) mutlak konfigürasyon (S)'dir.

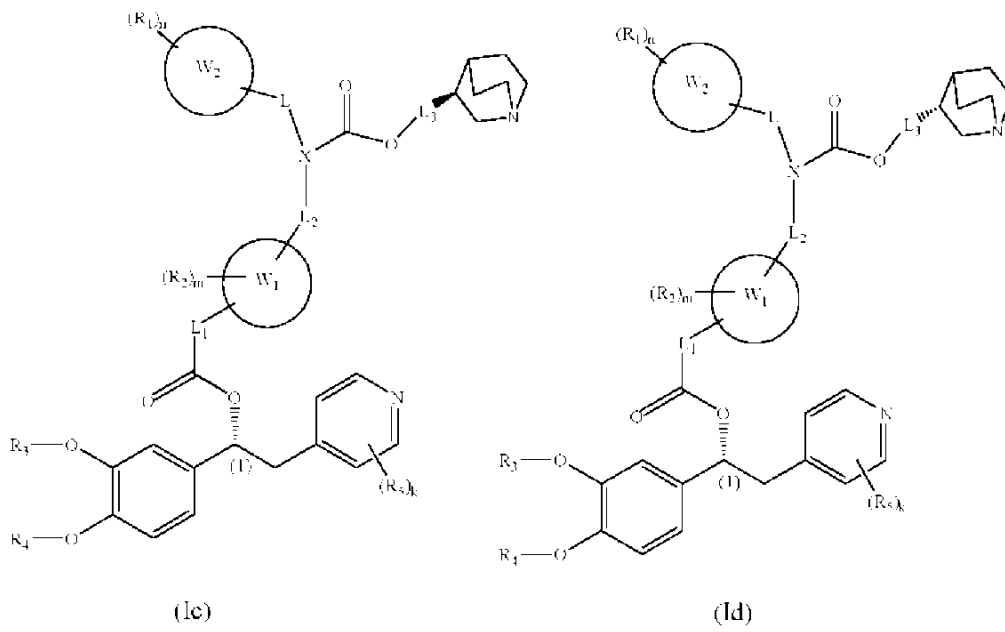
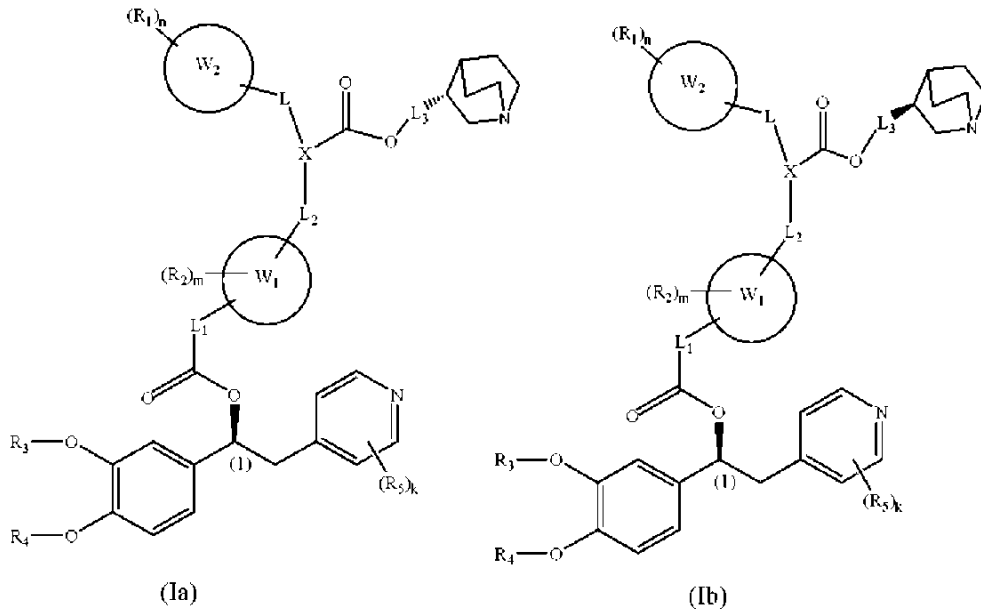
- 15 Bir uygulamada, A değişkeni yukarıda tanımlandığı gibi bir formül (i) grubu olduğu ya da formül (I)'de A grubunun L3'e tutunma noktasında bir stereojenik karbon atomu içeren bir formül (iv) ya da (v) grubu olduğu zaman, formül (I)'e sahip olan bileşikler, A değişkeni (i) olduğu zaman en az dört diastereoizomer (Ia), (Ib), (Ic), (Id) olarak, A değişkeni (iv) ve (li), olduğu zaman (Ie), (If), (Ig) ve (Ih) olarak, A değişkeni (v) olduğu zaman (Ii), (Im), (In) olarak bulunabilir. X değişkeni X<sub>2</sub> grubu ya da X<sub>1</sub> ve X<sub>3</sub> grupları olduğu zaman, burada i ve i' birbirinden farklı olup, her (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Im) ve (In) X grubunun karbon atomunda stereojenik merkezde uygun bir
- 20

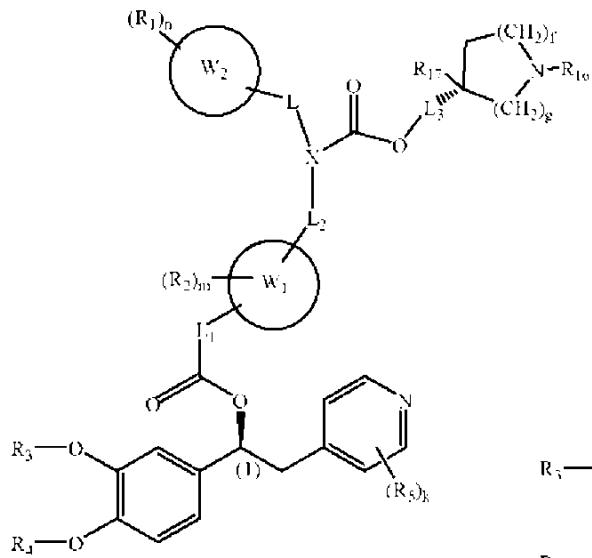


epimer çiftinden oluşur.



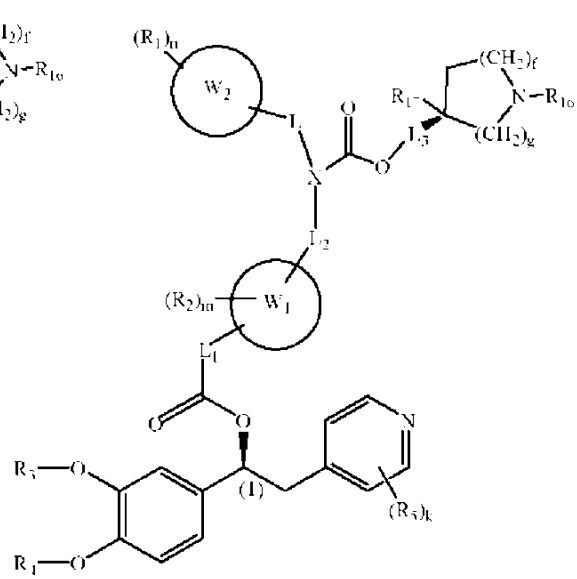
epimer çiftinden oluşur.





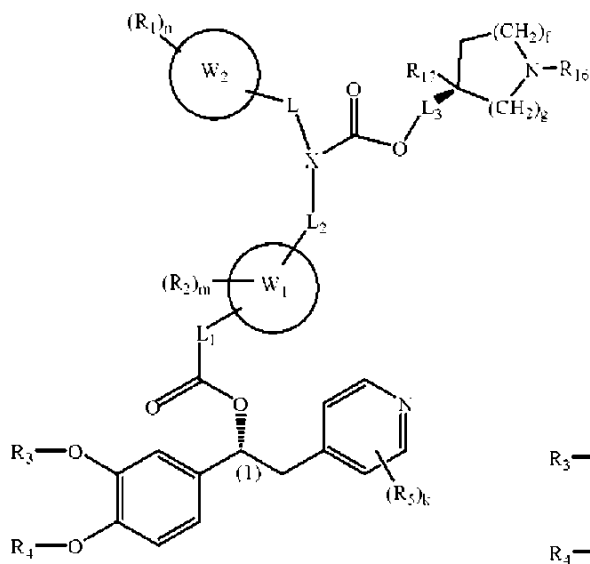
(Ie)

(Ie)

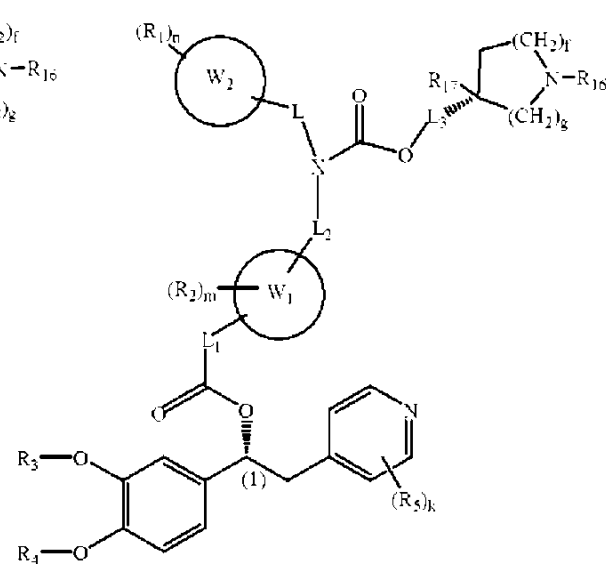


(If)

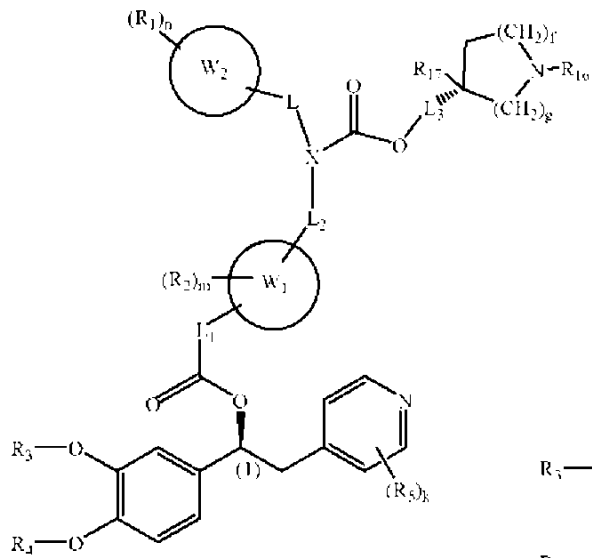
(If)



(Ig)

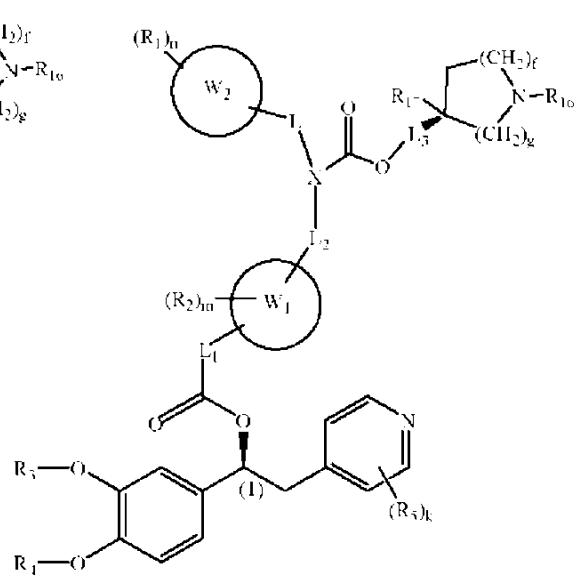


(Ih)



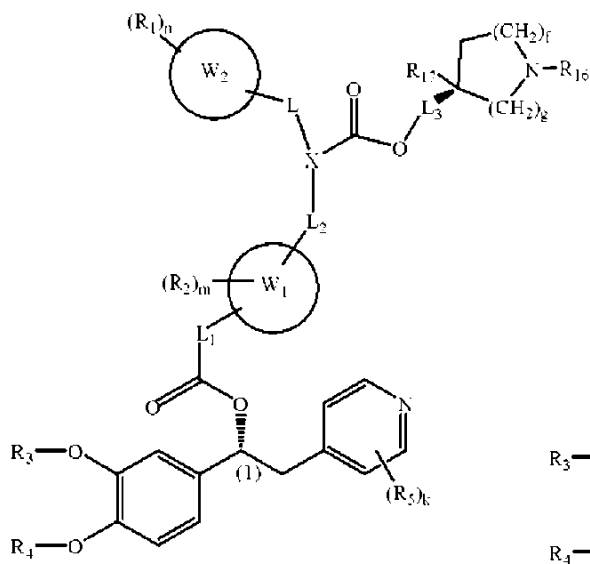
(Ie)

(Ie)

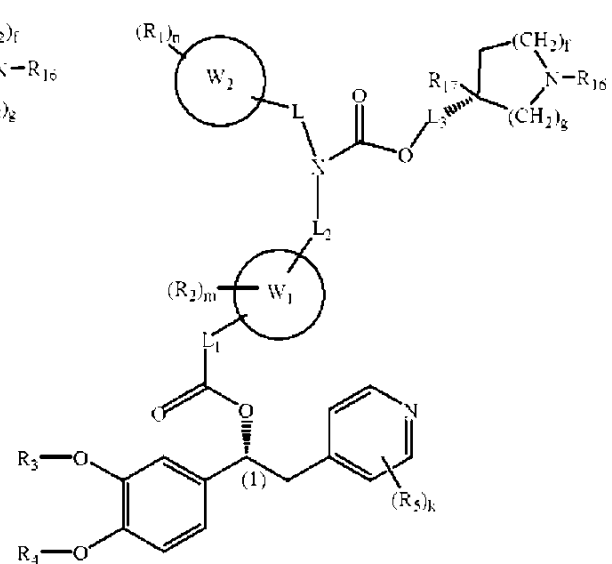


(If)

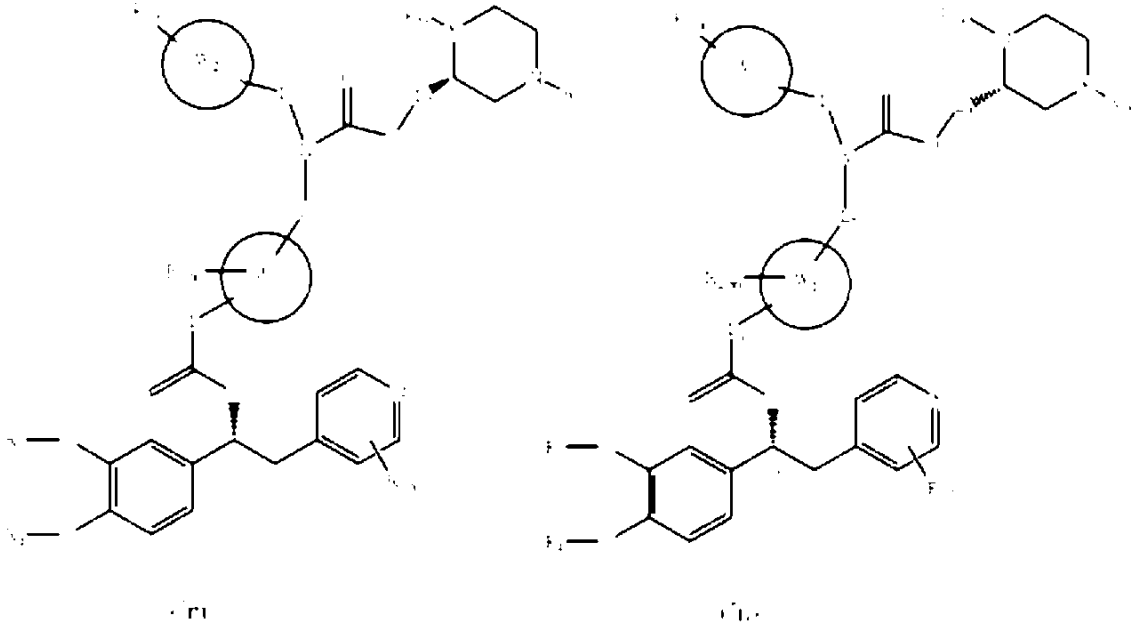
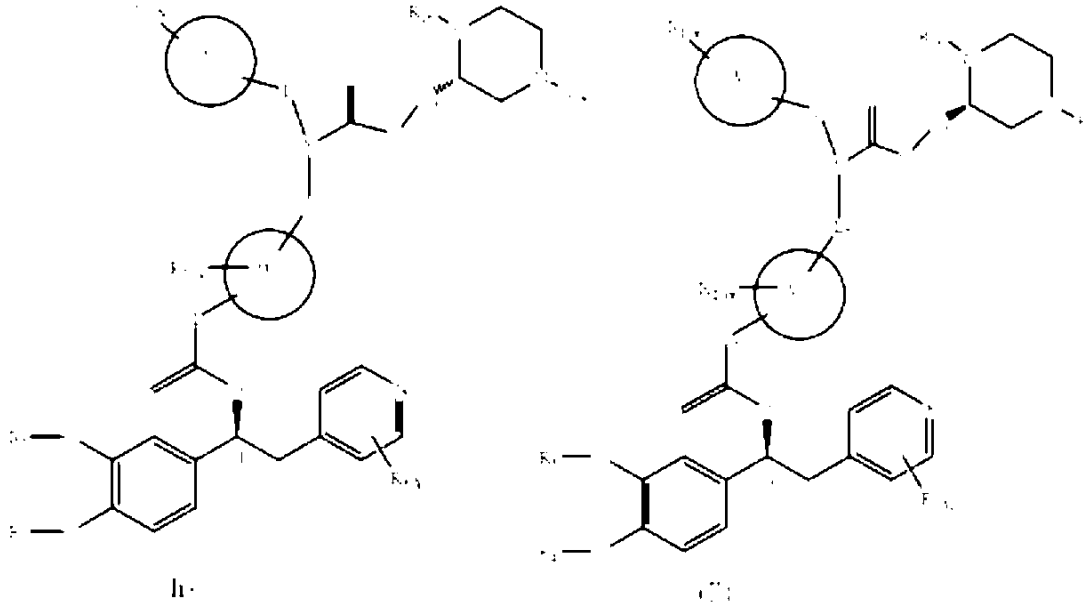
(If)



(Ig)



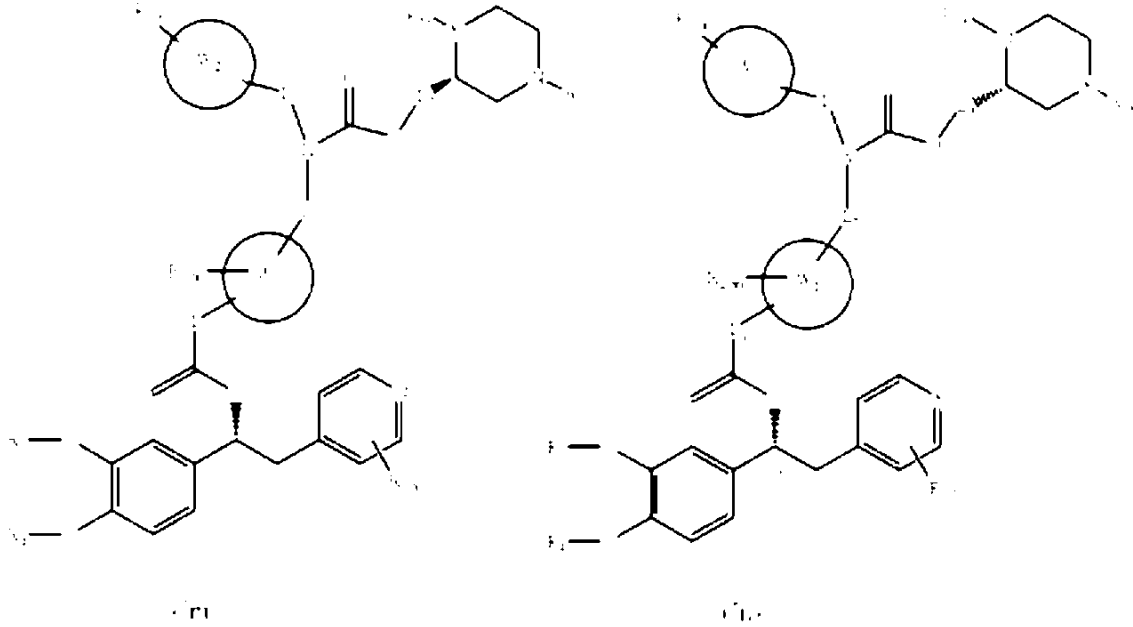
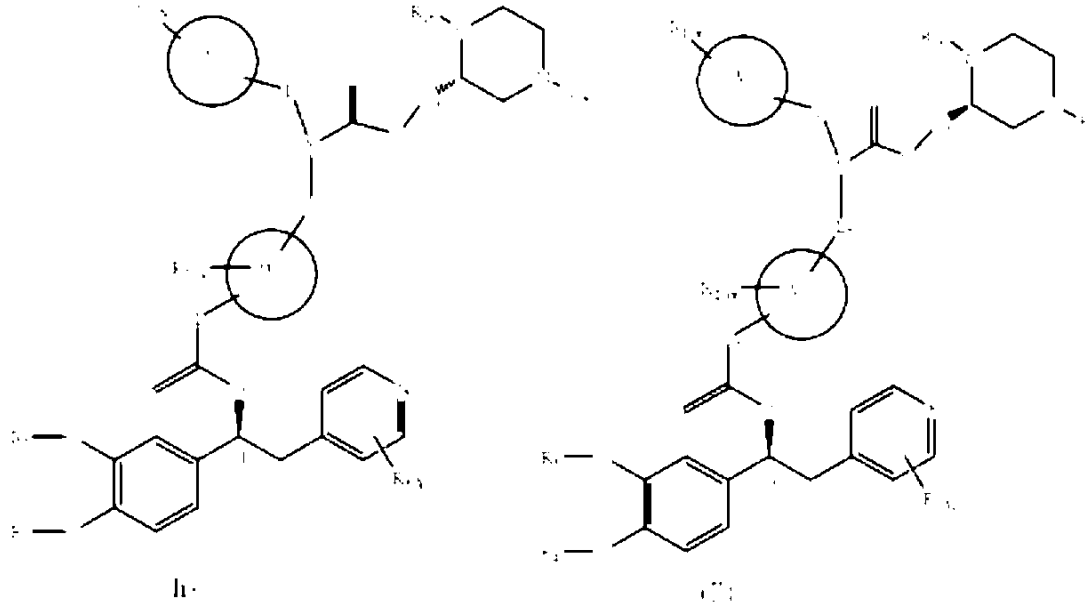
(Ih)



Formül (Ia), (Ib), (Ic), (Id), ve (Ie), (If), (Ig), (Ih) (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im) ve (In)'ye sahip olan bileşiklerin aynı zamanda tekli diastereoizomerler olarak elde edilebildiği açıktır ve burada, X değişkeni bir karbon atomunda stereojenik bir merkez içerdiği zaman, sözü edilen stereojenik Merkez R ya da S olarak tanımlanır.

Burada aşağıda ve yukarıda formül (I)'e sahip olan bileşikler için tarif edilen tercih edilen tüm gruplar ya da uygulamalar birbiriyle kombine edilebilir ve duruma göre (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (I)' ve (I)" bileşikleri için de geçerli olabilir.

10 Tercih edilen bir uygulamada, bu buluş formül (I)'e sahip olan bileşikler sağlamakta



Formül (Ia), (Ib), (Ic), (Id), ve (Ie), (If), (Ig), (Ih) (Ii), (Ij), (Ik), (Im) ve (In)'ye sahip olan bileşiklerin aynı zamanda tekli diastereoizomerler olarak elde edilebildiği açıktır ve burada, X değişkeni bir karbon atomunda stereojenik bir merkez içerdiği zaman, sözü edilen stereojenik Merkez R ya da S olarak tanımlanır.

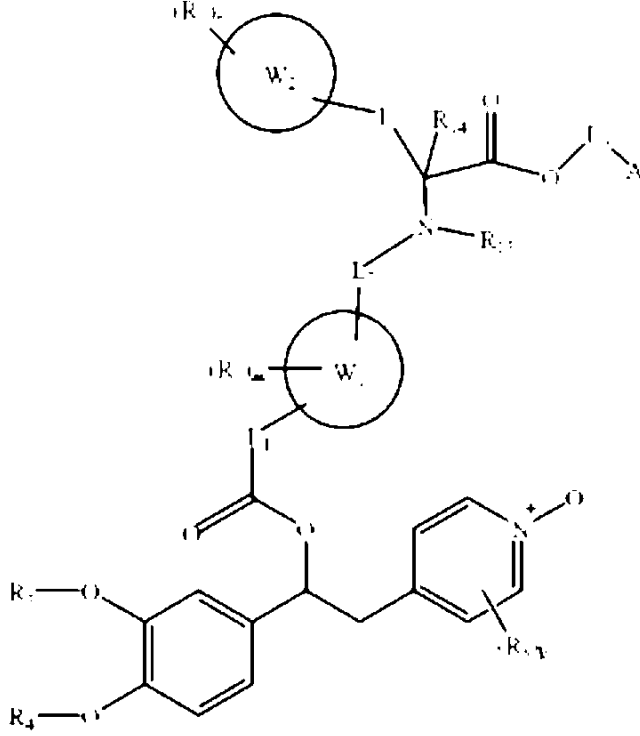
Burada aşağıda ve yukarıda formül (I)'e sahip olan bileşikler için tarif edilen tercih edilen tüm gruplar ya da uygulamalar birbiriyle kombine edilebilir ve duruma göre (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (I)' ve (I)'' bileşikleri için de geçerli olabilir.

10 Tercih edilen bir uygulamada, bu buluş formül (I)'e sahip olan bileşikler sağlamakta

olup, burada X değişkeni  $X_2$  grubudur.

Tercih edilen başka bir uygulamada, bu buluş, formül (I)'e sahip olan bileşiklerin piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olan formül (IA)'ya sahip olan bileşikler sağlamakta olup, burada X

5 değişkeni  $X_2$  grubudur ve i' değişkeni O'dır:



(IA)

burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, L, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, A, L<sub>3</sub>, m, n, ve k değişkenleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

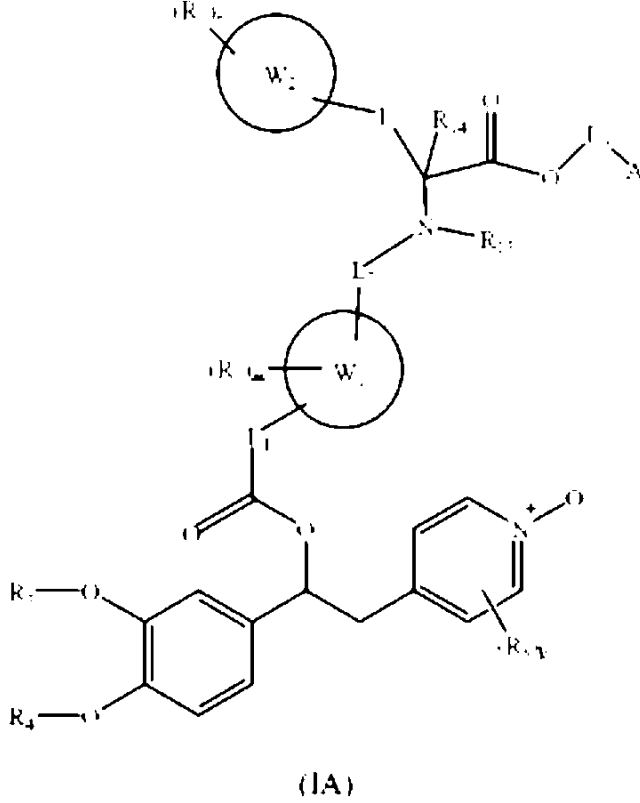
Tercih edilen başka bir uygulamada, bu buluş, formül (I)'e sahip olan bileşiklerin piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olan formül (IB)'ye sahip olan bileşikler sağlamakta olup, burada L

10 değişkeni bir bağdır, X değişkeni  $X_1$  grubudur:

olup, burada X değişkeni  $X_2$  grubudur.

Tercih edilen başka bir uygulamada, bu buluş, formül (I)'e sahip olan bileşiklerin piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olan formül (IA)'ya sahip olan bileşikler sağlamakta olup, burada X

5 değişkeni  $X_2$  grubudur ve i' değişkeni O'dır:

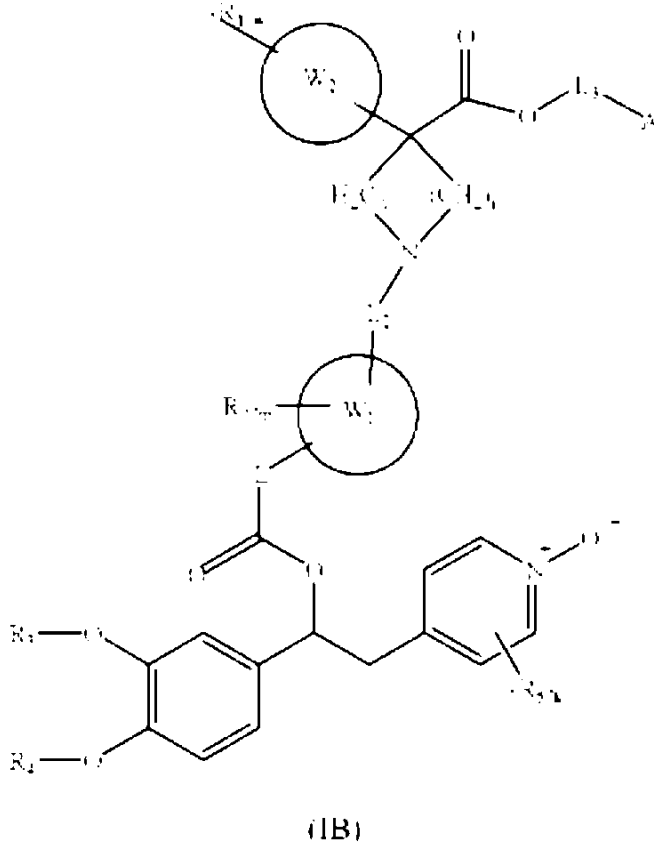


burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $A$ ,  $L_3$ ,  $m$ ,  $n$ , ve  $k$  değişkenleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Tercih edilen başka bir uygulamada, bu buluş, formül (I)'e sahip olan bileşiklerin piridin halkası üzerindeki N-oksitleri, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları olan formül (IB)'ye sahip olan bileşikler sağlamakta olup, burada L

10 değişkeni bir bağdır, X değişkeni  $X_1$  grubudur:





burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, A, i, i', L<sub>3</sub>, m, n, ve k değişkenleri formül (I) için tarif edildiği gibidir.

Formül (IA) ya da (IB)'nin tercih edilen bir uygulamasında, k değişkeni 2'dir ve R<sub>5</sub> değişkeni halojen atomlarıdır. Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>5</sub> değişkeni piridin halkasının 3 ve 5 pozisyonlarındaki iki klor atomudur.

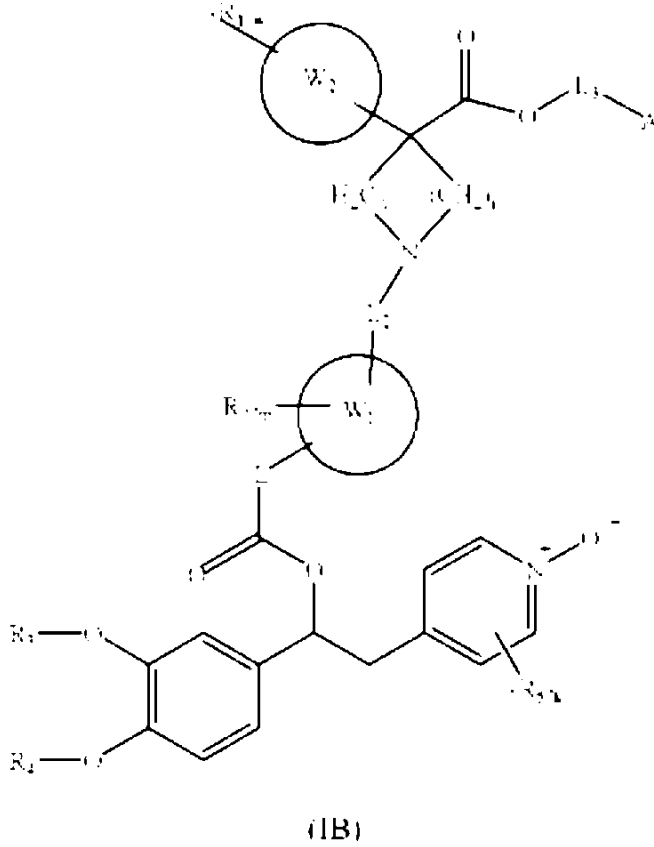
Tercih edilen bir uygulamada, R<sub>4</sub> değişkeni (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkilden seçilir ve R<sub>3</sub> değişkeni (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkilden seçilir; burada sözü edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilden seçilir.

10 Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>4</sub> değişkeni metil ya da diflorometildir ve R<sub>3</sub> değişkeni metil, etil, pentil ya da siklopropilmetil, 2-metoksietilden seçilir.

Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>3</sub> değişkeni (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir ve R<sub>4</sub> değişkeni (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir.

Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> değişkenlerinin her ikisi metildir.

15 Formül (I)'e sahip olan bileşiklerin tercih edilen bir grubu, içerisinde 4-piridinil halkasının genel formül (IC)'ye göre iki klor atomuyla 3 ila 5 kez süstitüe edildiği bileşiklerdir



burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, A, i, i', L<sub>3</sub>, m, n, ve k değişkenleri formül (I) için tarif edildiği gibidir.

Formül (IA) ya da (IB)'nin tercih edilen bir uygulamasında, k değişkeni 2'dir ve R<sub>5</sub> değişkeni halojen atomlarıdır. Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>5</sub> değişkeni piridin halkasının 3 ve 5 pozisyonlarındaki iki klor atomudur.

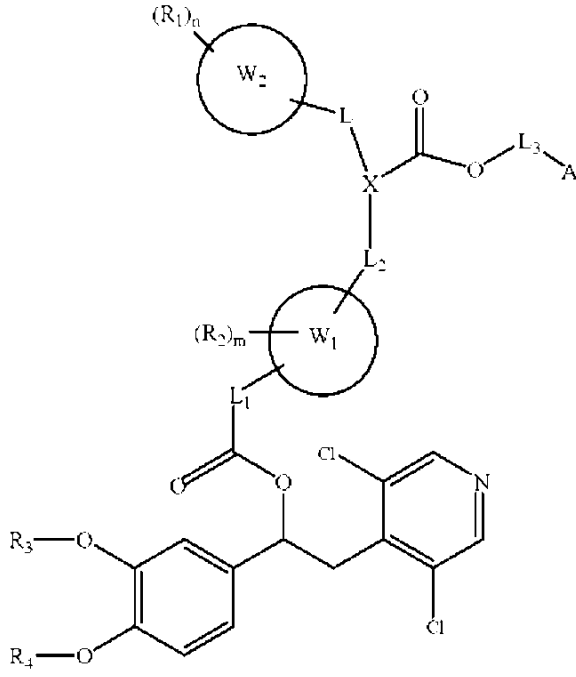
Tercih edilen bir uygulamada, R<sub>4</sub> değişkeni (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkilden seçilir ve R<sub>3</sub> değişkeni (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkil ya da (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkilden seçilir; burada sözü edilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkil isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla halojen ya da (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sikloalkilden seçilir.

10 Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>4</sub> değişkeni metil ya da diflorometildir ve R<sub>3</sub> değişkeni metil, etil, pentil ya da siklopropilmetil, 2-metoksietilden seçilir.

Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>3</sub> değişkeni (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir ve R<sub>4</sub> değişkeni (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkildir.

Tercih edilen başka bir uygulamada, R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> değişkenlerinin her ikisi metildir.

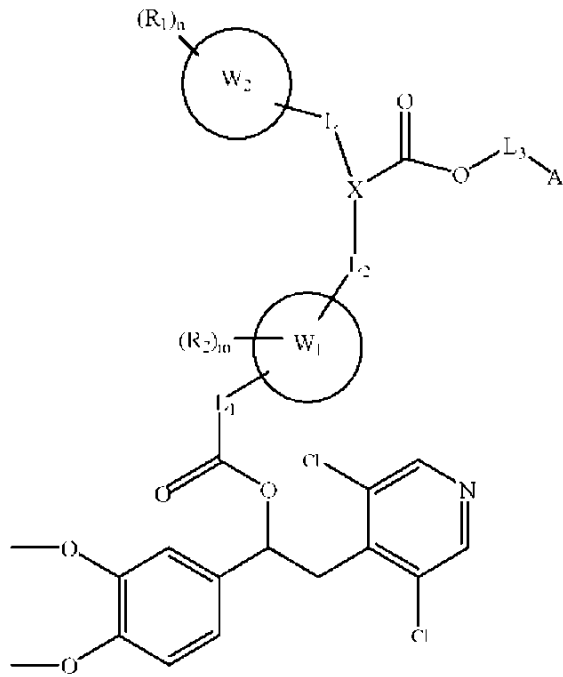
15 Formül (I)'e sahip olan bileşiklerin tercih edilen bir grubu, içerisinde 4-piridinil halkasının genel formül (IC)'ye göre iki klor atomuyla 3 ila 5 kez süstitüe edildiği bileşiklerdir



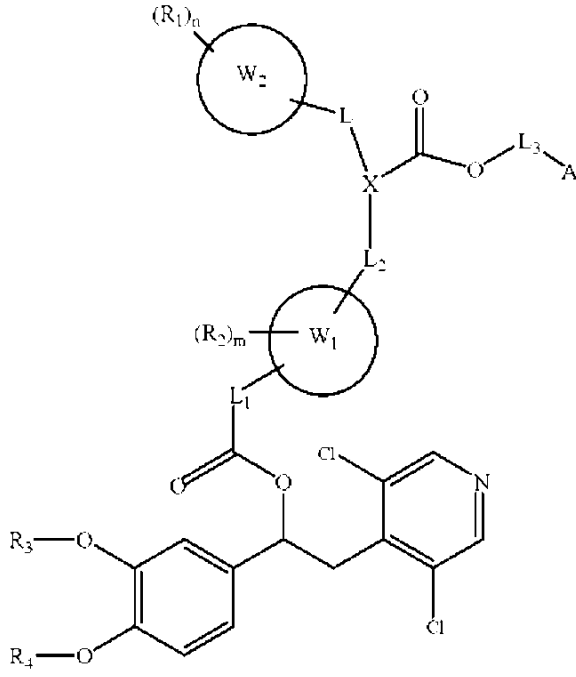
(IC)

burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, L, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, X, L<sub>3</sub>, m ve n değişkenleri yukarıda formül (I)'e sahip bileşikler için tanımlandığı gibidir; ve piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarıdır.

- 5 Bileşiklerin daha tercih edilen bir grubu, genel formül (ID)'ye göre aşağıda gösterilmektedir:



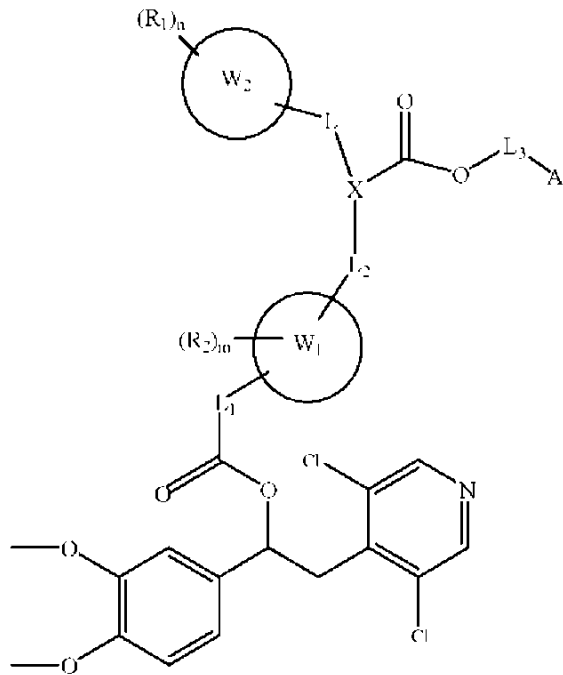
(ID)



(IC)

burada R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, L, L<sub>1</sub>, W<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>2</sub>, X, L<sub>3</sub>, m ve n değişkenleri yukarıda formül (I)'e sahip bileşikler için tanımlandığı gibidir; ve piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarıdır.

- 5 Bileşiklerin daha tercih edilen bir grubu, genel formül (ID)'ye göre aşağıda gösterilmektedir:



(ID)

burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $m$  ve  $n$  değişkenleri yukarıda formül (I)'e sahip bileşikler, piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları için tanımlandığı gibidir.

Formül (I), (IB), ya da (IC)'nin bir uygulamasında, her  $R_1$  değişkeni hidrojen ya da bağımsız olarak flor, metoksi hidroksiden oluşan gruptan seçilir;

her  $R_2$  değişkeni hidrojen;

$R_4$  değişkeni metil ya da diflorometildir ve  $R_3$  değişkeni metil, etil, pentil, siklopropilmetil ya da 2-metoksietilden seçilir. Formül (ID)'ye sahip olan bileşikleri özellikle tercih edilmekte olup, burada  $R_4$  ve  $R_3$  metildir.

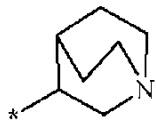
10 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin bi uygulamasında,  $L_1$  değişkeni bir bağıdır ve  $L_2$  ve  $L_3$  değişkenlerinin her ikisi metilendir.

Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $m$  değişkeni 0'dır ve  $W_1$  değişkeni tienilen-2,5-diil ya da tienilen-2,4- diil; alternatif adıyla tiyofen-2,5-diil, tiyofen-2,4-diildir.

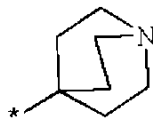
15 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $n$  değişkeni 0'dır ve  $W_2$  değişkeni fenil ya da tienil ya da sikloheksildir.

Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $X$  değişkeni formül  $X_1$ 'e sahip bir gruptur, burada  $i$  ve  $i'$  her ikisi 1 ya da 2'dir; yad a  $X$  değişkeni formül  $X_2$ 'ye sahip bir gruptur, burada  $i''$  değişkeni 0 ya da 1'dir ve  $R_{14}$  değişkeni H, metil, hidroksil ve hidroksimetilden seçilir ve  $R_{15}$  değişkeni H ya da oksetan-3-il'dir, ya da  $R_1$  ve  $R_{14}$  değişkenleri,  $W_2$  ile birlikte yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için bağlanırlar, söz konusu halka radikali indan-1,1-diildir; ya da  $X$  değişkeni formül  $X_3$ 'e sahip bir gruptur, burada  $i$  ve  $i'$  değişkenlerinin her ikisi 1'dir;  $R_{15}$  değişkeni H ya da oksetan-3-il'dir.

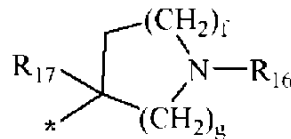
25 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $A$  değişkeni formül (i), (ii) ya da (iv)'e sahip bir gruptur:



(i)



(ii)



(iv)

burada  $f = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $g = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $R_{17}$  değişkeni hidrojen, floro ya da metildir;

burada  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $X$ ,  $L_3$ ,  $m$  ve  $n$  değişkenleri yukarıda formül (I)'e sahip bileşikler, piridin halkası üzerindeki uygun N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları için tanımlandığı gibidir.

Formül (I), (IB), ya da (IC)'nin bir uygulamasında, her  $R_1$  değişkeni hidrojen ya da bağımsız olarak flor, metoksi hidroksiden oluşan gruptan seçilir;

her  $R_2$  değişkeni hidrojen;

$R_4$  değişkeni metil ya da diflorometildir ve  $R_3$  değişkeni metil, etil, pentil, siklopropilmetil ya da 2-metoksietilden seçilir. Formül (ID)'ye sahip olan bileşikleri özellikle tercih edilmekte olup, burada  $R_4$  ve  $R_3$  metildir.

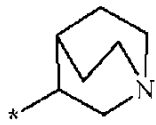
10 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin bi uygulamasında,  $L_1$  değişkeni bir bağıdır ve  $L_2$  ve  $L_3$  değişkenlerinin her ikisi metilendir.

Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $m$  değişkeni 0'dır ve  $W_1$  değişkeni tienilen-2,5-diil ya da tienilen-2,4- diil; alternatif adıyla tiyofen-2,5-diil, tiyofen-2,4-diildir.

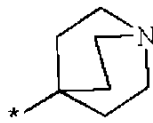
15 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $n$  değişkeni 0'dır ve  $W_2$  değişkeni fenil ya da tienil ya da sikloheksildir.

Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $X$  değişkeni formül  $X_1$ 'e sahip bir gruptur, burada  $i$  ve  $i'$  her ikisi 1 ya da 2'dir; yad a  $X$  değişkeni formül  $X_2$ 'ye sahip bir gruptur, burada  $i''$  değişkeni 0 ya da 1'dir ve  $R_{14}$  değişkeni H, metil, hidroksil ve hidroksimetilden seçilir ve  $R_{15}$  değişkeni H ya da oksetan-3-il'dir, ya da  $R_1$  ve  $R_{14}$  değişkenleri,  $W_2$  ile birlikte yoğunlaştırılmış bir halka radikali oluşturmak için bağlanırlar, söz konusu halka radikali indan-1,1-diildir; ya da  $X$  değişkeni formül  $X_3$ 'e sahip bir gruptur, burada  $i$  ve  $i'$  değişkenlerinin her ikisi 1'dir;  $R_{15}$  değişkeni H ya da oksetan-3-il'dir.

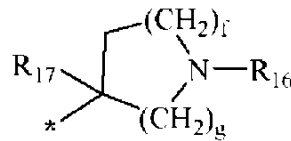
25 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin başka bir uygulamasında,  $A$  değişkeni formül (i), (ii) ya da (iv)'e sahip bir gruptur:



(i)



(ii)



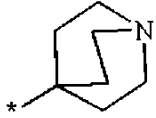
(iv)

burada  $f = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $g = 0, 1, 2$  ya da  $3$ ;  $R_{17}$  değişkeni hidrojen, floro ya da metildir;

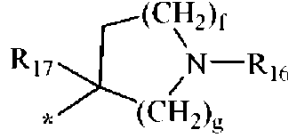
R<sub>16</sub> değişkeni metil, etil, izopropil ya da 2-metoksietildir ve (\*) işareti Formül (I) - (ID)'de L<sub>3</sub>'e tutunma noktasını temsil eder;

bunların piridin halkası üzerindeki N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarıdır.

- 5 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin tercih edilen başka bir uygulamasında, A değişkeni formül (ii) ya da (iv)'e sahip bir gruptur:



(ii)



(iv)

burada f = 1; g = 1 ya da 2; R<sub>16</sub> değişkeni metildir ve (\*) işareti Formül (I) - (ID)'de L<sub>3</sub>'e tutunma noktasını temsil eder.

- 10 Tercih edilen bir uygulamaya göre, mevcut buluş aşağıda verilen bileşikleri sağlamaktadır:

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-hidroksi-3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-(2-tienil)propil] amino] metil] -tiyofen-2-karboksilat

- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- 20 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2

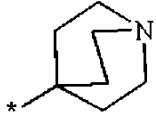
[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2

- 25 [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2

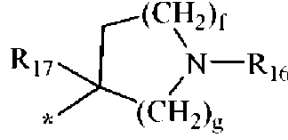
R<sub>16</sub> değişkeni metil, etil, izopropil ya da 2-metoksietildir ve (\*) işareti Formül (I) - (ID)'de L<sub>3</sub>'e tutunma noktasını temsil eder;

bunların piridin halkası üzerindeki N-oksidi, döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarıdır.

- 5 Formül (I), (IB), (IC) ya da (ID)'nin tercih edilen başka bir uygulamasında, A değişkeni formül (ii) ya da (iv)'e sahip bir gruptur:



(ii)



(iv)

burada f = 1; g = 1 ya da 2; R<sub>16</sub> değişkeni metildir ve (\*) işareti Formül (I) - (ID)'de L<sub>3</sub>'e tutunma noktasını temsil eder.

- 10 Tercih edilen bir uygulamaya göre, mevcut buluş aşağıda verilen bileşikleri sağlamaktadır:

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-hidroksi-3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-(2-tienil)propil] amino] metil] -tiyofen-2-karboksilat

- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- 20 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2

[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2

- 25 [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2



- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-fenil-propil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[3S]-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[3R]-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2
- 15 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3R]-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3R]-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-fenil-propil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[3S]-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[3R]-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2
- 15 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3R]-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3R]-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metilazetid-3-il)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-2-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 30

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metilazetid-3-il)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-2-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 30

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]-(oksetan-3-il)amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 25 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 30

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]-(oksetan-3-il)amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 30 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

5 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

30 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil]

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

5 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

30 [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil]



- 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-  
[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
5 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)
- [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-  
[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil]  
10 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)
- [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil]  
5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
20 tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-  
fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-  
25 fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-  
1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-  
fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-  
[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
5 Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)
- [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-  
[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil]  
10 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)
- [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil]  
5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat  
20 tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-  
fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-  
25 fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-  
1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
diastereoizomeri 1
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-  
fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

diastereoizomeri 2

[2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

5 [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

10 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[2S]-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3R]-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[3R]-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

diastereoizomeri 2

[2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (1)

5 [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat Epimerik karışımının (2) tekli diastereoizomeri (2)

10 [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi] etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 15 tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi] etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-

metil-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

5 tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

10

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

15

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

20

diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

25

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

30

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

metil-4-piperidil]metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat

5 tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

10

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

15

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

20

diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilazetid-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

25

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

30

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli



diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

diastereoizomeri 2

- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 10 diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5 -[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 15 diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-

- 25 karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli

- 30 diastereoizomeri 1

diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

diastereoizomeri 2

- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 10 diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5 -[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli

- 15 diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1

- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-

- 25 karboksilat tekli diastereoizomeri 1

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli

- 30 diastereoizomeri 1

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-  
 metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli  
 diastereoizomeri 2
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-  
 tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2- [(1 -metil-4-piperidil)metoksi] - 2-okso-1-(2-  
 tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-  
 metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
 diastereoizomeri 1
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-  
 metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
 diastereoizomeri 2;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-  
 metoksietoksi)fenil]etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]  
 amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-  
 [[(1R,5S)-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]octan-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]  
 amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]  
 amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-  
 feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-

- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-  
 metil-4-piperidil)metoksi] -2-okso-1 -feniletil] amino]metil]tiyofen-3-karboksilat tekli  
 diastereoizomeri 2
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-  
 tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 1
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2- [(1 -metil-4-piperidil)metoksi] - 2-okso-1-(2-  
 tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri 2
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-  
 metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
 diastereoizomeri 1
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-  
 metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli  
 diastereoizomeri 2;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-  
 metoksietoksi)fenil]etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]  
 amino]metil]tiyofen-2-karboksilat
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-  
 [[(1R,5S)-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]octan-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]  
 amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]  
 amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-  
 feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-

- metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat;
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat;
- [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat epimerik karışımı 2;
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat diastereoizomeri 1;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat diastereoizomeri 2;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3 - (2-  
 metoksietoksi)fenil] etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3 - (2-  
 metoksietoksi)fenil] etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;
- [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat epimerik karışımının (2) diastereoizomeri (1);
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-

- metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat;
- 5 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat;
- [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat epimerik karışımı 2;
- 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat diastereoizomeri 1;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat diastereoizomeri 2;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3 - (2-  
 metoksietoksi)fenil] etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1
- 20 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3 - (2-  
 metoksietoksi)fenil] etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;
- [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-  
 hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-  
 karboksilat epimerik karışımının (2) diastereoizomeri (1);
- 25 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;
- [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-  
 etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-  
 (hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-

etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;

5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

5 bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

“Tekli diastereoizomer” ifadesi, X değişkeninin stereojenik karbon atomunda mutlak konfigürasyonu belirlenmemiş olan, tekli diastereoizomer olarak izole edilmiş her bir formül (I) bileşiğinin kimyasal adına yakın olarak rapor edildi.

10 Her formül (I) bileşiğinin kimyasal adının yanında verilen “epimerik karışım” ifadesi, mutlak konfigürasyonun tahsisi olmadan kiral merkezde (1) çözünen (ayrıştırılmış ve izole edilmiş) ve X grubundaki kiral merkezde çözünmeyen iki diastereoizomerden oluşan bir karışımı göstermektedir.

Bu buluş aynı zamanda buluş bileşiklerinin hazırlanması için proseslerle ilgilidir.

15 Formül (IA)'ya sahip olan bileşikler, aşağıda rapor edilen Şema A'daki genel sentetik rotalara göre veya teknikte uzman olan kimselerin kolayca uygulayabildiği hafif şekilde modifiye edilmiş prosedürler izlenerek elde edilebilir.

Aşağıda tarif edilen ve takip eden şemalarda belirtilen hazırlama prosesleri, bu buluşun bileşiklerinin hazırlanması için uygun sentetik metotların kapsamını kısıtlayıcı olarak görülmemelidir.

20 Aşağıdaki Şema A'da, formül (IA)'ya sahip bileşikler için ve formül (II) ile (XV)'e sahip bileşikler için, X değişkeni  $X_2$  olup;  $R_{15}$  değişkeni hidrojen olup ve aksi belirtilmediği sürece  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{14}, L, L_1, W_1, L_2, W_2, A, L_3, n, m, k$  ve  $L_3$  değişkenleri yukarıda tanımlandığı gibi olup, Y değişken bir bağ veya  $-(CH_2)_q$  olup, burada q' 1 ile 3 arasında değişen bir tam sayıdır.

etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 1;

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat diastereoizomeri 2;

5 bunların döterlenmiş türevleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

“Tekli diastereoizomer” ifadesi, X değişkeninin stereojenik karbon atomunda mutlak konfigürasyonu belirlenmemiş olan, tekli diastereoizomer olarak izole edilmiş her bir formül (I) bileşiğinin kimyasal adına yakın olarak rapor edildi.

Her formül (I) bileşiğinin kimyasal adının yanında verilen “epimerik karışım” ifadesi, 10 mutlak konfigürasyonun tahsisi olmadan kiral merkezde (1) çözünen (ayrıştırılmış ve izole edilmiş) ve X grubundaki kiral merkezde çözünmeyen iki diastereoizomerden oluşan bir karışımı göstermektedir.

Bu buluş aynı zamanda buluş bileşiklerinin hazırlanması için proseslerle ilgilidir.

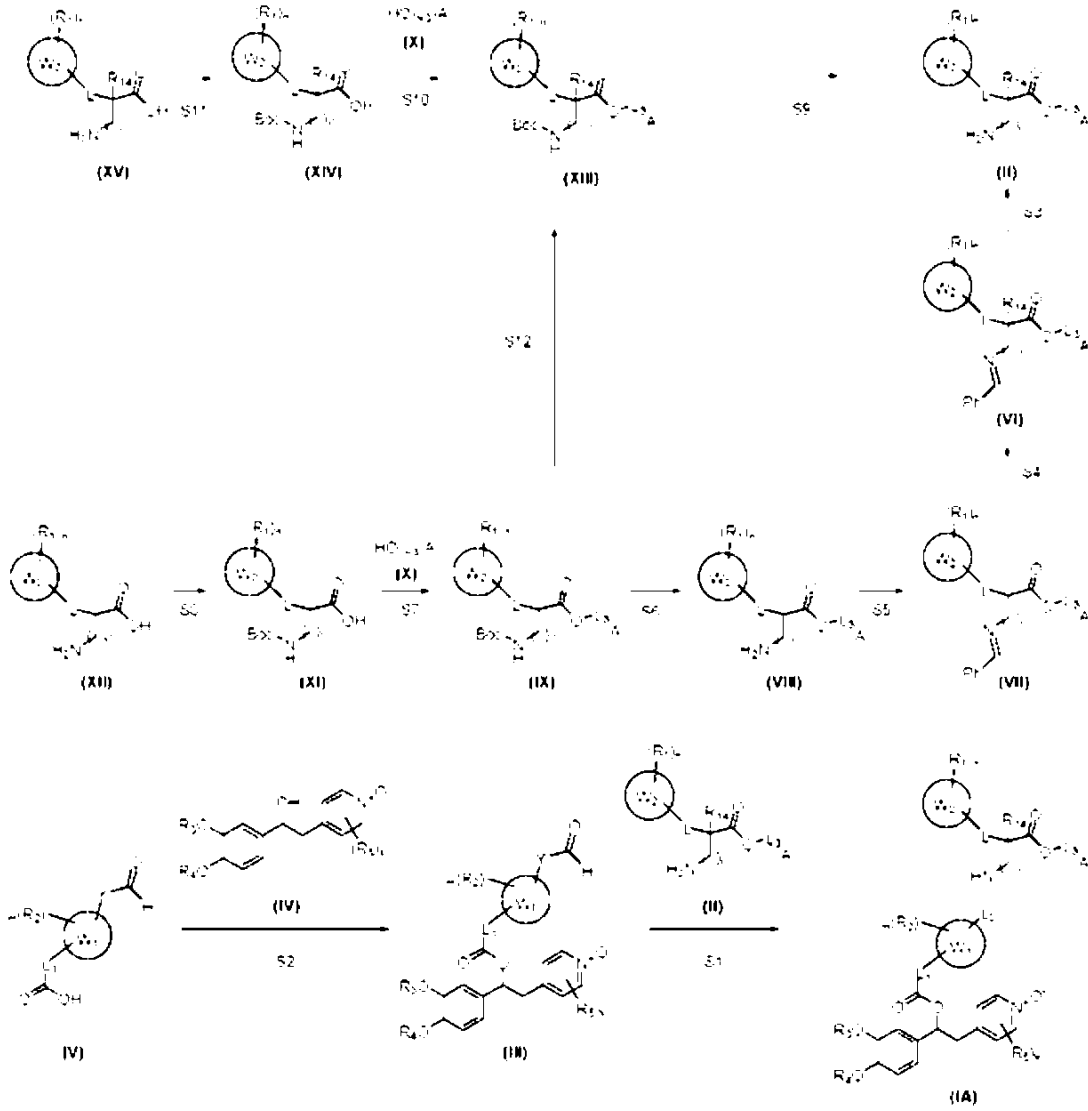
Formül (IA)'ya sahip olan bileşikler, aşağıda rapor edilen Şema A'daki genel sentetik 15 rotalara göre veya teknikte uzman olan kimselerin kolayca uygulayabildiği hafif şekilde modifiye edilmiş prosedürler izlenerek elde edilebilir.

Aşağıda tarif edilen ve takip eden şemalarda belirtilen hazırlama prosesleri, bu buluşun bileşiklerinin hazırlanması için uygun sentetik metotların kapsamını kısıtlayıcı olarak görülmemelidir.

20 Aşağıdaki Şema A'da, formül (IA)'ya sahip bileşikler için ve formül (II) ile (XV)'e sahip bileşikler için, X değişkeni  $X_2$  olup;  $R_{15}$  değişkeni hidrojen olup ve aksi belirtilmediği sürece  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_{14}$ ,  $L$ ,  $L_1$ ,  $W_1$ ,  $L_2$ ,  $W_2$ ,  $A$ ,  $L_3$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $k$  ve  $L_3$  değişkenleri yukarıda tanımlandığı gibi olup, Y değişken bir bağ veya  $-(CH_2)_q$  olup, burada  $q$  1 ile 3 arasında değişen bir tam sayıdır.

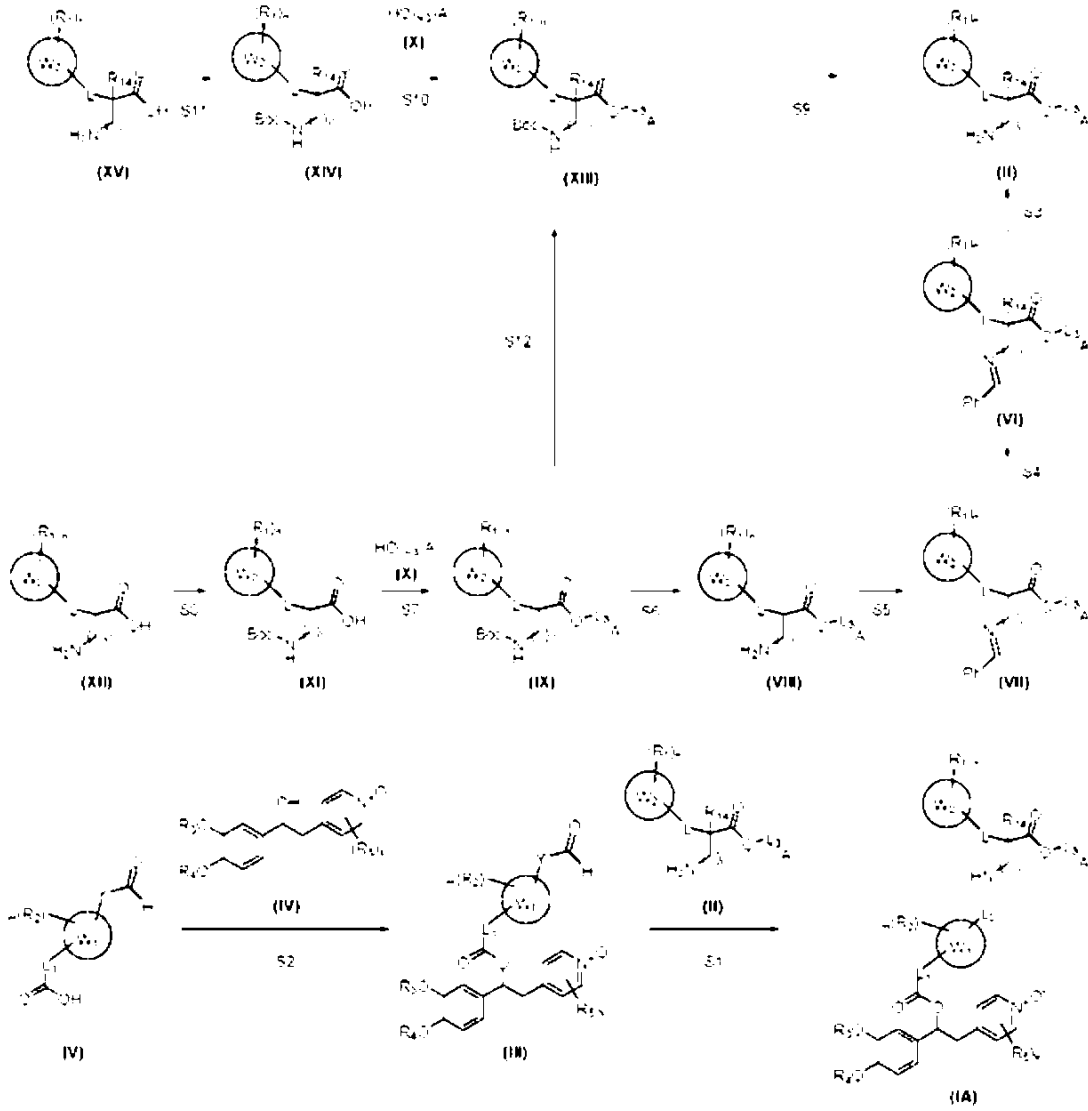


## Şema A



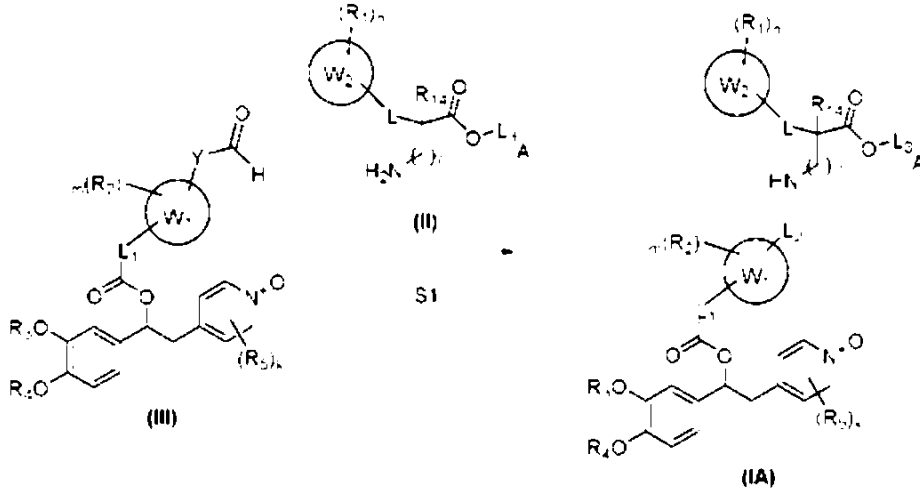
Formül (I)'e sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 1 (S1)'e göre, formül (III)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (II)'ye sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

## Şema A



Formül (I)'e sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 1 (S1)'e göre, formül (III)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (II)'ye sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

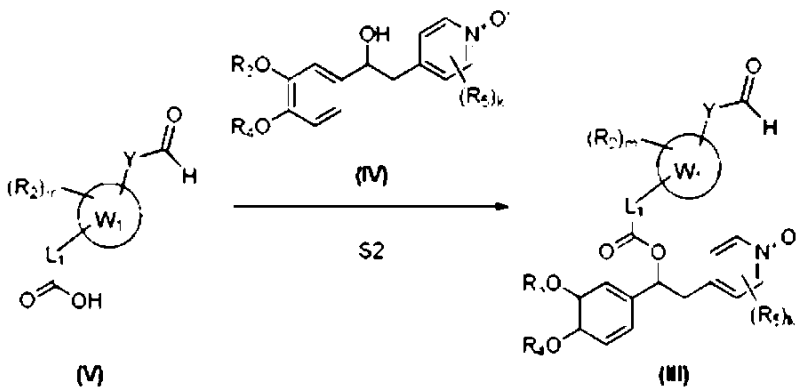
Şema 1 (S1)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (III)'e sahip olan bir bileşiğin, asetonitril, DCM, etanol ya da piridin gibi uygun bir solvent içerisinde, asetik asit gibi isteğe bağlı bir asidin ve NaB(OAc)<sub>3</sub>H ya da NaBH<sub>3</sub>CN gibi bir indirgeyici ajanın ve trietilamin gibi isteğe bağlı bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 40°C veya 60°C gibi uygun bir sıcaklıkta formül (II)'ye sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (III)'e sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 2 (S2)'e göre, formül (V)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (IV)'e sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

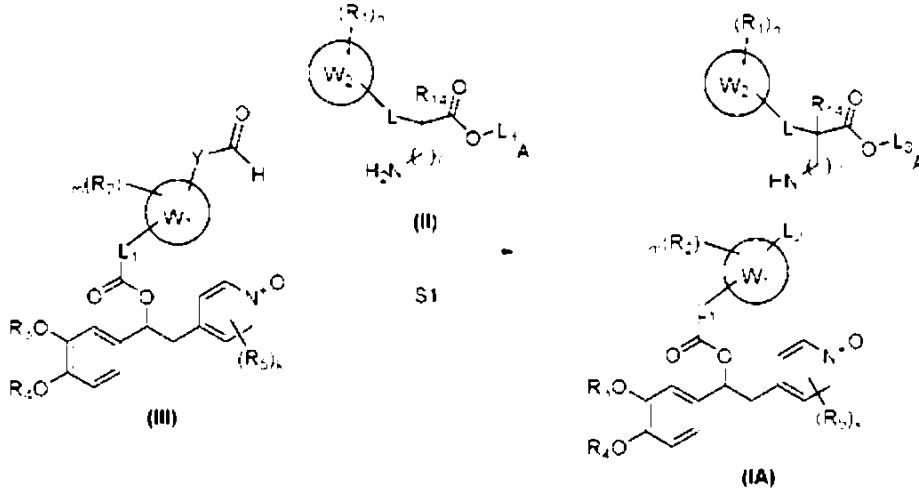
Şema 2 (S2)



10

Tipik reaksiyon koşulları, formül (V)'e sahip olan bir bileşiğin, DCM gibi uygun bir solvent içerisinde, EDC/DMAP ya da HATU gibi uygun bir kenetleme ajanının varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta formül (IV)'e sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içerir.

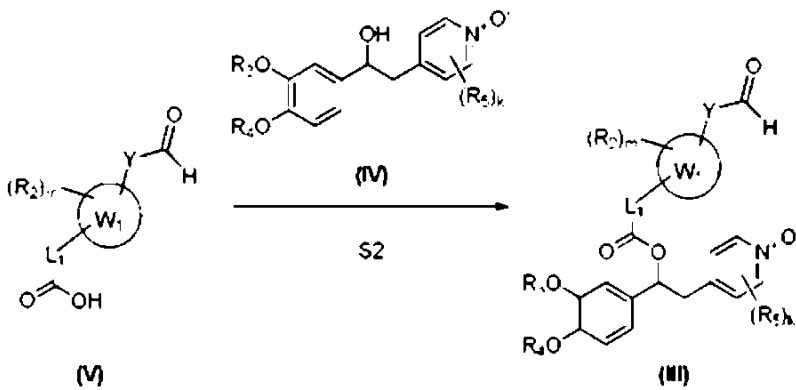
Şema 1 (S1)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (III)'e sahip olan bir bileşiğin, asetonitril, DCM, etanol ya da piridin gibi uygun bir solvent içerisinde, asetik asit gibi isteğe bağlı bir asidin ve NaB(OAc)<sub>3</sub>H ya da NaBH<sub>3</sub>CN gibi bir indirgeyici ajanın ve trietilamin gibi isteğe bağlı bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 40°C veya 60°C gibi uygun bir sıcaklıkta formül (II)'ye sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (III)'e sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 2 (S2)'e göre, formül (V)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (IV)'e sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

Şema 2 (S2)



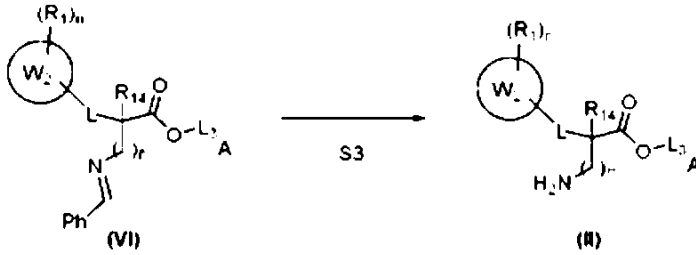
10

Tipik reaksiyon koşulları, formül (V)'e sahip olan bir bileşiğin, DCM gibi uygun bir solvent içerisinde, EDC/DMAP ya da HATU gibi uygun bir kenetleme ajanının varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta formül (IV)'e sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (IV)'e sahip olan bileşikler, sayfa 42 şema 8/A'dan ve sayfa 58'den başlayarak ara ürün 1/A, (S)-3,5-Dikloro-4-(2-(3,4-dimetoksifenil)-2-hidroksietil)piridin 1-oksitve benzerleri için WO 2014/086849 sayılı dokümanda tarif edildiği gibi hazırlanabilir ve burada R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> yukarıda tanımlandığı gibidir.

- 5 Formül (II)'ye sahip olan bileşikler, formül (VI)'ya sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 3 (S3)'e göre hazırlanabilir.

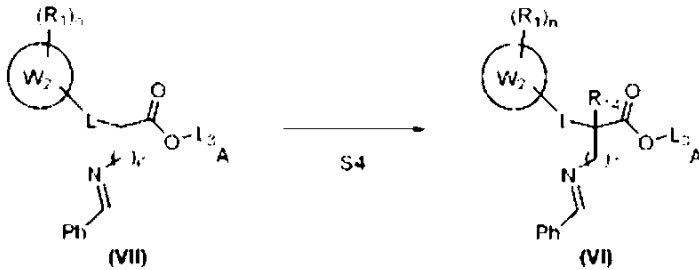
Şema 3 (S3)



- 10 Tipik reaksiyon koşulları, formül (VI)'ya sahip olan bir bileşiğin, THF ya da 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, hidroklorik asit gibi uygun bir asidin varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (VI)'ya sahip olan bileşikler, Şema 4 (S4)'e göre, aşağıda rapor edildiği gibi formül (VII)'ye sahip olan bir bileşiğin reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

Şema 4 (S4)



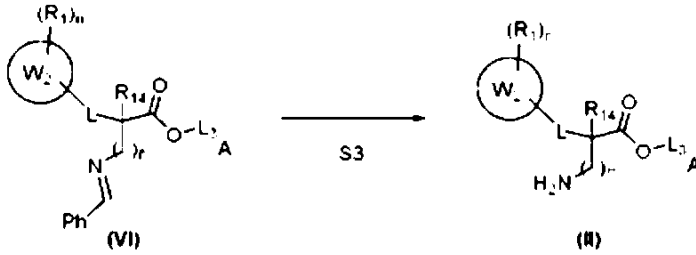
- 15 Tipik reaksiyon koşulları, formül (VII)'e sahip olan bir bileşiğin, THF ya da 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, DBU gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin 0 °C ya da oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta para-formaldehit gibi bir alkilleyici ajanla reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (VII)'ye sahip olan bileşikler, formül (VIII)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda

Formül (IV)'e sahip olan bileşikler, sayfa 42 şema 8/A'dan ve sayfa 58'den başlayarak ara ürün 1/A, (S)-3,5-Dikloro-4-(2-(3,4-dimetoksifenil)-2-hidroksietil)piridin 1-oksite benzerleri için WO 2014/086849 sayılı dokümanda tarif edildiği gibi hazırlanabilir ve burada R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> yukarıda tanımlandığı gibidir.

- 5 Formül (II)'ye sahip olan bileşikler, formül (VI)'ya sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 3 (S3)'e göre hazırlanabilir.

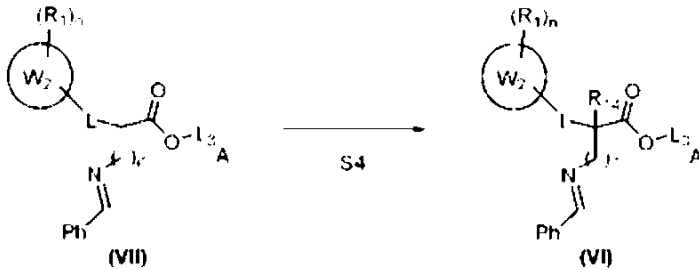
Şema 3 (S3)



- 10 Tipik reaksiyon koşulları, formül (VI)'ya sahip olan bir bileşiğin, THF ya da 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, hidroklorik asit gibi uygun bir asidin varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (VI)'ya sahip olan bileşikler, Şema 4 (S4)'e göre, aşağıda rapor edildiği gibi formül (VII)'ye sahip olan bir bileşiğin reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

Şema 4 (S4)

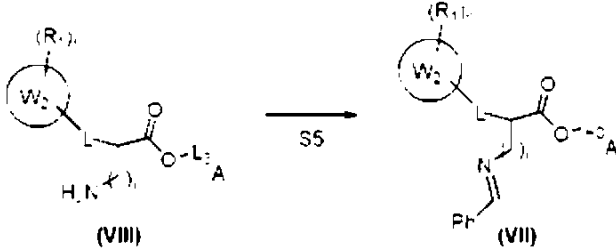


- 15 Tipik reaksiyon koşulları, formül (VII)'e sahip olan bir bileşiğin, THF ya da 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, DBU gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin 0 °C ya da oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta para-formaldehit gibi bir alkilleyici ajanla reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (VII)'ye sahip olan bileşikler, formül (VIII)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda

rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 5 (S5)'e göre hazırlanabilir.

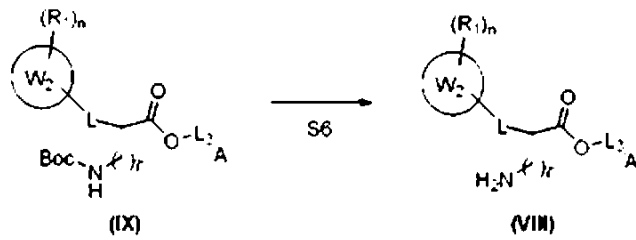
### Şema 5 (S5)



5 Tipik reaksiyon koşulları, formül (VIII)'e sahip olan bir bileşiğin, benzaldehit ya da 4-metoksibenzaldehit gibi bir arilkarboksaldehitte (Ph - CHO), asetonitril, DCM ya da etanol gibi uygun bir solvent içerisinde, trietilamin gibi isteğe bağlı bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 0°C veya 40°C gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (VIII)'e sahip olan bileşikler, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 6 (S6)'ya göre hazırlanabilir.

### Şema 6 (S6)



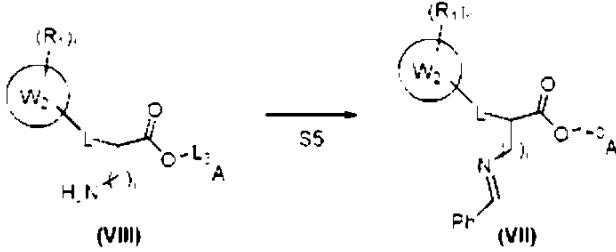
10

Tipik reaksiyon koşulları, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, hidroklorik asit gibi uygun bir asidin varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

15 Formül (IX)'a sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 7 (S7)'ye göre, formül (XI)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 5 (S5)'e göre hazırlanabilir.

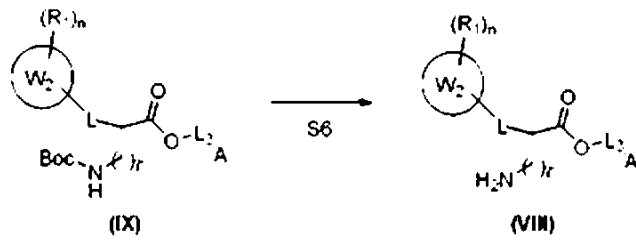
### Şema 5 (S5)



5 Tipik reaksiyon koşulları, formül (VIII)'e sahip olan bir bileşiğin, benzaldehit ya da 4-metoksibenzaldehit gibi bir arilkarboksaldehitte (Ph - CHO), asetonitril, DCM ya da etanol gibi uygun bir solvent içerisinde, trietilamin gibi isteğe bağlı bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 0°C veya 40°C gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (VIII)'e sahip olan bileşikler, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 6 (S6)'ya göre hazırlanabilir.

### Şema 6 (S6)



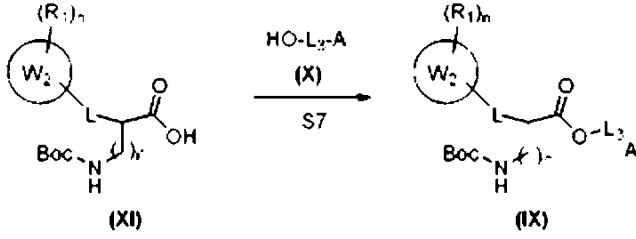
10

Tipik reaksiyon koşulları, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, hidroklorik asit gibi uygun bir asidin varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

15 Formül (IX)'a sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 7 (S7)'ye göre, formül (XI)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.



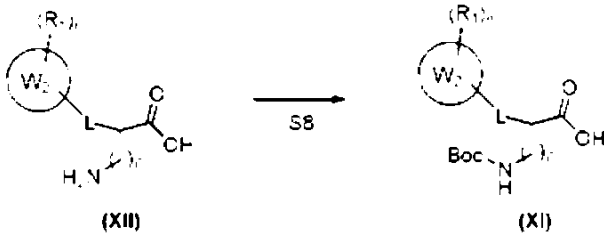
## Şema 7 (S7)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XI)'e sahip olan bir bileşiğin, THF gibi uygun bir solvent içerisinde, DCC/HOBt ya da EDC/DMAP ya da HATU gibi uygun bir kenetleme ajanının varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 40°C gibi uygun bir sıcaklıkta formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içermektedir.

Formül (XI)'e sahip olan bileşikler, formül (XII)'ye sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 8 (S8)'e göre hazırlanabilir.

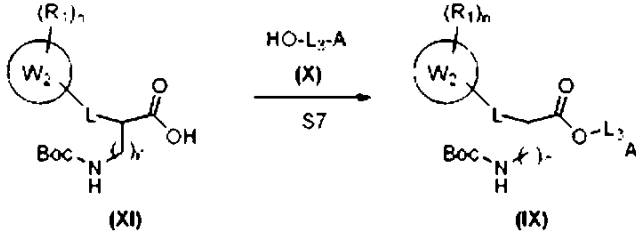
## Şema 8 (S8)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XII)'ye sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan/su gibi uygun bir solvent içerisinde, sodyum hidroksit gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (II)'ye sahip olan bileşikler, formül (XIII)'e sahip olan bir bileşiğin koruma grubunun uzaklaştırılması yoluyla aşağıdaki Şema 9 (S9)'a göre hazırlanabilir.

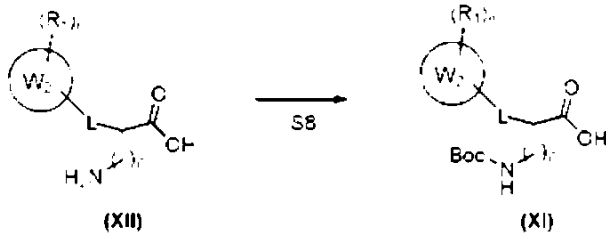
## Şema 7 (S7)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XI)'e sahip olan bir bileşiğin, THF gibi uygun bir solvent içerisinde, DCC/HOBt ya da EDC/DMAP ya da HATU gibi uygun bir kenetleme ajanının varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 40°C gibi uygun bir sıcaklıkta formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içermektedir.

Formül (XI)'e sahip olan bileşikler, formül (XII)'ye sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 8 (S8)'e göre hazırlanabilir.

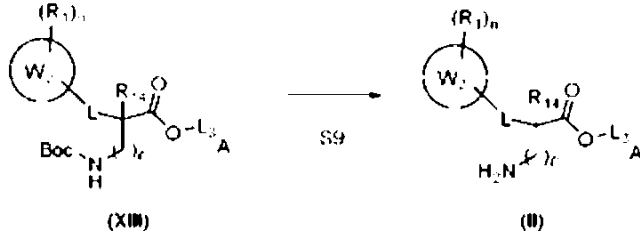
## Şema 8 (S8)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XII)'ye sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan/su gibi uygun bir solvent içerisinde, sodyum hidroksit gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

Formül (II)'ye sahip olan bileşikler, formül (XIII)'e sahip olan bir bileşiğin koruma grubunun uzaklaştırılması yoluyla aşağıdaki Şema 9 (S9)'a göre hazırlanabilir.

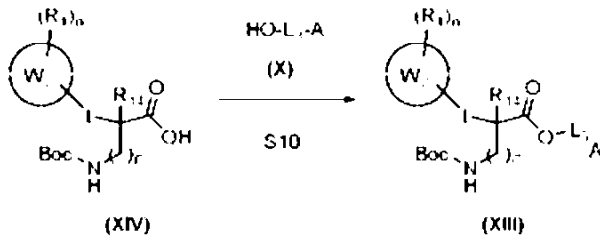
## Şema 9 (S9)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XIII)'e sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, hidroklorik asit gibi uygun bir asidin varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

- 5 Formül (XIII)'e sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 10 (S10)'a göre, formül (XIV)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

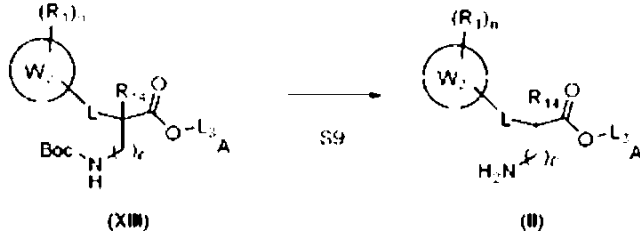
## Şema 10 (S10)



- 10 Tipik reaksiyon koşulları, formül (XIV)'e sahip olan bir bileşiğin, THF gibi uygun bir solvent içerisinde, DCC/HOBt ya da EDC/DMAP ya da HATU gibi uygun bir kenetleme ajanının varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 40°C gibi uygun bir sıcaklıkta formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içermektedir.

Formül (XIV)'e sahip olan bileşikler, formül (XV)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 11 (S11)'e göre hazırlanabilir.

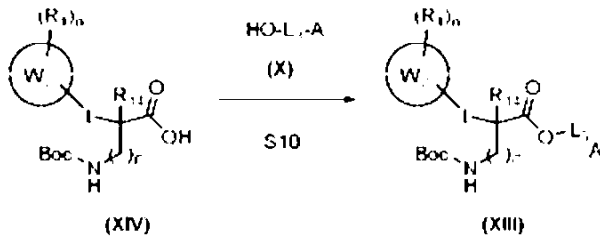
## Şema 9 (S9)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XIII)'e sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, hidroklorik asit gibi uygun bir asidin varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

- 5 Formül (XIII)'e sahip olan bileşikler, aşağıda Şema 10 (S10)'a göre, formül (XIV)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulması yoluyla hazırlanabilir.

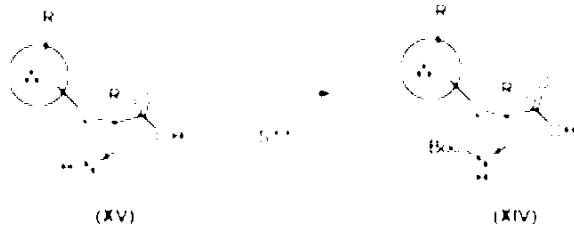
## Şema 10 (S10)



- 10 Tipik reaksiyon koşulları, formül (XIV)'e sahip olan bir bileşiğin, THF gibi uygun bir solvent içerisinde, DCC/HOBt ya da EDC/DMAP ya da HATU gibi uygun bir kenetleme ajanının varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı ya da 40°C gibi uygun bir sıcaklıkta formül (X)'a sahip olan bir bileşikle reaksiyona sokulmasını içermektedir.

Formül (XIV)'e sahip olan bileşikler, formül (XV)'e sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 11 (S11)'e göre hazırlanabilir.

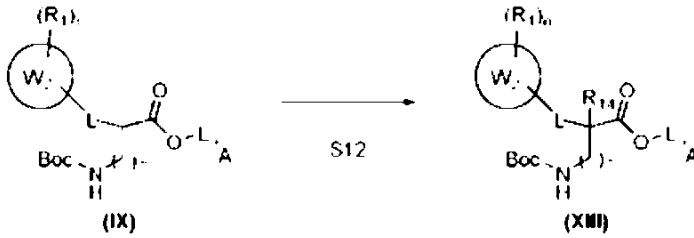
## Şema 11 (S11)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XII)'ye sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan/su gibi uygun bir solvent içerisinde, sodyum hidroksit gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

- 5 Formül (XIII)'e sahip olan bileşikler, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 12 (S12)'ye göre hazırlanabilir.

## Şema 12 (S12)

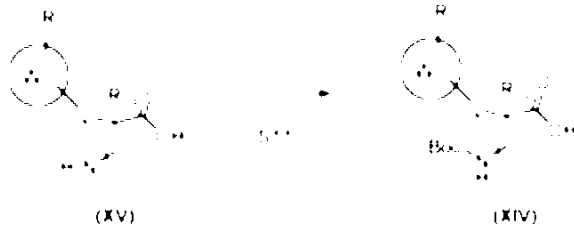


- 10 Tipik reaksiyon koşulları, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin, THF ya da 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, DBU gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin 0 °C ya da oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta para-formaldehit gibi bir alkilleyci ajanla reaksiyona sokulmasını içerir.

- 15 Tarif edilen proses, bu buluşun istenen bileşiklerinin herhangi birini elde etmek için uzman olan bir kimsece bilinen herhangi bir doğru varyant vasıtasıyla doğru bir biçimde modüle edilmeye duyarlı olduğundan özellikle avantajlıdır. Bu varyantlar mevcut buluşun kapsamı içerisinde.

Yukarıdaki açıklamalardan, uzman olan bir kimse için, tarif edilen grupların hepsinin olduğu şekilde ya da doğru bir biçimde korunmuş herhangi bir formda sunulabileceği açıktır.

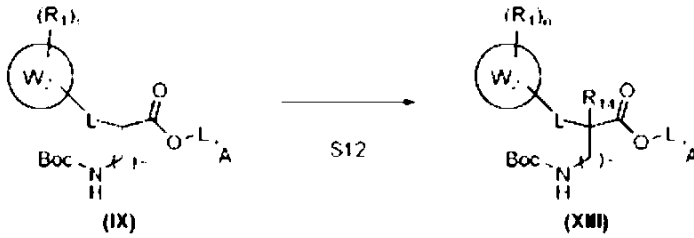
## Şema 11 (S11)



Tipik reaksiyon koşulları, formül (XII)'ye sahip olan bir bileşiğin, 1,4-dioksan/su gibi uygun bir solvent içerisinde, sodyum hidroksit gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta reaksiyona sokulmasını içerir.

- 5 Formül (XIII)'e sahip olan bileşikler, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin aşağıda rapor edildiği gibi reaksiyonu yoluyla Şema 12 (S12)'ye göre hazırlanabilir.

## Şema 12 (S12)



- 10 Tipik reaksiyon koşulları, formül (IX)'a sahip olan bir bileşiğin, THF ya da 1,4-dioksan gibi uygun bir solvent içerisinde, DBU gibi uygun bir bazın varlığında, örneğin 0 °C ya da oda (veya ortam) sıcaklığı gibi uygun bir sıcaklıkta para-formaldehit gibi bir alkilleyici ajanla reaksiyona sokulmasını içerir.

- 15 Tarif edilen proses, bu buluşun istenen bileşiklerinin herhangi birini elde etmek için uzman olan bir kimsece bilinen herhangi bir doğru varyant vasıtasıyla doğru bir biçimde modüle edilmeye duyarlı olduğundan özellikle avantajlıdır. Bu varyantlar mevcut buluşun kapsamı içerisinde.

Yukarıdaki açıklamalardan, uzman olan bir kimse için, tarif edilen grupların hepsinin olduğu şekilde ya da doğru bir biçimde korunmuş herhangi bir formda sunulabileceği açıktır.

Özellikle, ara bileşiklerde ve Şema A ya da Şema B'de gösterilen reaktantlarda bulunabilen ve istenmeyen yan reaksiyonlar ve yan ürünler oluşturabilen fonksiyonel grupların, uygun reaksiyon meydana gelmeden önce uygun bir biçimde korunması gerekir. Benzer şekilde, bu korunmuş aynı grupların sonraki koruma grubu uzaklaştırma işlemi, bahsedilen reaksiyonların tamamlanmasını izleyebilir.

Buluşa göre, aksi belirtilmediği sürece, "koruyucu grup" terimi, bağlandığı grubun fonksiyonunu korumak üzere adapte edilmiş bir koruyucu grubu (PG) göstermektedir. Tipik olarak, koruyucu gruplar amino, hidroksi ya da karboksil fonksiyonlarını korumak üzere kullanılır. Uygun koruyucu gruplar iyi bilinen örneğin benzil, benziloksikarbonil, t-bütoksikarbonil, alkil ya da benzil esterleri veya benzerlerini kapsayabilir [bkz, genel bir referans için, T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1999)].

Benzer şekilde, örneğin karbonil, hidroksi ya da amino grupları gibi bahsedilen grupların herhangi birinin selektif koruma ve koruma grubu uzaklaştırma işlemi, organik sentetik kimyada yaygın şekilde kullanılan çok iyi bilinen yöntemlere göre gerçekleştirilebilir.

Formül (I)'e sahip olan bileşiklerin opsiyonel salifikasyonu, serbest asidik ya da amino gruplarının herhangi birinin uygun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlara doğru şekilde dönüştürülmesi yoluyla gerçekleştirilebilir. Bu durumda da, bu buluşun bileşiklerinin isteğe bağlı salifikasyonu için kullanılan operatif koşulların hepsi, uzman olan kimsenin normal bilgisi dahilindedir.

Yukarıdaki açıklamaların tamamından, bu buluşun uygun bileşiklerinin hazırlanması için bunun her türlü varyantını da kapsayan yukarıdaki prosesin, örneğin şartlara göre uygun yoğunlaştırıcı ajanlar, solventler ve koruyucu grupların seçilmesi yoluyla reaksiyon koşullarının spesifik ihtiyaçlara göre adapte edileceği şekilde uygun bir biçimde modifiye edilebileceği açıktır.

Bu buluş aynı zamanda örneğin Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A yayınında tarif edilenler gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir ya da daha fazla taşıyıcı ile karışım halinde, buluşun bileşiklerinin farmasötik kompozisyonlarını sağlamaktadır.

Buluş bileşiklerinin uygulaması hastanın ihtiyaçlarına göre, örneğin oral, nazal, parenteral (subkütan, intravenöz, intramüsküler, intrasternal ve infüzyon yoluyla)

Özellikle, ara bileşiklerde ve Şema A ya da Şema B'de gösterilen reaktantlarda bulunabilen ve istenmeyen yan reaksiyonlar ve yan ürünler oluşturabilen fonksiyonel grupların, uygun reaksiyon meydana gelmeden önce uygun bir biçimde korunması gerekir. Benzer şekilde, bu korunmuş aynı grupların sonraki koruma grubu uzaklaştırma işlemi, bahsedilen reaksiyonların tamamlanmasını izleyebilir.

Buluşa göre, aksi belirtilmediği sürece, "koruyucu grup" terimi, bağlandığı grubun fonksiyonunu korumak üzere adapte edilmiş bir koruyucu grubu (PG) göstermektedir. Tipik olarak, koruyucu gruplar amino, hidroksi ya da karboksil fonksiyonlarını korumak üzere kullanılır. Uygun koruyucu gruplar iyi bilinen örneğin benzil, benziloksikarbonil, t-bütoksikarbonil, alkil ya da benzil esterleri veya benzerlerini kapsayabilir [bkz, genel bir referans için, T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1999)].

Benzer şekilde, örneğin karbonil, hidroksi ya da amino grupları gibi bahsedilen grupların herhangi birinin selektif koruma ve koruma grubu uzaklaştırma işlemi, organik sentetik kimyada yaygın şekilde kullanılan çok iyi bilinen yöntemlere göre gerçekleştirilebilir.

Formül (I)'e sahip olan bileşiklerin opsiyonel salifikasyonu, serbest asidik ya da amino gruplarının herhangi birinin uygun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlara doğru şekilde dönüştürülmesi yoluyla gerçekleştirilebilir. Bu durumda da, bu buluşun bileşiklerinin isteğe bağlı salifikasyonu için kullanılan operatif koşulların hepsi, uzman olan kimsenin normal bilgisi dahilindedir.

Yukarıdaki açıklamaların tamamından, bu buluşun uygun bileşiklerinin hazırlanması için bunun her türlü varyantını da kapsayan yukarıdaki prosesin, örneğin şartlara göre uygun yoğunlaştırıcı ajanlar, solventler ve koruyucu grupların seçilmesi yoluyla reaksiyon koşullarının spesifik ihtiyaçlara göre adapte edileceği şekilde uygun bir biçimde modifiye edilebileceği açıktır.

Bu buluş aynı zamanda örneğin Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A yayınında tarif edilenler gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir ya da daha fazla taşıyıcı ile karışım halinde, buluşun bileşiklerinin farmasötik kompozisyonlarını sağlamaktadır.

Buluş bileşiklerinin uygulaması hastanın ihtiyaçlarına göre, örneğin oral, nazal, parenteral (subkütan, intravenöz, intramüsküler, intrasternal ve infüzyon yoluyla)



olarak, inhalasyon yoluyla, rektal, vajinal, topikal, lokal, transdermal ve oküler uygulama yoluyla gerçekleştirilebilir. Buluş bileşiklerinin uygulanması için tabletler, jelkaplar, kapsüller, kapsülömsü tabletler, granüller, pastiller ve tozlar gibi katı formlar dahil olmak üzere çeşitli katı oral dozaj formları kullanılabilir. Buluşun bileşikleri tek başına veya farmasötik olarak kabul edilebilir çeşitli taşıyıcılar, seyrelticiler (örneğin 5 sükroz, mannitol, laktoz, nişastalar) ve teknikte bilinen ekşiyanlar, örneğin bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla süspansiyon haline getirici ajanlar, çözündürücüler, tamponlama ajanları, bağlayıcılar, dezentegranlar, koruyucular, renklendiriciler, tatlandırıcılar, yağlama maddeleri ve benzerleri ile kombine halde uygulanabilir. 10 Mevcut buluşun bileşiklerinin uygulanmasında yavaş salım kapsüller, tabletler ve jeller de avantajlıdır.

Bu buluşun bileşiklerinin uygulanması için sulu ve susuz solüsyonlar, emülsiyonlar, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirler gibi çeşitli sıvı oral dozaj formları da kullanılabilir. Bu dozaj formları aynı zamanda koruyucular, sulandırıcı ajanlar, tatlandırıcılar, tat 15 vericiler gibi bilinen uygun ekşiyanlar ve su ve aynı zamanda buluşun bileşiklerini emülsiyon haline getirmek ve/veya süspansiyon haline getirmek için ajanlar gibi bilinen uygun inert seyrelticiler içerebilir. Buluşun bileşikleri örneğin izotonik steril bir solüsyon formunda intravenöz olarak enjekte edilebilir. Başka preparasyonlar da mümkündür.

Mevcut buluşun bileşiklerinin rektal uygulaması için supozituarlar, bileşiğin kakao yağı, 20 salisilatlar ve polietilen glikoller gibi uygun bir ekşiyanla karıştırılması yoluyla hazırlanabilir.

Vajinal uygulama için formülasyonlar aktif bileşene ek olarak bilinen uygun taşıyıcılar içeren krem, jel, macun, köpük ya da sprey formülü formunda olabilir.

Cilde, göze, kulağa ya da buruna uygulama için uygun olan topikal uygulama için 25 farmasötik kompozisyon kremler, merhemler, linimentler, losyonlar, emülsiyonlar, süspansiyonlar, jeller, solüsyonlar, macunlar, tozlar, spreyle ve damlalar formunda olabilir. Topikal uygulama aynı zamanda transdermal flasterler gibi araçlar vasıtasıyla transdermal uygulamayı kapsayabilir.

Respiratuar sistem hastalıklarının tedavisi için bu buluşa göre bileşikler tercih edilen 30 şekliyle inhalasyon yoluyla uygulanır.

Solunabilir preparasyonlar solunabilir tozlar, itici içeren ölçekli aerosoller ya da iticisiz solunabilir formülasyonları kapsamaktadır ve kuru toz inhalatörü, basınçlı ölçekli dozlu

olarak, inhalasyon yoluyla, rektal, vajinal, topikal, lokal, transdermal ve oküler uygulama yoluyla gerçekleştirilebilir. Buluş bileşiklerinin uygulanması için tabletler, jelkaplar, kapsüller, kapsülömsü tabletler, granüller, pastiller ve tozlar gibi katı formlar dahil olmak üzere çeşitli katı oral dozaj formları kullanılabilir. Buluşun bileşikleri tek başına veya farmasötik olarak kabul edilebilir çeşitli taşıyıcılar, seyrelticiler (örneğin 5 sükroz, mannitol, laktoz, nişastalar) ve teknikte bilinen ekşiyanlar, örneğin bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla süspansiyon haline getirici ajanlar, çözündürücüler, tamponlama ajanları, bağlayıcılar, dezentegranlar, koruyucular, renklendiriciler, tatlandırıcılar, yağlama maddeleri ve benzerleri ile kombine halde uygulanabilir. 10 Mevcut buluşun bileşiklerinin uygulanmasında yavaş salım kapsüller, tabletler ve jeller de avantajlıdır.

Bu buluşun bileşiklerinin uygulanması için sulu ve susuz solüsyonlar, emülsiyonlar, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirler gibi çeşitli sıvı oral dozaj formları da kullanılabilir. Bu dozaj formları aynı zamanda koruyucular, sulandırıcı ajanlar, tatlandırıcılar, tat 15 vericiler gibi bilinen uygun ekşiyanlar ve su ve aynı zamanda buluşun bileşiklerini emülsiyon haline getirmek ve/veya süspansiyon haline getirmek için ajanlar gibi bilinen uygun inert seyrelticiler içerebilir. Buluşun bileşikleri örneğin izotonik steril bir solüsyon formunda intravenöz olarak enjekte edilebilir. Başka preparasyonlar da mümkündür.

Mevcut buluşun bileşiklerinin rektal uygulaması için supozituarlar, bileşiğin kakao yağı, 20 salisilatlar ve polietilen glikoller gibi uygun bir ekşiyanla karıştırılması yoluyla hazırlanabilir.

Vajinal uygulama için formülasyonlar aktif bileşene ek olarak bilinen uygun taşıyıcılar içeren krem, jel, macun, köpük ya da sprey formülü formunda olabilir.

Cilde, göze, kulağa ya da buruna uygulama için uygun olan topikal uygulama için 25 farmasötik kompozisyon kremler, merhemler, linimentler, losyonlar, emülsiyonlar, süspansiyonlar, jeller, solüsyonlar, macunlar, tozlar, spreyle ve damlalar formunda olabilir. Topikal uygulama aynı zamanda transdermal flasterler gibi araçlar vasıtasıyla transdermal uygulamayı kapsayabilir.

Respiratuar sistem hastalıklarının tedavisi için bu buluşa göre bileşikler tercih edilen 30 şekliyle inhalasyon yoluyla uygulanır.

Solunabilir preparasyonlar solunabilir tozlar, itici içeren ölçekli aerosoller ya da iticisiz solunabilir formülasyonları kapsamaktadır ve kuru toz inhalatörü, basınçlı ölçekli dozlu

inhalatörü veya bir nebulizörden seçilebilen uygun bir inhalasyon cihazı vasıtasıyla uygulanabilir.

Kuru bir toz olarak uygulama için, önceki teknikten bilinen tek veya çoklu doz solunum cihazlarından yararlanılabilir. Bu durumda, söz konusu toz jelatin, plastik ya da başka kapsüller, kartuşlar ya da blister paketler içerisinde ya da bir rezervuar içerisine doldurulabilir.

Buluşun toz haline getirilmiş bileşiklerine, solunabilir fraksiyonu iyileştirmek için genel olarak toksik olmayan ve buluşun bileşiklerine kimyasal olarak inert olan bir seyreltici ya da taşıyıcı, örneğin uygun laktoz ya da başka her türlü katkı maddesi eklenebilir.

10 Hidrofloroalkanlar gibi itici içeren inhalasyon aerosolleri, buluşun bileşiklerin solüsyon halinde ya da disperse formda içerebilir. İtici gazla kullanılan formülasyonlar aynı zamanda kosolventler, stabilizörler ve isteğe bağlı olarak başka ekspiyantlar gibi başka bileşenler içerebilir.

15 Buluş bileşiklerini içeren itici gazsız solunabilir formülasyonlar sulu, alkollü ya da hidroalkollü ortamda solüsyonlar ya da süspansiyonlar formunda olabilir ve bunlar, önceki teknikten bilinen jet veya ultrasonik nebulizörler ya da Respimat® gibi yumuşak-buharlı nebulizörler yoluyla verilebilir.

Buluşun bileşikleri tek aktif ajan olarak uygulanabilir ya da respiratuar bozuklukların tedavisinde şu anda kullanılanlar gibi örneğin beta2-agonistleri, antimuskarinik ajanlar, 20 kortikosteroidler, mitojenle aktive edilen kinazlar (P38 MAP kinaz) inhibitörleri, nükleer faktör kappa-B kinaz alt birimi beta (IKK2) inhibitörleri, insan nötrofil elastaz (HNE) inhibitörleri, fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörleri, lökotrien modülatörleri, non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar (NSAID'ler) ve mukus düzenleyicileri gibi başka farmasötik aktif bileşenlerle kombinasyon halinde uygulanabilir.

25 Buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin karmoterol, vilanterol (GSK-642444), indakaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalin, AZD-3199, olodaterol (BI-1744-CL), abediterol (LAS-100977), bambuterol, izoproterenol, prokaterol, klenbuterol, reproterol, fenoterol ve ASF-1020 ve bunların tuzlarından oluşan gruptan seçilen bir  $\beta_2$ -agonisti ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

30 Bu buluş aynı zamanda buluşun bir bileşiğinin, flutikazon, propionat, flutikazon furoat, mometazon furoat, beklometazon dipropionat, siklesonid, budesonid, GSK 685698, GSK 870086'dan oluşan gruptan seçilen bir kortikosteroidle kombinasyonlarını

inhalatörü veya bir nebulizörden seçilebilen uygun bir inhalasyon cihazı vasıtasıyla uygulanabilir.

Kuru bir toz olarak uygulama için, önceki teknikten bilinen tek veya çoklu doz solunum cihazlarından yararlanılabilir. Bu durumda, söz konusu toz jelatin, plastik ya da başka kapsüller, kartuşlar ya da blister paketler içerisinde ya da bir rezervuar içerisine doldurulabilir.

Buluşun toz haline getirilmiş bileşiklerine, solunabilir fraksiyonu iyileştirmek için genel olarak toksik olmayan ve buluşun bileşiklerine kimyasal olarak inert olan bir seyreltici ya da taşıyıcı, örneğin uygun laktoz ya da başka her türlü katkı maddesi eklenebilir.

10 Hidrofloroalkanlar gibi itici içeren inhalasyon aerosolleri, buluşun bileşiklerin solüsyon halinde ya da disperse formda içerebilir. İtici gazla kullanılan formülasyonlar aynı zamanda kosolventler, stabilizörler ve isteğe bağlı olarak başka ekspiyantlar gibi başka bileşenler içerebilir.

15 Buluş bileşiklerini içeren itici gazsız solunabilir formülasyonlar sulu, alkollü ya da hidroalkollü ortamda solüsyonlar ya da süspansiyonlar formunda olabilir ve bunlar, önceki teknikten bilinen jet veya ultrasonik nebulizörler ya da Respimat® gibi yumuşak-buharlı nebulizörler yoluyla verilebilir.

Buluşun bileşikleri tek aktif ajan olarak uygulanabilir ya da respiratuar bozuklukların tedavisinde şu anda kullanılanlar gibi örneğin beta2-agonistleri, antimuskarinik ajanlar, 20 kortikosteroidler, mitojenle aktive edilen kinazlar (P38 MAP kinaz) inhibitörleri, nükleer faktör kappa-B kinaz alt birimi beta (IKK2) inhibitörleri, insan nötrofil elastaz (HNE) inhibitörleri, fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörleri, lökotrien modülatörleri, non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar (NSAID'ler) ve mukus düzenleyicileri gibi başka farmasötik aktif bileşenlerle kombinasyon halinde uygulanabilir.

25 Buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin karmoterol, vilanterol (GSK-642444), indakaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalin, AZD-3199, olodaterol (BI-1744-CL), abediterol (LAS-100977), bambuterol, izoproterenol, prokaterol, klenbuterol, reproterol, fenoterol ve ASF-1020 ve bunların tuzlarından oluşan gruptan seçilen bir  $\beta_2$ -agonisti ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

30 Bu buluş aynı zamanda buluşun bir bileşiğinin, flutikazon, propionat, flutikazon furoat, mometazon furoat, beklometazon dipropionat, siklesonid, budesonid, GSK 685698, GSK 870086'dan oluşan gruptan seçilen bir kortikosteroidle kombinasyonlarını

sağlamaktadır.

Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin aklidinyum, tiotropium, ipratropium, trospium, glikopirronyum ve oksitropium tuzlarından oluşan gruptan seçilen bir antimuskarinik ajanla kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- 5 Mevcut buluş aynı zamanda buluşun bir bileşiğinin AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfillin, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 ve SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 ve RPL-554'ten oluşan gruptan seçilen bir PDE4 inhibitörü ile
- 10 kombinasyonlarını sağlamaktadır.

Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin semapimod, talmapimod, pirfenidon, PH-797804, GSK-725, minokin ve losmapimod ve bunların tuzlarından oluşan gruptan seçilen bir P38 MAP kinaz inhibitörü ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- Tercih edilen bir uygulamada, mevcut buluş, buluşun bir bileşiğinin bir IKK2 inhibitörü
- 15 ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

Buluş aynı zamanda buluşun bir bileşiğinin AAT, ADC-7828, Aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafin, SPHD-400, prolastin C ve prolastin inhalemeden oluşan gruptan seçilen bir HNE inhibitörü ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- 20 Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin montelukast, zafirlukast ve pranlukasttan oluşan gruptan seçilen bir lökotrien modülatörü ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin ibuprofen ve ketoprofenden oluşan gruptan seçilen bir NSAID ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- 25 Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 ve gefitinibden oluşan gruptan seçilen bir mukus düzenleyici ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- Buluşun bileşiklerinin dozajları tedavi edilecek olan belirli hastalık, semptomların şiddeti, uygulama rotası, dozaj aralığının frekansı, yararlanılan belirli bileşik, bileşiğin
- 30 efikasitesi, toksikoloji profili ve farmakokinetik profili gibi çeşitli etmenlere bağlıdır.

Avantajlı bir biçimde, bu buluşun bileşikleri örneğin 0.001 ve 1000 mg/gün, tercih edilen

sağlamaktadır.

Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin aklidinyum, tiotropium, ipratropium, trospium, glikopirronyum ve oksitropium tuzlarından oluşan gruptan seçilen bir antimuskarinik ajanla kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- 5 Mevcut buluş aynı zamanda buluşun bir bileşiğinin AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfillin, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 ve SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 ve RPL-554'ten oluşan gruptan seçilen bir PDE4 inhibitörü ile
- 10 kombinasyonlarını sağlamaktadır.

Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin semapimod, talmapimod, pirfenidon, PH-797804, GSK-725, minokin ve losmapimod ve bunların tuzlarından oluşan gruptan seçilen bir P38 MAP kinaz inhibitörü ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- Tercih edilen bir uygulamada, mevcut buluş, buluşun bir bileşiğinin bir IKK2 inhibitörü
- 15 ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

Buluş aynı zamanda buluşun bir bileşiğinin AAT, ADC-7828, Aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafin, SPHD-400, prolastin C ve prolastin inhalemeden oluşan gruptan seçilen bir HNE inhibitörü ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- 20 Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin montelukast, zafirlukast ve pranlukasttan oluşan gruptan seçilen bir lökotrien modülatörü ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin ibuprofen ve ketoprofenden oluşan gruptan seçilen bir NSAID ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- 25 Bu buluş aynı zamanda bu buluşun bir bileşiğinin INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 ve gefitinibden oluşan gruptan seçilen bir mukus düzenleyici ile kombinasyonlarını sağlamaktadır.

- Buluşun bileşiklerinin dozajları tedavi edilecek olan belirli hastalık, semptomların şiddeti, uygulama rotası, dozaj aralığının frekansı, yararlanılan belirli bileşik, bileşiğin
- 30 efikasitesi, toksikoloji profili ve farmakokinetik profili gibi çeşitli etmenlere bağlıdır.

Avantajlı bir biçimde, bu buluşun bileşikleri örneğin 0.001 ve 1000 mg/gün, tercih edilen

şekliyle 0.1 ve 500 mg/gün arasını içeren bir dozajda uygulanabilir.

İnhalasyon rotasıyla uygulandıkları zaman, bu buluşun bileşiklerinin dozajı avantajlı bir biçimde 0.01 ve 20 mg/gün, tercih edilen şekliyle 0.1 ve 10 mg/gün aralığını içerir.

5 Tercih edilen şekliyle, astım, kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi her türlü obstrüktif respiratuar hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bu buluşun bileşikleri tek başına ya da başka aktif bileşenlerle kombine halde uygulanabilir.

Bu buluşun bileşikleri, içerisinde PDE4 inhibisyonu ya da M3 antagonizminin gerekli olduğu herhangi bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için uygulanabilir.

10 Bahsedilen hastalık şunları kapsamaktadır: alerjik hastalık durumları, örneğin atopik dermatit, ürtiker, alerjik rinit, alerjik konjunktivit, vernal konjunktivit, eozinofilik granülom, psoriyazis, inflamatuvar artrit, romatoid artrit, septik şok, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, miyokardiyum ve beyindeki reperfüzyon hasarı, kronik glomerulonefrit, endotoksik şok, kistik fibroz, arteriyel restenoz, ateroskleroz, keratoz, romatoid spondilir, osteoartrit,

15 pyresis, diabetes mellitus, pnömokonyoz, toksik ve alerjik kontakt egzema, atopik egzema, seboreik egzema, liken simpleks, güneş yanığı, anojenital alanda prurit, saçkıran, hipertrofik skarlar, diskoid lupus eritematöz, sisemik lupus eritematöz, folüküler ve geniş alanlı piyodermi, endojen ve eksojen akne, akne rozasea, Behçet hastalığı, anafilaktoid purpura nefrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, lösemi, multipl

20 skleroz, gastrointestinal hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve benzerleri.

Bunlar aynı zamanda nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, örneğin Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, amilolateroskleroz (ALS), multipl sistem atrofisi (MSA), şizofreni, Parkinson hastalığı, Huntington's hastalığı, Pick hastalığı, depresyon, inme ve omurilik hasarını kapsamaktadır.

25 Buluş şimdi aşağıdaki örnekler vasıtasıyla daha ayrıntılı açıklanacaktır.

## **ÖRNEKLER**

### **Kısaltmalar**

- Boc terbütoksikarbonil

- Cbz Benziloksikarbonil

30 DCC = N,N'-Disikohexilkarbodiimid; HOBt = hidroksibenzotriazol; HATU = (Dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloksi) metaniminium

şekliyle 0.1 ve 500 mg/gün arasını içeren bir dozajda uygulanabilir.

İnhalasyon rotasıyla uygulandıkları zaman, bu buluşun bileşiklerinin dozajı avantajlı bir biçimde 0.01 ve 20 mg/gün, tercih edilen şekliyle 0.1 ve 10 mg/gün aralığını içerir.

5 Tercih edilen şekliyle, astım, kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi her türlü obstrüktif respiratuar hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için bu buluşun bileşikleri tek başına ya da başka aktif bileşenlerle kombine halde uygulanabilir.

Bu buluşun bileşikleri, içerisinde PDE4 inhibisyonu ya da M3 antagonizminin gerekli olduğu herhangi bir hastalığın önlenmesi ve/veya tedavisi için uygulanabilir.

10 Bahsedilen hastalık şunları kapsamaktadır: alerjik hastalık durumları, örneğin atopik dermatit, ürtiker, alerjik rinit, alerjik konjunktivit, vernal konjunktivit, eozinofilik granülom, psoriyazis, inflamatuvar artrit, romatoid artrit, septik şok, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, miyokardiyum ve beyindeki reperfüzyon hasarı, kronik glomerulonefrit, endotoksik şok, kistik fibroz, arteriyel restenoz, ateroskleroz, keratoz, romatoid spondilir, osteoartrit, 15 pyresis, diabetes mellitus, pnömokonyoz, toksik ve alerjik kontakt egzema, atopik egzema, seboreik egzema, liken simpleks, güneş yanığı, anojenital alanda prurit, saçkıran, hipertrofik skarlar, diskoid lupus eritematöz, sisemik lupus eritematöz, folüküler ve geniş alanlı piyodermi, endojen ve eksojen akne, akne rozasea, Behçet hastalığı, anafilaktoid purpura nefrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, lösemi, multipl 20 skleroz, gastrointestinal hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve benzerleri.

Bunlar aynı zamanda nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, örneğin Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, amilolateroskleroz (ALS), multipl sistem atrofisi (MSA), şizofreni, Parkinson hastalığı, Huntington's hastalığı, Pick hastalığı, depresyon, inme ve omurilik hasarını kapsamaktadır.

25 Buluş şimdi aşağıdaki örnekler vasıtasıyla daha ayrıntılı açıklanacaktır.

## **ÖRNEKLER**

### **Kısaltmalar**

- Boc terbütoksikarbonil

- Cbz Benziloksikarbonil

30 DCC = N,N'-Disikohexilkarbodiimid; HOBt = hidroksibenzotriazol; HATU = (Dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloksi) metaniminium



heksaflorofosfat; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilamino- propil) karbodiimid hidroklorür; DBU = 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en; DMAP = 4-dimetilaminopiridin; DMF = dimetilformamid; DMSO = dimetil sülfoksit EtOAc = etil asetat; RT = oda sıcaklığı; THF = tetrahidrofuran; DCM = diklorometan; MeOH = metil alkol; EtOH = etil alkol; LHMDs = lityum bis(trimetilsilil)amid; m-CPBA = meta-kloroperoksibenzoik asit; TFA = trifloroasetik asit; LC-MS = Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi; NMR = nükleer manyetik rezonans; HPLC = yüksek basınçlı sıvı kromatografisi; MPLC = orta basınçlı sıvı kromatografisi; SFC = Süperkritik Akışkan Kromatografisi

### **Genel Deney Ayrıntıları**

#### 10 **Analitik Metotlar**

##### **Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi**

###### **Metot 1**

LC-MS analizi 3.5 dakika içerisinde % 5-95 asetonitril/su lineer gradiyenti (her mobil fazda % 0.1 formik asitle) olan ve 2.0 dakika boyunca % 95'te tutulan bir Phenomenex Luna C18 (2) kolon (5 mm, 100 x 4.6 mm plus guard kartuş) kullanarak, bir Micromass ZQ tek quadrapole kütle spektrometresine kenetlenen Waters 2996 Diyot Dizisi Dedektörü olan bir Waters 2795 Alliance HT HPLC üzerinde gerçekleştirildi.

###### **Metot 2**

LC-MS analizi ilk olarak 0.5 dakika boyunca % 5 asetonitril/su (sulu mobil fazda 10 mM amonyum bikarbonat ile) ve bunu takiben 3.5 dakika boyunca % 5-95'te ve daha sonra 1.5 dakika boyunca % 95 lineer gradiyent kullanılarak, bir Waters Xterra MS C18 kolon (5 mm, 100 x 4.6 mm plus guard kartuş) kullanarak, Micromass ZQ tek quadrapole kütle spektrometresine kenetlenen Waters 2996 Diyot Dizisi Dedektörü olan bir Waters 2795 Alliance HT HPLC üzerinde gerçekleştirildi.

###### 25 **Metot 3**

UPLC-MS analizi, ilk olarak 1.2 dakika boyunca % 5 asetonitril/su (her mobil fazda % 0.1 formik asitle) düzeyinde ve bunu takiben 3.5 dakika % 5-100 ve daha sonra 1.5 dakika boyunca % 100 (F = 0.5 mL/dak) lineer gradiyentte tutulan bir Waters HSS C18 kolon (1.8 µm, 100 X 2.1 mm) kullanarak bir Waters SQD2 tek kuadrupol kütle spektrometresine kenetlenen Waters Diyot Dizisi Dedektörü ile bir Waters Acquity I-Class üzerinde gerçekleştirildi.

heksaflorofosfat; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilamino- propil) karbodiimid hidroklorür; DBU = 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en; DMAP = 4-dimetilaminopiridin; DMF = dimetilformamid; DMSO = dimetil sülfoksit EtOAc = etil asetat; RT = oda sıcaklığı; THF = tetrahidrofuran; DCM = diklorometan; MeOH = metil alkol; EtOH = etil alkol; LHMDs = lityum bis(trimetilsilil)amid; m-CPBA = meta-kloroperoksibenzoik asit; TFA = trifloroasetik asit; LC-MS = Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi; NMR = nükleer manyetik rezonans; HPLC = yüksek basınçlı sıvı kromatografisi; MPLC = orta basınçlı sıvı kromatografisi; SFC = Süperkritik Akışkan Kromatografisi

### **Genel Deney Ayrıntıları**

#### 10 **Analitik Metotlar**

##### **Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi**

###### **Metot 1**

LC-MS analizi 3.5 dakika içerisinde % 5-95 asetonitril/su lineer gradiyenti (her mobil fazda % 0.1 formik asitle) olan ve 2.0 dakika boyunca % 95'te tutulan bir Phenomenex Luna C18 (2) kolon (5 mm, 100 x 4.6 mm plus guard kartuş) kullanarak, bir Micromass ZQ tek quadrapole kütle spektrometresine kenetlenen Waters 2996 Diyot Dizisi Dedektörü olan bir Waters 2795 Alliance HT HPLC üzerinde gerçekleştirildi.

###### **Metot 2**

LC-MS analizi ilk olarak 0.5 dakika boyunca % 5 asetonitril/su (sulu mobil fazda 10 mM amonyum bikarbonat ile) ve bunu takiben 3.5 dakika boyunca % 5-95'te ve daha sonra 1.5 dakika boyunca % 95 lineer gradiyent kullanılarak, bir Waters Xterra MS C18 kolon (5 mm, 100 x 4.6 mm plus guard kartuş) kullanarak, Micromass ZQ tek quadrapole kütle spektrometresine kenetlenen Waters 2996 Diyot Dizisi Dedektörü olan bir Waters 2795 Alliance HT HPLC üzerinde gerçekleştirildi.

###### 25 **Metot 3**

UPLC-MS analizi, ilk olarak 1.2 dakika boyunca % 5 asetonitril/su (her mobil fazda % 0.1 formik asitle) düzeyinde ve bunu takiben 3.5 dakika % 5-100 ve daha sonra 1.5 dakika boyunca % 100 (F = 0.5 mL/dak) lineer gradiyentte tutulan bir Waters HSS C18 kolon (1.8 µm, 100 X 2.1 mm) kullanarak bir Waters SQD2 tek kuadropol kütle spektrometresine kenetlenen Waters Diyot Dizisi Dedektörü ile bir Waters Acquity I-Class üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 4**

UPLC-MS analizi, ilk olarak 1.2 dakika boyunca % 5 asetonyitril/su (her mobil fazda 10 mM amonyum bikarbonat ile) düzeyinde ve bunu takiben 3.5 dakika % 5-100 ve daha sonra 1.5 dakika boyunca % 100 (F = 0.5 mL/dak) düzeyinde tutulan bir Waters BEH Shield RP18 kolon (1.7 µm, 100 X 2.1 mm) kullanarak bir Waters SQD2 tek kuadrupol kütle spektrometresine kenetlenen Waters Diyot Dizisi Dedektörü ile bir Waters Acquity I-Class üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 24**

UPLC-MS analizi, ilk olarak 2.5 dakika boyunca % 5 asetonyitril/su (her mobil fazda % 0.1 formik asitle) düzeyinde ve bunu takiben 2.4 dakika % 4-100 ve daha sonra 0.1 dakika boyunca % 100 (F = 0.5 mL/dak) lineer gradyentte tutulan bir Waters HSS T3 kolon (1.8 µm, 100 X 2.1 mm) kullanarak bir Waters SQD2 tek kuadrupol kütle spektrometresine kenetlenen Waters Diyot Dizisi Dedektörü ile bir Waters Acquity I-Class üzerinde gerçekleştirildi.

**15 Süperkritik Akışkan Kromatografisi - Kütle Spektrometri analitik koşulları****Metot 5**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 35 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Lux Cellulose-4 kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**20 Metot 6**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 50 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Lux Cellulose-4 kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 7**

25 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 30 etanol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 8**

30 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 35 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon

**Metot 4**

UPLC-MS analizi, ilk olarak 1.2 dakika boyunca % 5 asetonyitril/su (her mobil fazda 10 mM amonyum bikarbonat ile) düzeyinde ve bunu takiben 3.5 dakika % 5-100 ve daha sonra 1.5 dakika boyunca % 100 (F = 0.5 mL/dak) düzeyinde tutulan bir Waters BEH Shield RP18 kolon (1.7 µm, 100 X 2.1 mm) kullanarak bir Waters SQD2 tek kuadropol kütle spektrometresine kenetlenen Waters Diyot Dizisi Dedektörü ile bir Waters Acquity I-Class üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 24**

UPLC-MS analizi, ilk olarak 2.5 dakika boyunca % 5 asetonyitril/su (her mobil fazda % 0.1 formik asitle) düzeyinde ve bunu takiben 2.4 dakika % 4-100 ve daha sonra 0.1 dakika boyunca % 100 (F = 0.5 mL/dak) lineer gradyentte tutulan bir Waters HSS T3 kolon (1.8 µm, 100 X 2.1 mm) kullanarak bir Waters SQD2 tek kuadropol kütle spektrometresine kenetlenen Waters Diyot Dizisi Dedektörü ile bir Waters Acquity I-Class üzerinde gerçekleştirildi.

**15 Süperkritik Akışkan Kromatografisi - Kütle Spektrometri analitik koşulları****Metot 5**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 35 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Lux Cellulose-4 kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**20 Metot 6**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 50 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Lux Cellulose-4 kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 7**

25 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 30 etanol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 8**

30 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 35 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon

kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 9**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 40 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
5 kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 10**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 55 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **10 Metot 11**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 30 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 12**

15 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 35 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 13**

20 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 40 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 14**

25 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 45 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 15**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 55 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 9**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 40 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
5 kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 10**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 55 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **10 Metot 11**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 30 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 12**

15 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 35 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 13**

20 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 40 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 14**

25 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 45 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

#### **Metot 15**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan,  
% 55 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Amiloz-C kolon  
kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 16**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 35 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Selüloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

5 **Metot 17**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 30 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC selüloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 18**

10 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 55 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Chiralpak IC kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 19**

15 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 15 metil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Lux Selüloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Kiral HPLC-analitik koşulları****Metot 20**

20 Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 50 etil alkol/heptan (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Amiloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 series HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 21**

25 Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 50 izo-propil alkol/heptane (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Amiloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 series HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 22**

Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 50 izo-propil alkol/heptan (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Selüloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 serisi HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 16**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 35 etil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC Selüloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

5 **Metot 17**

SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 30 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir YMC selüloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 18**

10 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 55 izo-propil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Chiralpak IC kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 19**

15 SFC-MS analizi, 5 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığında çalıştırılan, % 15 metil alkol/CO<sub>2</sub> (% 0.1 dietilaminle) izokratik olan bir Lux Selüloz-C kolon kullanarak Waters SQD ile bir Waters/Thar SFC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Kiral HPLC-analitik koşulları****Metot 20**

20 Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 50 etil alkol/heptan (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Amiloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 series HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 21**

25 Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 50 izo-propil alkol/heptane (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Amiloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 series HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

**Metot 22**

Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 50 izo-propil alkol/heptan (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Selüloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 serisi HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.



### Metot 23

Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 30 izo-propil alkol/heptan (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Selüloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 serisi HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

### 5 NMR

<sup>1</sup>H Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, aksi belirtilmediği sürece oda sıcaklığı civarında belirtilen solvent kullanarak 400 MHz dalga boyunda çalıştırılan bir Bruker enstrüman kullanarak gerçekleştirildi. Tüm durumlarda, NMR verileri önerilen yapılarla tutarlıydı. Karakteristik kimyasal kaymalar ( $\delta$ ), başlıca pik değerlerin gösterimi için geleneksel kısaltmalar kullanarak milyonda bir parça olarak verildi: örneğin s, tekli; d, ikili; t, üçlü; q, dördü; dd, ikililerin ikilisi; dt, üçlülerin ikilisi; m, çoklu; br, geniş.

### Hazırlayıcı ters-fazlı HPLC koşulları

Bir Waters Fractionlynx hazırlayıcı HPLC sistemi (2525 pompa, 2996/2998 UV/VIS dedektör, 2767 sıvı işleyici) kullanarak ters fazlı HPLC ya da bir Gilson Trilution UV yönlendirilmiş sistem gibi eşdeğer bir HPLC sistemiyle hazırlayıcı HPLC saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Waters 2767 sıvı işleyici, hem otomatik örnekleyici hem de fraksiyon toplayıcı olarak işlev gördü.

Bileşiklerin hazırlayıcı saflaştırma işlemi için kullanılan kolonlar 10 mm 19 X 150 mm düzeyinde Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Fenil Heksil ya da Waters Xbridge Fenil veya Waters CSH Fenil Heksil, 19 X 150, 5 mm kolundu.

Asidik ya da bazik koşullar altında asetonitril ve metanol solvent sistemlerine dayalı uygun odaklanmış gradientler seçildi.

Asidik/bazik koşullar altında kullanılan modifiye ediciler sırasıyla formik asit ya da trifloroasetik asit (% 0.1 hacim/hacim) ve amonyum bikarbonatı (10 mM).

Saflaştırma, 210-400 nm'de izlenerek Waters Fractionlynx yazılımıyla kontrol edildi ve 260 nm'de bir eşik toplama değerini ve Fractionlynx kullanıldığı zamanda APi koşulları altında gözlemlendiği gibi hedef moleküler iyonun varlığını tetikledi. Toplanan fraksiyonlar LCMS (Waters SQD ile Waters Acquity systems) ile analiz edildi.

### Kiral Ayırma Protokolü

30 Bileşiklerin diastereomerik ayırma işlemi, bir Gilson Trilution hazırlayıcı HPLC sistemi

### Metot 23

Chiral HPLC analizi, 1 ml/dak düzeyinde % 30 izo-propil alkol/heptan (% 0.1 dietilamin) ile bir YMC Selüloz-C kolon kullanarak bir Agilent 1200 serisi HPLC sistem üzerinde gerçekleştirildi.

### 5 NMR

<sup>1</sup>H Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, aksi belirtilmediği sürece oda sıcaklığı civarında belirtilen solvent kullanarak 400 MHz dalga boyunda çalıştırılan bir Bruker enstrüman kullanarak gerçekleştirildi. Tüm durumlarda, NMR verileri önerilen yapılarla tutarlıydı. Karakteristik kimyasal kaymalar ( $\delta$ ), başlıca pik değerlerin gösterimi için geleneksel kısaltmalar kullanarak milyonda bir parça olarak verildi: örneğin s, tekli; d, ikili; t, üçlü; q, dördü; dd, ikililerin ikilisi; dt, üçlülerin ikilisi; m, çoklu; br, geniş.

### Hazırlayıcı ters-fazlı HPLC koşulları

Bir Waters Fractionlynx hazırlayıcı HPLC sistemi (2525 pompa, 2996/2998 UV/VIS dedektör, 2767 sıvı işleyici) kullanarak ters fazlı HPLC ya da bir Gilson Trilution UV yönlendirilmiş sistem gibi eşdeğer bir HPLC sistemiyle hazırlayıcı HPLC saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Waters 2767 sıvı işleyici, hem otomatik örnekleyici hem de fraksiyon toplayıcı olarak işlev gördü.

Bileşiklerin hazırlayıcı saflaştırma işlemi için kullanılan kolonlar 10 mm 19 X 150 mm düzeyinde Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Fenil Heksil ya da Waters Xbridge Fenil veya Waters CSH Fenil Heksil, 19 X 150, 5 mm kolundu.

Asidik ya da bazik koşullar altında asetonitril ve metanol solvent sistemlerine dayalı uygun odaklanmış gradientler seçildi.

Asidik/bazik koşullar altında kullanılan modifiye ediciler sırasıyla formik asit ya da trifloroasetik asit (% 0.1 hacim/hacim) ve amonyum bikarbonatı (10 mM).

Saflaştırma, 210-400 nm'de izlenerek Waters Fractionlynx yazılımıyla kontrol edildi ve 260 nm'de bir eşik toplama değerini ve Fractionlynx kullanıldığı zamanda APi koşulları altında gözlemlendiği gibi hedef moleküler iyonun varlığını tetikledi. Toplanan fraksiyonlar LCMS (Waters SQD ile Waters Acquity systems) ile analiz edildi.

### Kiral Ayırma Protokolü

30 Bileşiklerin diastereomerik ayırma işlemi, bir Gilson Trilution hazırlayıcı HPLC sistemi

(322 pompa, 155 UV/VIS, GX281 sıvı işleyici ve fraksiyon toplayıcı) kullanarak kiral Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) vasıtasıyla ya da Waters Thar Prep 100 hazırlayıcı SFC sistemi (P200 CO<sub>2</sub> pompa, 2545 modifiye edici pompa, 2998 UV/VIS dedektör, İstifli Enjeksiyon Modüllü 2767 sıvı işleyici) kullanarak Süperkritik Akışkan Kromatografisi (SFC) vasıtasıyla gerçekleştirildi. Waters 2767 sıvı işleyici, hem otomatik örnekleyici hem de fraksiyon toplayıcı olarak işlev gördü.

Bileşiklerin hazırlayıcı saflaştırma işlemi için kullanılan kolon 5 µm 250 X 20 - 21.2 mm ID düzeyinde bir Diacel Chiralpak IA/IB/IC, bir Phenomenex Lux Selüloz-4, bir YMC Amiloz-C ya da bir YMC Selüloz-C idi.

10 Modifiye edilmemiş ya da bazik koşullar altında metanol, etanol ya da izopropanol solvent sistemlerine dayalı olarak uygun izokratik metotlar seçildi.

Kullanılan standart SFC metodu modifiye edici, CO<sub>2</sub>, 100 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığı idi. Kullanılan standart HPLC metodu modifiye edici, heptan, 5 mL/dak ve oda sıcaklığı idi.

15 Bazik koşullar altında kullanılan modifiye edici dietilamindi (% 0.1 h/h). Asidik koşullar altında kullanılan modifiye edici ya formik asit (% 0.1 h/h) ya da trifloroasetik asitti (% 0.1 h/h).

SFC saflaştırma işlemi, 210-400 nm dalga boyunda izlenerek tipik olarak 260 nm gibi bir eşik toplama değerinde tetiklenen Waters Fractionlynx yazılımı ile kontrol edildi.

20 Toplanan fraksiyonlar SFC (Waters SQD ile Waters/Thar SFC systems) ile analiz edildi. İstenen ürünü içeren fraksiyonlar vakumlu santrifüjasyon yoluyla konsantre edildi.

HPLC saflaştırma işlemi, iki dalga boyu izleyen ve tipik olarak 260 nm eşik toplama değerinde tetiklenen Gilson Trilution yazılımı ile kontrol edildi. Toplanan fraksiyonlar

25 HPLC (Agilent 1200 serisi HPLC sistemi) ile analiz edildi. İstenen ürünü içeren fraksiyonlar vakumlu santrifüjasyon yoluyla konsantre edildi.

### **Bileşikleri hazırlama**

Başlangıç materyallerinin hazırlanmasının tanımlanmadığı durumlarda, bunlara ticari olarak erişilebilir, literatürde bilinmektedir veya standart prosedürler kullanarak teknikte uzman olan kimselerce kolayca elde edilebilir. Bileşiklerin önceki örnekler ya da ara ürünlere “analog” ya da “benzer şekilde” hazırlandığının açıklandığı durumlarda,

(322 pompa, 155 UV/VIS, GX281 sıvı işleyici ve fraksiyon toplayıcı) kullanarak kiral Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) vasıtasıyla ya da Waters Thar Prep 100 hazırlayıcı SFC sistemi (P200 CO<sub>2</sub> pompa, 2545 modifiye edici pompa, 2998 UV/VIS dedektör, İstifli Enjeksiyon Modüllü 2767 sıvı işleyici) kullanarak Süperkritik Akışkan Kromatografisi (SFC) vasıtasıyla gerçekleştirildi. Waters 2767 sıvı işleyici, hem otomatik örnekleyici hem de fraksiyon toplayıcı olarak işlev gördü.

Bileşiklerin hazırlayıcı saflaştırma işlemi için kullanılan kolon 5 µm 250 X 20 - 21.2 mm ID düzeyinde bir Diacel Chiralpak IA/IB/IC, bir Phenomenex Lux Selüloz-4, bir YMC Amiloz-C ya da bir YMC Selüloz-C idi.

10 Modifiye edilmemiş ya da bazik koşullar altında metanol, etanol ya da izopropanol solvent sistemlerine dayalı olarak uygun izokratik metotlar seçildi.

Kullanılan standart SFC metodu modifiye edici, CO<sub>2</sub>, 100 mL/dak, 120 Bar ters basınç, 40 °C kolon sıcaklığı idi. Kullanılan standart HPLC metodu modifiye edici, heptan, 5 mL/dak ve oda sıcaklığı idi.

15 Bazik koşullar altında kullanılan modifiye edici dietilamindi (% 0.1 h/h). Asidik koşullar altında kullanılan modifiye edici ya formik asit (% 0.1 h/h) ya da trifloroasetik asitti (% 0.1 h/h).

SFC saflaştırma işlemi, 210-400 nm dalga boyunda izlenerek tipik olarak 260 nm gibi bir eşik toplama değerinde tetiklenen Waters Fractionlynx yazılımı ile kontrol edildi.

20 Toplanan fraksiyonlar SFC (Waters SQD ile Waters/Thar SFC systems) ile analiz edildi. İstenen ürünü içeren fraksiyonlar vakumlu santrifüjasyon yoluyla konsantre edildi.

HPLC saflaştırma işlemi, iki dalga boyu izleyen ve tipik olarak 260 nm eşik toplama değerinde tetiklenen Gilson Trilution yazılımı ile kontrol edildi. Toplanan fraksiyonlar

25 HPLC (Agilent 1200 serisi HPLC sistemi) ile analiz edildi. İstenen ürünü içeren fraksiyonlar vakumlu santrifüjasyon yoluyla konsantre edildi.

### **Bileşikleri hazırlama**

Başlangıç materyallerinin hazırlanmasının tanımlanmadığı durumlarda, bunlara ticari olarak erişilebilir, literatürde bilinmektedir veya standart prosedürler kullanarak teknikte uzman olan kimselerce kolayca elde edilebilir. Bileşiklerin önceki örnekler ya da ara ürünlere “analog” ya da “benzer şekilde” hazırlandığının açıklandığı durumlarda,

uzman olan kimseler tarafından, reaksiyon süresi, eşdeğer ayıraçların sayısı ve sıcaklığın spesifik her reaksiyon için modifiye edilebileceği ve farklı hazırlama ya da saflaştırma tekniklerinin uygulanmasının gerekebileceği ya da istenebileceği takdir edilecektir.

- 5 Flash kromatografisi silika jel kromatografisini göstermektedir ve bir Isolera MPLC sistem (Biotage tarafından imal edilmiştir); önceden paketlenmiş silika jel kartuşlar (Biotage tarafından tedarik edilmiştir) ya da geleneksel cam kolon kromatografisi kullanarak gerçekleştirilir.

10 İzleyen prosedürlerde, her başlangıç materyalinden sonra, bir bileşik numarasına referans sağlanabilir. Bu, yalnız uzman kimyagere destek için sağlanmaktadır. Başlangıç materyali başvuru grubtan hazırlanmış olmak zorunda olmayabilir.

Aşağıdaki Örneklerde tarif edilen bileşiklerin çoğu, örneğin % 95 enantiomerik fazlalık (ee) gibi stereokimyasal olarak saf başlangıç materyallerinden hazırlanmıştır.

15 Gösterilen durumlarda Örneklerdeki bileşiklerin stereokimyası, başlangıç materyallerinin çözünen stereojenik merkezlerinde mutlak konfigürasyonunun sonraki reaksiyon koşullarından herhangi biri boyunca muhafaza edildiği varsayımıyla verilmiştir.

20 X grubunun karbon atomunda stereojenik merkezde mutlak konfigürasyonu belirlenmemiş olan, tekli diastereoizomerler olarak izole edilmiş genel formül (I)'e sahip bileşikler aşağıda ve yukarıda, tahsis edilmemiş stereojenik merkez için mutlak konfigürasyonu (S) ya da (R) kimyasal adında bahsedilmeden Tekli Diastereoizomerler olarak adlandırılmıştır.

25 Burada "epimerik karışım" ifadesi, mutlak konfigürasyonun tahsisi olmadan kiral merkezde (1) çözünen (ayrıştırılmış ve izole edilmiş) ve X grubundaki kiral merkezde çözünmeyen iki diastereoizomerden oluşan bir karışımı göstermektedir.

### Ara ürün 1

**[(1S)-2-(3,5-Dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-  
formiltiyofen-2-karboksilat**

uzman olan kimseler tarafından, reaksiyon süresi, eşdeğer ayıraçların sayısı ve sıcaklığın spesifik her reaksiyon için modifiye edilebileceği ve farklı hazırlama ya da saflaştırma tekniklerinin uygulanmasının gerekebileceği ya da istenebileceği takdir edilecektir.

- 5 Flash kromatografisi silika jel kromatografisini göstermektedir ve bir Isolera MPLC sistem (Biotage tarafından imal edilmiştir); önceden paketlenmiş silika jel kartuşlar (Biotage tarafından tedarik edilmiştir) ya da geleneksel cam kolon kromatografisi kullanarak gerçekleştirilir.

10 İzleyen prosedürlerde, her başlangıç materyalinden sonra, bir bileşik numarasına referans sağlanabilir. Bu, yalnız uzman kimyagere destek için sağlanmaktadır. Başlangıç materyali başvuru grubtan hazırlanmış olmak zorunda olmayabilir.

Aşağıdaki Örneklerde tarif edilen bileşiklerin çoğu, örneğin % 95 enantiomerik fazlalık (ee) gibi stereokimyasal olarak saf başlangıç materyallerinden hazırlanmıştır.

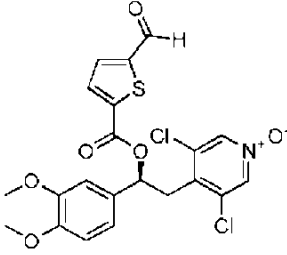
15 Gösterilen durumlarda Örneklerdeki bileşiklerin stereokimyası, başlangıç materyallerinin çözünen stereojenik merkezlerinde mutlak konfigürasyonunun sonraki reaksiyon koşullarından herhangi biri boyunca muhafaza edildiği varsayımıyla verilmiştir.

20 X grubunun karbon atomunda stereojenik merkezde mutlak konfigürasyonu belirlenmemiş olan, tekli diastereoizomerler olarak izole edilmiş genel formül (I)'e sahip bileşikler aşağıda ve yukarıda, tahsis edilmemiş stereojenik merkez için mutlak konfigürasyonu (S) ya da (R) kimyasal adında bahsedilmeden Tekli Diastereoizomerler olarak adlandırılmıştır.

25 Burada "epimerik karışım" ifadesi, mutlak konfigürasyonun tahsisi olmadan kiral merkezde (1) çözünen (ayrıştırılmış ve izole edilmiş) ve X grubundaki kiral merkezde çözünmeyen iki diastereoizomerden oluşan bir karışımı göstermektedir.

### Ara ürün 1

**[(1S)-2-(3,5-Dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-  
formiltiyofen-2-karboksilat**

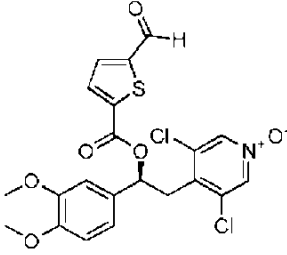


DCM (20 mL) içerisinde karıştırılan bir 5-formil-2-tiyofenkarboksilik asit (400 mg, 2.56 mmol) solüsyonuna beklemede olan ortak uluslararası başvuru WO 14/086849 sayfa 58'de tarif edildiği gibi elde edilen (1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etanol 81 mg, 2.56 mmol) ve bunu takiben (dimetilamino)-piridin (56 mg, 1.28 mmol) ve N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorür (983 mg, 5.12 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, DCM ve doymun sulu sodyum bikarbonat solüsyonu olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Organik katman tuzlu su ile yıkandı, hidrofobik bir firit içerisinde geçirildi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı. Ham materyal, sarı bir yağ olarak başlık bileşiğini (488 mg, % 39) verecek şekilde % 0-100 DCM içerisinde EtOAc ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.97 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.03-6.99 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 4.4, 10.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.38 dakikada 482.

Aşağıdaki ara ürünler, ticari olarak tedarik edilebilen uygun karboksilik asit ara ürününün, beklemedeki ortak uluslararası başvuru WO 2014/086849 sayfa 62-75'te tarif edildiği gibi elde edilen uygun alkol ara ürünüyle reaksiyona sokularak aynı prosedür vasıtasıyla sentezlendi.

Yapı	Ara ürün numarası	Analitik Veriler
	Ara ürün 2	LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 3.71 dakikada 496.



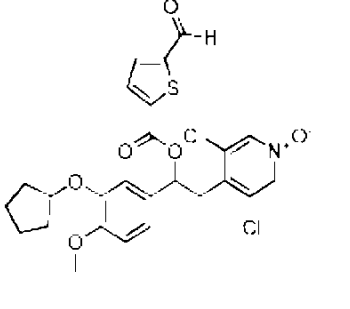
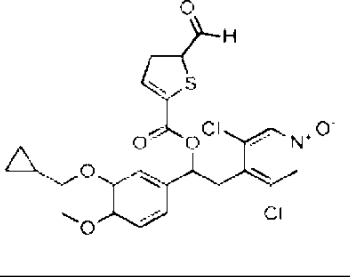
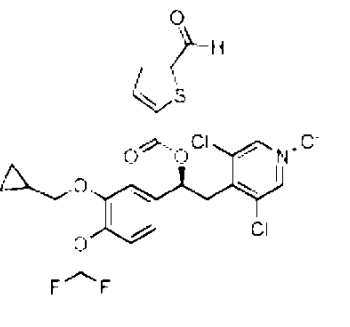
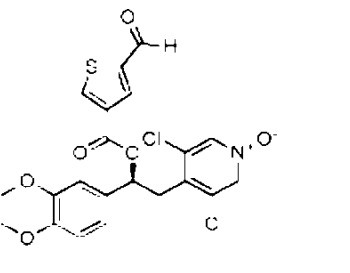
DCM (20 mL) içerisinde karıştırılan bir 5-formil-2-tiyofenkarboksilik asit (400 mg, 2.56 mmol) solüsyonuna beklemede olan ortak uluslararası başvuru WO 14/086849 sayfa 58'de tarif edildiği gibi elde edilen (1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etanol 81 mg, 2.56 mmol) ve bunu takiben (dimetilamino)-piridin (56 mg, 1.28 mmol) ve N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorür (983 mg, 5.12 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, DCM ve doymuş sulu sodyum bikarbonat solüsyonu olacak şekilde partiyonlara ayrıldı. Organik katman tuzlu su ile yıkandı, hidrofobik bir firit 10 içerisinde geçirildi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı. Ham materyal, sarı bir yağ olarak başlık bileşimini (488 mg, % 39) verecek şekilde % 0-100 DCM içerisinde EtOAc ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.97 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.03-6.99 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 4.4, 10.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.38 dakikada 482.

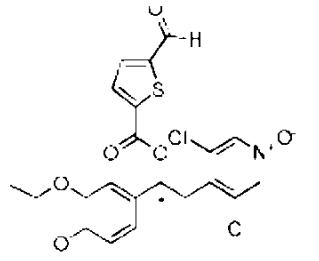
Aşağıdaki ara ürünler, ticari olarak tedarik edilebilen uygun karboksilik asit ara ürününün, beklemedeki ortak uluslararası başvuru WO 2014/086849 sayfa 62-75'te tarif edildiği gibi elde edilen uygun alkol ara ürünüyle reaksiyona sokularak aynı 20 prosedür vasıtasıyla sentezlendi.

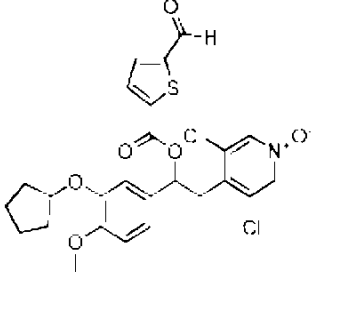
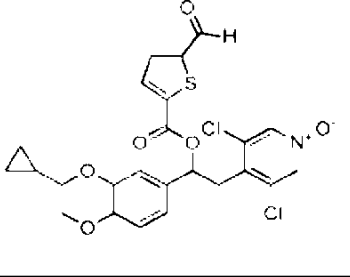
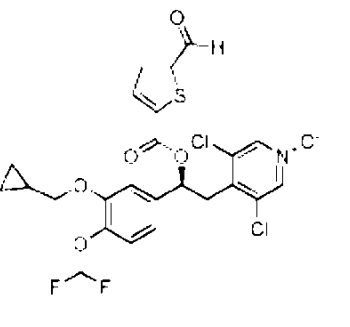
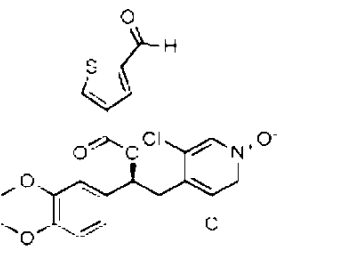
Yapı	Ara ürün numarası	Analitik Veriler
	Ara ürün 2	LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 3.71 dakikada 496.



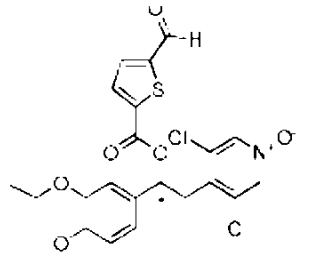
	Ara ürün 3	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.15 dakikada 536.
	Ara ürün 4	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.95 dakikada 522.
	Ara ürün 5	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.17 dakikada 558.
	Ara ürün 6	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.52 dakikada 482.

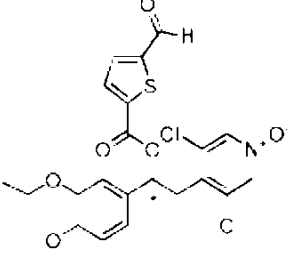
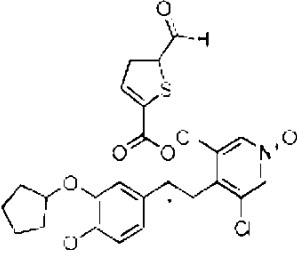
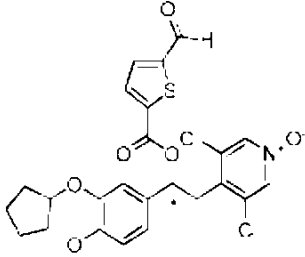
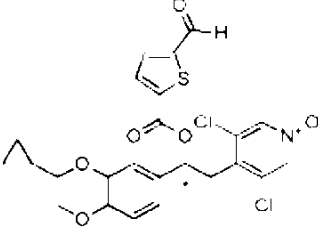
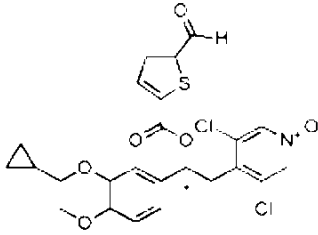
Aşağıdaki ara ürünler, yukarıda tarif edilen uygun rasemik karışımın SFC saflaştırma işlemiyle elde edildi:

Yapı	Ara ürün numarası	Analitik Veriler
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 1</p>	Ara ürün 7	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.71 dakikada 496. SFC/MS (Metot 5): [MH+NH <sub>2</sub> Et <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 6.10 dakikada 569.

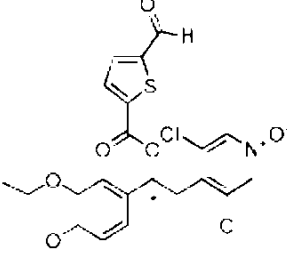
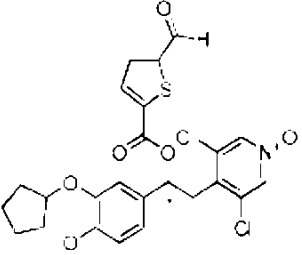
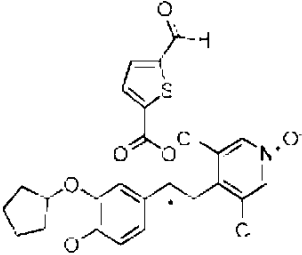
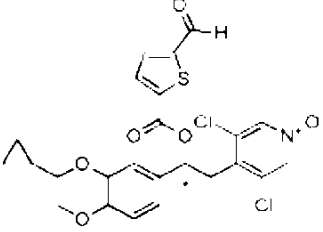
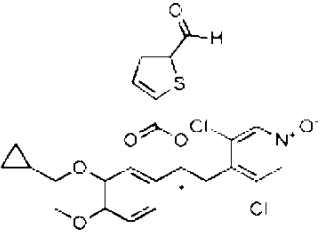
	Ara ürün 3	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.15 dakikada 536.
	Ara ürün 4	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.95 dakikada 522.
	Ara ürün 5	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.17 dakikada 558.
	Ara ürün 6	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.52 dakikada 482.

Aşağıdaki ara ürünler, yukarıda tarif edilen uygun rasemik karışımın SFC saflaştırma işlemiyle elde edildi:

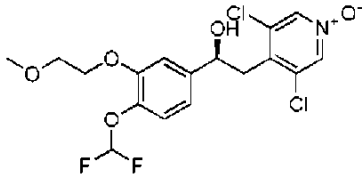
Yapı	Ara ürün numarası	Analitik Veriler
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 1</p>	Ara ürün 7	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.71 dakikada 496. SFC/MS (Metot 5): [MH+NH <sub>2</sub> Et <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 6.10 dakikada 569.

 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 2</p>	Ara ürün 8	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.71 dakikada 496. SFC/MS (Metot 5): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 7.70 dakikada 569.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 3</p>	Ara ürün 9	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.15 dakikada 536. SFC/MS (Metot 17): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 3.84 dakikada 609.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 3</p>	Ara ürün 10	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.15 dakikada 536. SFC/MS (Metot 17): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 4.62 dakikada 609.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 4</p>	Ara ürün 11	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.26 dakikada 522. SFC/MS (Metot 18): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 7.10 dakikada 595.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 4</p>	Ara ürün 12	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.26 dakikada 522. SFC/MS (Metot 18): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 9.00 dakikada 595.

**Ara ürün 94****(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-**

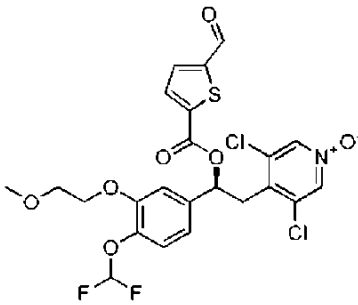
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 2</p>	Ara ürün 8	LCMS (Metot 1): [MH+] = 3.71 dakikada 496. SFC/MS (Metot 5): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 7.70 dakikada 569.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 3</p>	Ara ürün 9	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.15 dakikada 536. SFC/MS (Metot 17): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 3.84 dakikada 609.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 3</p>	Ara ürün 10	LCMS (Metot 1): [MH+] = 4.15 dakikada 536. SFC/MS (Metot 17): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 4.62 dakikada 609.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 4</p>	Ara ürün 11	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.26 dakikada 522. SFC/MS (Metot 18): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 7.10 dakikada 595.
 <p>Ara ürün 2'nin enantiomeri 4</p>	Ara ürün 12	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.26 dakikada 522. SFC/MS (Metot 18): [MH+NHEt <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> = 9.00 dakikada 595.

**Ara ürün 94****(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-**

**metoksietoksi)fenil] etanol****5-[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-hidroksi-etil]-2-**

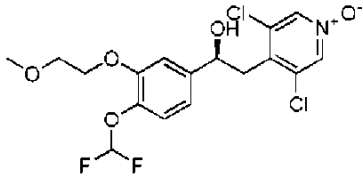
- 5 (diflorometoksi)fenol (**I-32/II**, US2014155427A1) (1.0 g, 2.74 mmol) DMF (10 mL) içerisinde çözündürüldü. Daha sonra KI (454 mg, 2.74 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (567 mg, 4.11 mmol) ve 1-bromo-2-metoksietan (0.51 mL, 5.48 mmol) eklendi. Koyu kahverengi sulu karışım, EtOAc ve su (1:1, 50 mL) ile seyreltilmeden önce 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Katmanlar ayrıştırıldı ve organik faz, magnezyum sülfat
- 10 üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Kalan kısım, beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini (535 mg, % 46) verecek şekilde EtOAc içerisinde % 0-20 MeOH ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13): δ 8.10 (s, 2 H), 7.15-7.09 (m, 2 H), 6.91 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.62 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 5.05-4.99 (m, 1 H), 4.20-4.15 (m, 2 H), 3.76 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.35 (dd, J = 8.9, 13.4 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J = 4.8, 13.7 Hz, 1 H), OH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 2.92 dakikada 424.
- 15

**Ara ürün 95****[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5- formiltiyofen-2-karboksilat**

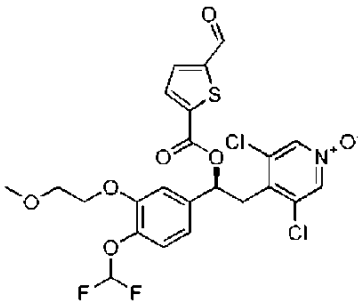
20

DCM (20 mL) içerisinde karıştırılan bir 5-formil-2-tiyofenkarboksilik asit (179 mg, 1.15 mmol) solüsyonuna (1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etanol (535 mg, 1.26 mmol) ve bunları takiben 4-(dimetilamino)piridin (70 mg, 0.58 mmol) ve N-(3-dimetilaminopropil)-N'-

**metoksietoksi)fenil] etanol****5-[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-hidroksi-etil]-2-**

- 5 (diflorometoksi)fenol (**I-32/II**, US2014155427A1) (1.0 g, 2.74 mmol) DMF (10 mL) içerisinde çözündürüldü. Daha sonra KI (454 mg, 2.74 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (567 mg, 4.11 mmol) ve 1-bromo-2-metoksietan (0.51 mL, 5.48 mmol) eklendi. Koyu kahverengi sulu karışım, EtOAc ve su (1:1, 50 mL) ile seyreltilmeden önce 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Katmanlar ayrıştırıldı ve organik faz, magnezyum sülfat
- 10 üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Kalan kısım, beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini (535 mg, % 46) verecek şekilde EtOAc içerisinde % 0-20 MeOH ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13): δ 8.10 (s, 2 H), 7.15-7.09 (m, 2 H), 6.91 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.62 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 5.05-4.99 (m, 1 H), 4.20-4.15 (m, 2 H), 3.76 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.35 (dd, J = 8.9, 13.4 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J = 4.8, 13.7 Hz, 1 H), OH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 2.92 dakikada 424.
- 15

**Ara ürün 95****[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5- formiltiyofen-2-karboksilat**

20

DCM (20 mL) içerisinde karıştırılan bir 5-formil-2-tiyofenkarboksilik asit (179 mg, 1.15 mmol) solüsyonuna (1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etanol (535 mg, 1.26 mmol) ve bunları takiben 4-(dimetilamino)piridin (70 mg, 0.58 mmol) ve N-(3-dimetilaminopropil)-N'

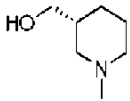
etilkarbodiimid hidroklorür (330 mg, 1.72 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, DCM ve doygun sulu sodyum bikarbonat solüsyonu olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Organik katman tuzlu su ile yıkandı, hidrofobik bir firit içerisinde geçirildi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı.

5 Ham materyal, beyaz bir katı olarak başlık bileşimini (485 mg, % 77) verecek şekilde DCM içerisinde % 0-100 EtOAc ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.98 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.82 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 6.62 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 4.3, 10.1 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1 H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 2 H), 3.68 (dd, J = 10.4, 14.0 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.31 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 3.29 dakikada 563.

### Ara ürün 13

15 [(3R)-1-metil-3-piperidil]metanol



Kuru THF (10 mL) içerisindeki bir tert-bütül (3R)-3-(hidroksimetil)piperidin-1-karboksilat (1.07 g, 4.98 mmol) solüsyonu N<sub>2</sub> atmosferi altında karıştırıldı ve bir buz-su banyosu içerisinde soğutuldu. THF içerisinde 2 M LiAlH<sub>4</sub> solüsyonu (3.0 mL, 5.97 mmol) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca damlatarak eklendi. Bu karışım 0 °C'de karıştırıldı ve 3 saat boyunca oda sıcaklığına kademeli olarak kurumaya bırakıldı. Gece boyunca oda sıcaklığın karıştırdıktan sonra, karışım bir buz banyosu içerisinde soğutuldu ve damlatarak 1 N NaOH solüsyonu (1 mL) ve sonrasında su (0.5 mL) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca damlatarak eklendi. Bu karışım 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, daha sonra THF ile yıkanan bir Celite® kartuş içerisinde filtrelendi ve kombine edilen filtratlar sarı bir yağ olarak başlıktaki ürünü (0.61 g, % 95) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi.

LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 0.69 dakikada 130.

Aşağıdaki ara ürünler aynı prosedür vasıtasıyla sentezlendi:

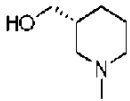
etilkarbodiimid hidroklorür (330 mg, 1.72 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, DCM ve doygun sulu sodyum bikarbonat solüsyonu olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Organik katman tuzlu su ile yıkandı, hidrofobik bir firit içerisinde geçirildi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı.

5 Ham materyal, beyaz bir katı olarak başlık bileşimini (485 mg, % 77) verecek şekilde DCM içerisinde % 0-100 EtOAc ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.98 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.82 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 6.62 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 4.3, 10.1 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1 H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 2 H), 3.68 (dd, J = 10.4, 14.0 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.31 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 3.29 dakikada 563.

### Ara ürün 13

15 [(3R)-1-metil-3-piperidil]metanol

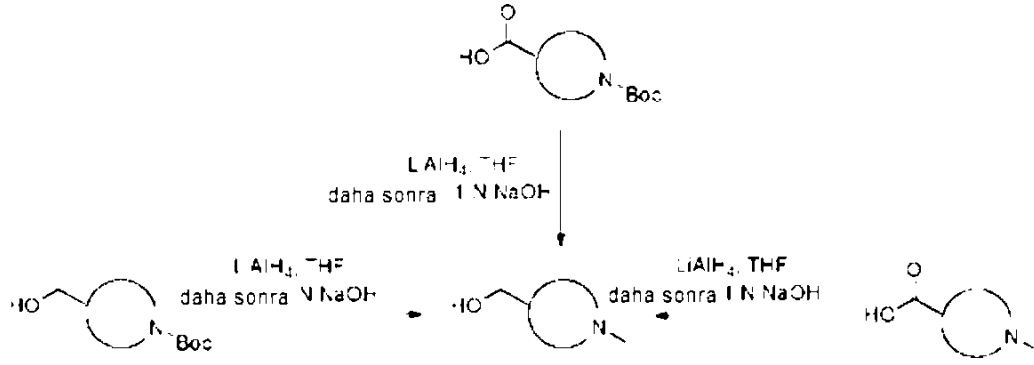


Kuru THF (10 mL) içerisindeki bir tert-bütül (3R)-3-(hidroksimetil)piperidin-1-karboksilat (1.07 g, 4.98 mmol) solüsyonu N<sub>2</sub> atmosferi altında karıştırıldı ve bir buz-su banyosu içerisinde soğutuldu. THF içerisinde 2 M LiAlH<sub>4</sub> solüsyonu (3.0 mL, 5.97 mmol) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca damlatarak eklendi. Bu karışım 0 °C'de karıştırıldı ve 3 saat boyunca oda sıcaklığına kademeli olarak kurumaya bırakıldı. Gece boyunca oda sıcaklığın karıştırdıktan sonra, karışım bir buz banyosu içerisinde soğutuldu ve damlatarak 1 N NaOH solüsyonu (1 mL) ve sonrasında su (0.5 mL) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca damlatarak eklendi. Bu karışım 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, daha sonra THF ile yıkanan bir Celite® kartuş içerisinde filtrelendi ve kombine edilen filtratlar sarı bir yağ olarak başlıktaki ürünü (0.61 g, % 95) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi.

LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 0.69 dakikada 130.

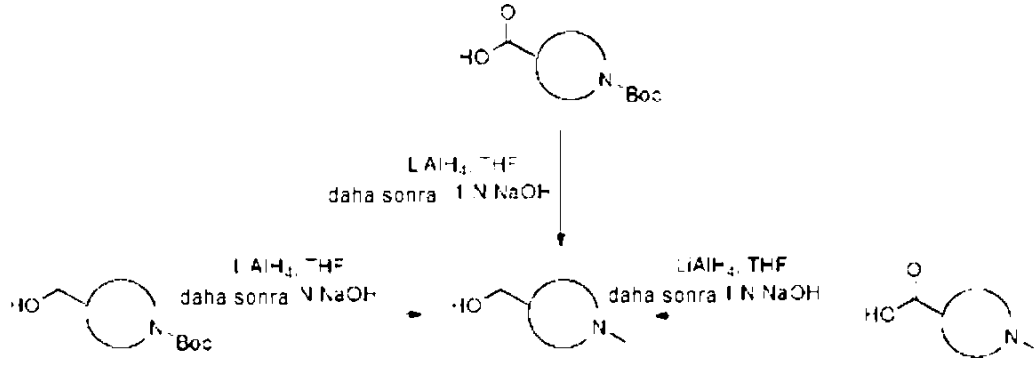
Aşağıdaki ara ürünler aynı prosedür vasıtasıyla sentezlendi:





Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ürün 14	tert-bütül 3-(hidroksimetil)azetidin-1-karboksilat	LCMS (Metot 1): [MH+] = 1.66 dakikada 102
	Ara ürün 15	tert-bütül (3S)-3-(hidroksimetil)piperidin-1-karboksilat	LCMS (Metot 1): [MH+] = 1.90 dakikada 130
	Ara ürün 16	(2R)-1-tert-bütoksikarbonilazetidin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 2): [MH+] = 0.71 dakikada 102
	Ara ürün 17	(2S)-1-tert-bütoksikarbonilazetidin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 2): [MH+] = 0.66 dakikada 102
	Ara ürün 18	(2R)-1,4-bis(tert-bütoksikarbonil)piperazin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 2): [MH+] = 0.70 dakikada 145
	Ara ürün 19	(2R)-1-tert-bütoksikarbonilpiperidin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 1): [MH+] = 0.66 dakikada 130
	Ara ürün 20	1-metilpiperidin-2-karboksilik asit hidroklorür	LCMS (Metot 1): [MH+] = 0.60 dakikada 130
	Ara ürün 21	di-tert-bütül (2S)-2-(hidroksimetil)piperazin-1,4-dikarboksilat	LCMS (Metot 3): [MH+] = 0.43 dakikada 145
	Ara ürün 96	(1R,5S)-8-tert-bütoksikarbonil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-karboksilik asit	LCMS (Metot 24): [MH+] = 0.56 dakikada 156

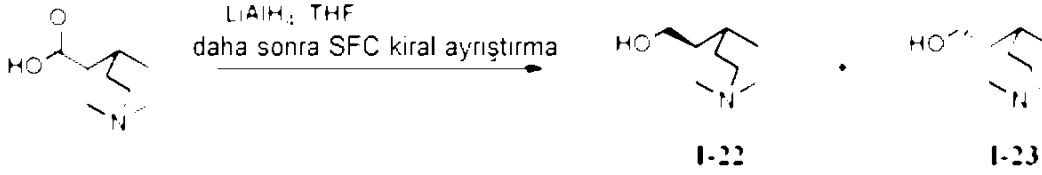
**Ara ürün 22 ve Ara ürün 23**



Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ürün 14	tert-bütül 3-(hidroksimetil)azetidin-1-karboksilat	LCMS (Metot 1): [MH+] = 1.66 dakikada 102
	Ara ürün 15	tert-bütül (3S)-3-(hidroksimetil)piperidin-1-karboksilat	LCMS (Metot 1): [MH+] = 1.90 dakikada 130
	Ara ürün 16	(2R)-1-tert-bütoksikarbonilazetidin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 2): [MH+] = 0.71 dakikada 102
	Ara ürün 17	(2S)-1-tert-bütoksikarbonilazetidin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 2): [MH+] = 0.66 dakikada 102
	Ara ürün 18	(2R)-1,4-bis(tert-bütoksikarbonil)piperazin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 2): [MH+] = 0.70 dakikada 145
	Ara ürün 19	(2R)-1-tert-bütoksikarbonilpiperidin-2-karboksilik asit	LCMS (Metot 1): [MH+] = 0.66 dakikada 130
	Ara ürün 20	1-metilpiperidin-2-karboksilik asit hidroklorür	LCMS (Metot 1): [MH+] = 0.60 dakikada 130
	Ara ürün 21	di-tert-bütül (2S)-2-(hidroksimetil)piperazin-1,4-dikarboksilat	LCMS (Metot 3): [MH+] = 0.43 dakikada 145
	Ara ürün 96	(1R,5S)-8-tert-bütoksikarbonil-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-karboksilik asit	LCMS (Metot 24): [MH+] = 0.56 dakikada 156

**Ara ürün 22 ve Ara ürün 23**

**[(3S)-kuinüklidin-3-il]metanol (I-22) ve [(3R)-kuinüklidin-3-il]metanol (I-23)**



- Kuru THF (7 mL) içerisindeki bir kuinüklidin-3-karboksilik asit (665 mg, 4.28 mmol) solüsyonu N<sub>2</sub> atmosferi altında karıştırıldı ve bir buz-su banyosu içerisinde soğutuldu.
- 5 Et<sub>2</sub>O içerisinde 2 M LiAlH<sub>4</sub> solüsyonu (4.3 mL, 8.56 mmol) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca damlatarak eklendi. Bu karışım bir saat boyunca bir buz banyosu içerisinde karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığına kadar ılımaya bırakıldı ve 72 saat boyunca karıştırıldı. Karışım bir buz banyosu içerisinde soğutuldu ve damlatarak 1 N NaOH solüsyonu (1 mL) ve sonrasında su (0.5 mL) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca
- 10 damlatarak eklendi. Bu karışım bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra, az miktarda THF ve su ile yıkanan bir Celite® kartuş içerisinde filtrelendi. Kombine edilen filtratlar, renksiz bir yağ olarak başlıktaki ürünün rasemik bir karışımını verecek şekilde vakum altında konsantre edildi. (792 mg, % 76). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 0.60 dakikada 142.
- 15 Kiral hazırlayıcı SFC ile enantiomerlerin karışımının saflaştırılması tekli enantiomer verdi.

Başlık bileşiği (Ara ürün 22, tekli enantiomer 1), açık kahverengi bir sakız (235 mg, % 59) olarak elde edildi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 0.62 dakikada 142. 9.56 dakikada kiral analiz (Metot 19).

- 20  $[\alpha]_D^{25} = -51.17^\circ$  (c = 0.3 g/100 mL, CH<sub>3</sub>OH).

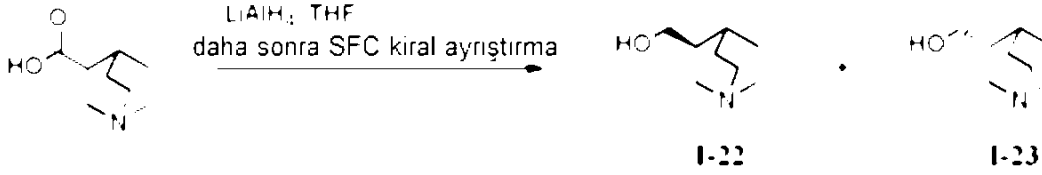
Başlık bileşiği (Ara ürün 23, tekli enantiomer 2), açık kahverengi bir sakız (203 mg, % 51) olarak elde edildi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 0.61 dakikada 142. 11.28 dakikada kiral analiz (Metot 19).

$[\alpha]_D^{25} = +36.33^\circ$  (c = 0.3 g/100 mL, CH<sub>3</sub>OH).

- 25 **Ara ürün 24**

**2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-henl-roanoik asit**

**[(3S)-kuinüklidin-3-il]metanol (I-22) ve [(3R)-kuinüklidin-3-il]metanol (I-23)**



- Kuru THF (7 mL) içerisindeki bir kuinüklidin-3-karboksilik asit (665 mg, 4.28 mmol) solüsyonu N<sub>2</sub> atmosferi altında karıştırıldı ve bir buz-su banyosu içerisinde soğutuldu.
- 5 Et<sub>2</sub>O içerisinde 2 M LiAlH<sub>4</sub> solüsyonu (4.3 mL, 8.56 mmol) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca damlatarak eklendi. Bu karışım bir saat boyunca bir buz banyosu içerisinde karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığına kadar ılımaya bırakıldı ve 72 saat boyunca karıştırıldı. Karışım bir buz banyosu içerisinde soğutuldu ve damlatarak 1 N NaOH solüsyonu (1 mL) ve sonrasında su (0.5 mL) 10 dakikalık bir zaman dilimi boyunca
- 10 damlatarak eklendi. Bu karışım bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra, az miktarda THF ve su ile yıkanan bir Celite® kartuş içerisinde filtrelendi. Kombine edilen filtratlar, renksiz bir yağ olarak başlıktaki ürünün rasemik bir karışımını verecek şekilde vakum altında konsantre edildi. (792 mg, % 76). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 0.60 dakikada 142.
- 15 Kiral hazırlayıcı SFC ile enantiomerlerin karışımının saflaştırılması tekli enantiomer verdi.

Başlık bileşiği (Ara ürün 22, tekli enantiomer 1), açık kahverengi bir sakız (235 mg, % 59) olarak elde edildi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 0.62 dakikada 142. 9.56 dakikada kiral analiz (Metot 19).

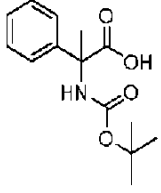
- 20  $[\alpha]_D^{25} = -51.17^\circ$  (c = 0.3 g/100 mL, CH<sub>3</sub>OH).

Başlık bileşiği (Ara ürün 23, tekli enantiomer 2), açık kahverengi bir sakız (203 mg, % 51) olarak elde edildi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 0.61 dakikada 142. 11.28 dakikada kiral analiz (Metot 19).

$[\alpha]_D^{25} = +36.33^\circ$  (c = 0.3 g/100 mL, CH<sub>3</sub>OH).

- 25 **Ara ürün 24**

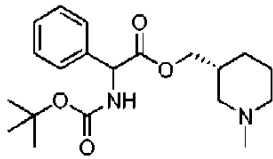
**2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-henl-roanoik asit**



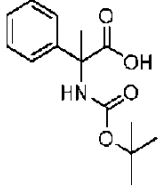
- 1,4-dioksan (35 mL) içerisinde karıştırılan bir 2-amino-2-fenilpropanoik asit (1.03 g, 6.24 mmol) ve di-tert-bütül dikarbonat (1.63 g, 7.40 mmol) karışımına Et<sub>3</sub>N (1.74 mL, 12.48 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan beyaz süspansiyon gece botunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Doymun sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (30 mL) ve bunu takiben ilave di-tert-bütül dikarbonat (1.42 g, 6.51 mmol) eklendi ve bu karışım 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 1 N HCl ile pH 4 olacak şekilde asitleştirildi ve EtOAc (3 X 100 mL) ile ekstrakte edildi, kombine edilen organik ekstraktlar bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, renksiz bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (990 mg, % 60) verecek şekilde vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Sulu faz NCL ile doymun hale getirildi ve EtOAc (2 X 75 mL) ile daha fazla ekstrakte edildi. Kombine edilen organik ekstraktlar, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, beyaz bir sakız olarak başlıktaki bileşiğinin ikinci bir grubunu (600 mg, % 36) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı.
- 15 LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.45 dakikada 264.

### Ara ürün 25

#### [(3R)-1-metil-3-piperidil] metil-2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenilasetat



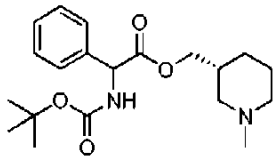
- THF (10 mL) içerisindeki bir 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit (0.5 g, 2.0 mmol), N,N'-disikloheksilkarbodiimid (0.82 g, 3.98 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0.54 g, 3.98 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir saat sonra THF (5 mL) içerisinde bir [(3R)-1-metil-3-piperidil]metanol (0.51 g, 3.98 mmol) solüsyonu eklendi ve bu karışım 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı bir Celite® ped içerisinde filtrelendi ve vakum içerisinde konsantre edildi.
- 25 Kalan kısım EtOAc (30 mL) içerisinde alındı ve 2 M Sulu sodyum karbonat solüsyonu (2 X 30 mL), daha sonra tuzlu su (30 mL) ile yıkandı. Organik faz toplandı, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, mat sarı bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (716 mg, %



- 1,4-dioksan (35 mL) içerisinde karıştırılan bir 2-amino-2-fenilpropanoik asit (1.03 g, 6.24 mmol) ve di-tert-bütül dikarbonat (1.63 g, 7.40 mmol) karışımına Et<sub>3</sub>N (1.74 mL, 12.48 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan beyaz süspansiyon gece botunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Doymun sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (30 mL) ve bunu takiben ilave di-tert-bütül dikarbonat (1.42 g, 6.51 mmol) eklendi ve bu karışım 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 1 N HCl ile pH 4 olacak şekilde asitleştirildi ve EtOAc (3 X 100 mL) ile ekstrakte edildi, kombine edilen organik ekstraktlar bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, renksiz bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (990 mg, % 60) verecek şekilde vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Sulu faz NCL ile doymun hale getirildi ve EtOAc (2 X 75 mL) ile daha fazla ekstrakte edildi. Kombine edilen organik ekstraktlar, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, beyaz bir sakız olarak başlıktaki bileşiğinin ikinci bir grubunu (600 mg, % 36) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı.
- 15 LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.45 dakikada 264.

### Ara ürün 25

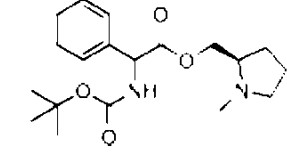
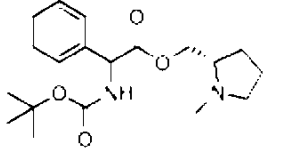
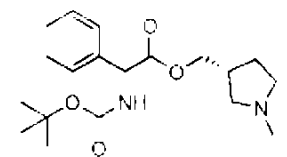
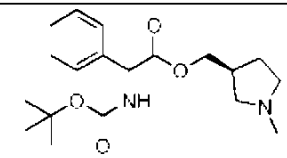
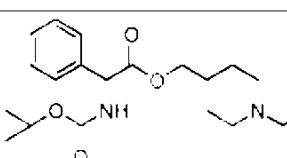
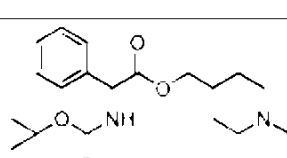
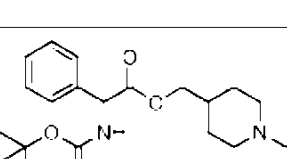
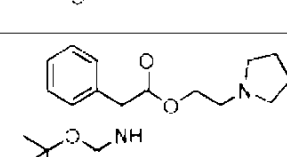
#### [(3R)-1-metil-3-piperidil] metil-2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenilasetat



- THF (10 mL) içerisindeki bir 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit (0.5 g, 2.0 mmol), N,N'-disikloheksilkarbodiimid (0.82 g, 3.98 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (0.54 g, 3.98 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir saat sonra THF (5 mL) içerisinde bir [(3R)-1-metil-3-piperidil]metanol (0.51 g, 3.98 mmol) solüsyonu eklendi ve bu karışım 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı bir Celite® ped içerisinde filtrelendi ve vakum içerisinde konsantre edildi.
- 25 Kalan kısım EtOAc (30 mL) içerisinde alındı ve 2 M Sulu sodyum karbonat solüsyonu (2 X 30 mL), daha sonra tuzlu su (30 mL) ile yıkandı. Organik faz toplandı, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, mat sarı bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (716 mg, %

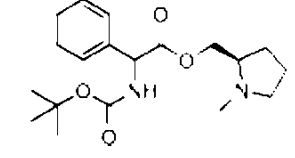
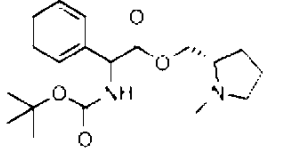
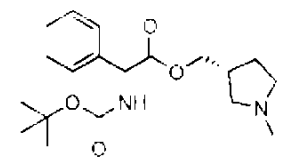
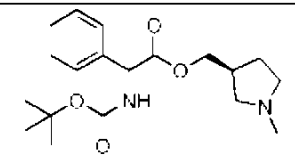
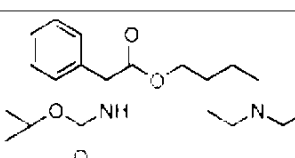
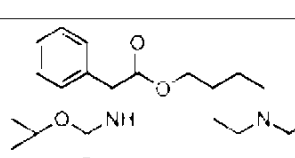
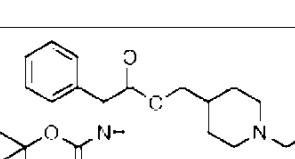
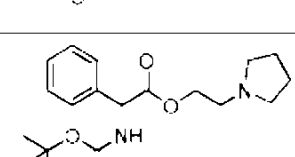
99) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.57 dakikada 363.

Aşağıdaki ara ürünler aynı prosedür vasıtasıyla sentezlendi:

Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ür. 26	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.21 dakikada 349.
	Ara ür. 27	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.50 dakikada 349.
	Ara ür. 28	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.50 dakikada 349.
	Ara ür. 29	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metanol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.63 dakikada 349.
	Ara ür. 30	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2- fenilasetik asit ve (1-etil-4-piperidil)metanol	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.19 dakikada 377.
	Ara ür. 31	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (1-isopropil-4-piperidil)metanol	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.16 dakikada 391.
	Ara ür. 32	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metanol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.80 dakikada 407.
	Ara ür. 33	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve 2-pirrolidin-1-iletanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.19 dakikada 349.

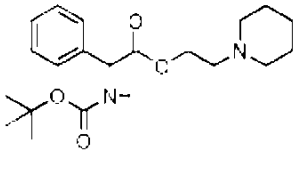
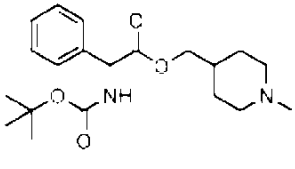
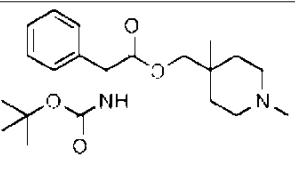
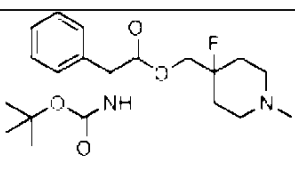
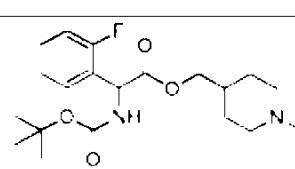
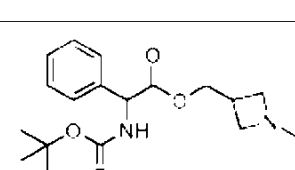
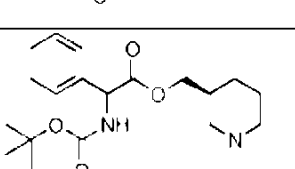
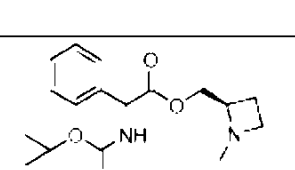
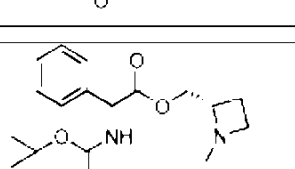
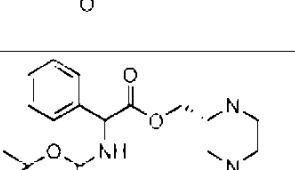
99) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.57 dakikada 363.

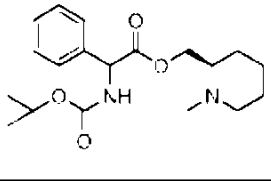
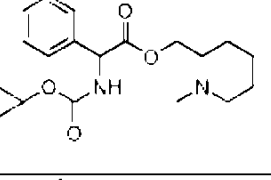
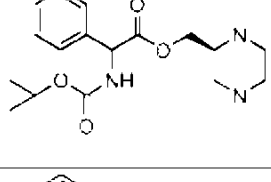
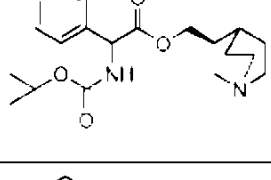
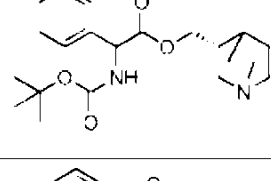
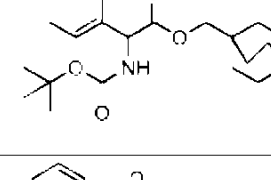
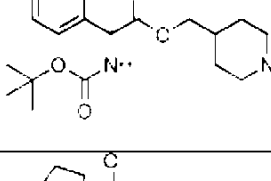
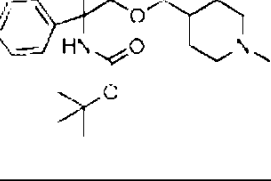
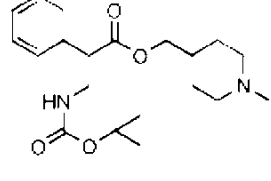
Aşağıdaki ara ürünler aynı prosedür vasıtasıyla sentezlendi:

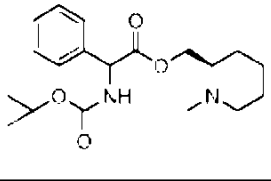
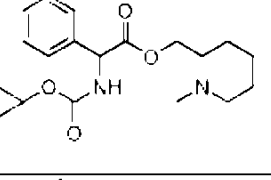
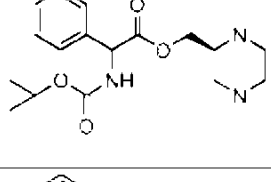
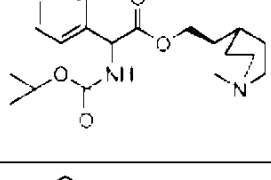
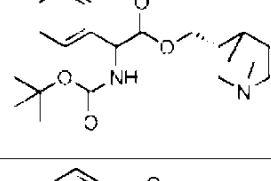
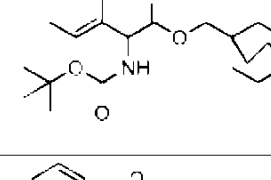
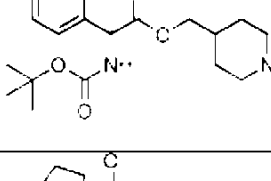
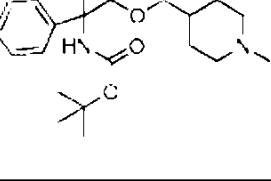
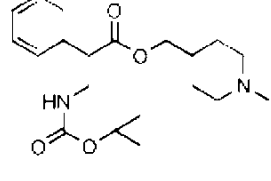
Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ür. 26	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.21 dakikada 349.
	Ara ür. 27	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.50 dakikada 349.
	Ara ür. 28	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.50 dakikada 349.
	Ara ür. 29	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metanol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.63 dakikada 349.
	Ara ür. 30	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2- fenilasetik asit ve (1-etil-4-piperidil)metanol	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.19 dakikada 377.
	Ara ür. 31	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (1-isopropil-4- piperidil)metanol	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.16 dakikada 391.
	Ara ür. 32	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve [1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metanol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.80 dakikada 407.
	Ara ür. 33	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve 2-pirrolidin-1-iletanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.19 dakikada 349.

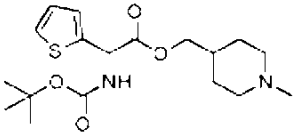
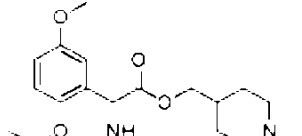
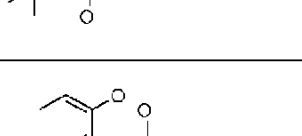
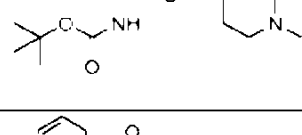
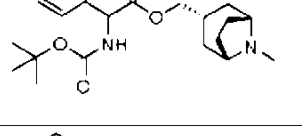


	Ara ür. 34	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve 2-(1-piperidil) etanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.46 dakikada 363.
	Ara ür. 35	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.54 dakikada 363.
	Ara ür. 36	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (1,4-dimetil-4- piperidil)metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.68 dakikada 377.
	Ara ür. 37	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (4-floro-1-metil-4-piperidil)metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.65 dakikada 381.
	Ara ür. 38	2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-(2- florofenil)-asetik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.57 dakikada 381.
	Ara ür. 39	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 14	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.63 dakikada 335.
	Ara ür. 40	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 15	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.06 dakikada 363.
	Ara ür. 41	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 16	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.47 dakikada 335.
	Ara ür. 42	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 17	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.50 dakikada 335.
	Ara ür. 43	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 18	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.44 dakikada 378.

	Ara ür. 34	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve 2-(1-piperidil) etanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.46 dakikada 363.
	Ara ür. 35	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.54 dakikada 363.
	Ara ür. 36	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (1,4-dimetil-4- piperidil)metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.68 dakikada 377.
	Ara ür. 37	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2- fenilasetik asit ve (4-floro-1-metil-4-piperidil)metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.65 dakikada 381.
	Ara ür. 38	2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-(2- florofenil)-asetik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.57 dakikada 381.
	Ara ür. 39	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 14	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.63 dakikada 335.
	Ara ür. 40	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 15	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.06 dakikada 363.
	Ara ür. 41	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 16	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.47 dakikada 335.
	Ara ür. 42	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 17	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.50 dakikada 335.
	Ara ür. 43	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 18	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.44 dakikada 378.

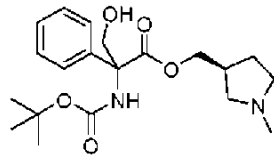
	Ara ür. 44	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 19	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.53 dakikada 363.
	Ara ür. 45	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 20	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.53 dakikada 363.
	Ara ür. 46	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 21	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.01 dakikada 378.
	Ara ür. 47	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 22	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.06 dakikada 375.
	Ara ür. 48	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 23	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.07 dakikada 375.
	Ara ür. 49	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve kuinüklidin-4-ilmolanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.56 dakikada 375.
	Ara ür. 50	Ara ür. 24 ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.61 dakikada 377.
	Ara ür. 51	1-(tert-bütoksikarbonilamino)indan-1-karboksilik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.04 dakikada 389.
	Ara ür. 52	3-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenil-propanoik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.58 dakikada 377.

	Ara ür. 44	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 19	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.53 dakikada 363.
	Ara ür. 45	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 20	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.53 dakikada 363.
	Ara ür. 46	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 21	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.01 dakikada 378.
	Ara ür. 47	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 22	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.06 dakikada 375.
	Ara ür. 48	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 23	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.07 dakikada 375.
	Ara ür. 49	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-fenilasetik asit ve kuinüklidin-4-ilmolanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.56 dakikada 375.
	Ara ür. 50	Ara ür. 24 ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.61 dakikada 377.
	Ara ür. 51	1-(tert-bütoksikarbonilamino)indan-1-karboksilik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.04 dakikada 389.
	Ara ür. 52	3-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenil-propanoik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.58 dakikada 377.

	Ara ür. 53	2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-(2- tienil)asetik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.52 dakikada 369.
	Ara ür. 54	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-(3- metoksifenil)-asetik asit ve (1- metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.20 dakikada 393.
	Ara ür. 97	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-(2- metoksifenil)-asetik asit ve (1- metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.66 dakikada 393.
	Ara ür. 98	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 96	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.68 dakikada 389.
	Ara ür. 99	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve 1-(1-metilpiperidin-4-il)ethan-1-ol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.66 dakikada 377.

### Ara ürün 100

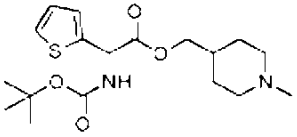
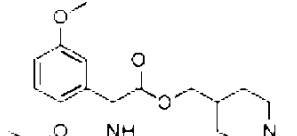
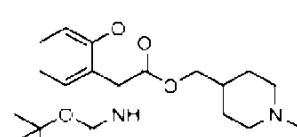
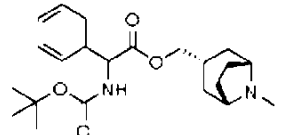
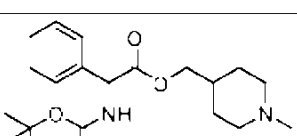
#### [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-3-hidroksi-2-fenilpropanoat bis hidroklorür



5

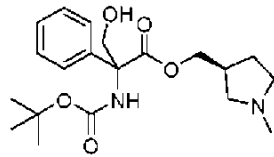
Kuru THF (6 mL) içerisindeki bir [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenil-asetat (0.87 g, 2.50 mmol) solüsyonuna DBU (0.76 mL, 5.12 mmol) ve bunu takiben paraformaldehit (100 mg, 3.25 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan karışım 40 °C'de ısıtıldı. Bir saat sonra reaksiyon karışımı soğutuldu ve solvent düşük basınç altında buharlaştırma yoluyla uzaklaştırıldı, kalan kısım EtOAc (35 mL) içerisinde süspansiyon haline getirildi ve suyla (2 X 30 mL) yıkandı. Organik faz toplandı, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, mat sarı bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (780 mg, % 82) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı.

10

	Ara ür. 53	2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-(2- tienil)asetik asit ve (1-metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 1): [MH+] = 2.52 dakikada 369.
	Ara ür. 54	2-((tert-bütoksikarbonil)-amino)-2-(3- metoksifenil)-asetik asit ve (1- metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.20 dakikada 393.
	Ara ür. 97	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-(2- metoksifenil)-asetik asit ve (1- metil-4-piperidil)-metanol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.66 dakikada 393.
	Ara ür. 98	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve ara ür. 96	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.68 dakikada 389.
	Ara ür. 99	2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-2-fenilasetik asit ve 1-(1-metilpiperidin-4-il)ethan-1-ol	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.66 dakikada 377.

### Ara ürün 100

#### [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-3-hidroksi-2-fenilpropanoat bis hidroklorür



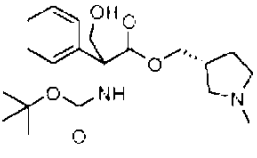
5

Kuru THF (6 mL) içerisindeki bir [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenil-asetat (0.87 g, 2.50 mmol) solüsyonuna DBU (0.76 mL, 5.12 mmol) ve bunu takiben paraformaldehit (100 mg, 3.25 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan karışım 40 °C'de ısıtıldı. Bir saat sonra reaksiyon karışımı soğutuldu ve solvent düşük basınç altında buharlaştırma yoluyla uzaklaştırıldı, kalan kısım EtOAc (35 mL) içerisinde süspansiyon haline getirildi ve suyla (2 X 30 mL) yıkandı. Organik faz toplandı, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, mat sarı bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (780 mg, % 82) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı.

10

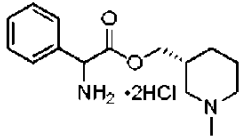
LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.63 dakikada 379.

Aşağıdaki ara ürün, aynı metot vasıtasıyla sentezlendi:

Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ürün 101	Ara ürün 28	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.63 dakikada 379.

### Ara ürün 55

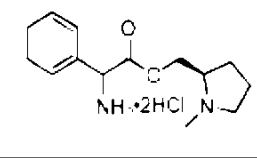
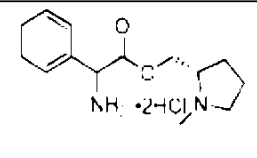
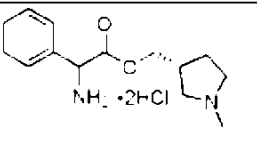
#### 5 [(3R)-1-metil-3-piperidil]metil 2-amino-2-fenil-asetat, bis-hidroklorür



- Dioksan içerisinde 2 N HCl solüsyonu (4.4 mL, 17.7 mmol) içerisindeki bir [(3R)-1-metil-3-piperidil]metil-2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenil-asetat (1.28 g, 3.54 mmol) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında buharlaştırma yoluyla uzaklaştırıldı, dietil eterle birlikte buharlaştırıldı ve beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini (918 mg, % 99) verecek şekilde vakum altında kurutuldu.

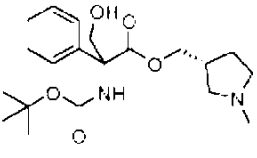
LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.55 dakikada 263.

Aşağıdaki ara ürünler, aynı metot vasıtasıyla sentezlendi:

Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ür. 56	Ara ür. 26	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.13 dakikada 249.
	Ara ür. 57	Ara ür. 27	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.15 dakikada 249.
	Ara ür. 58	Ara ür. 28	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.33 dakikada 249.

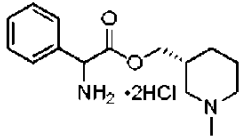
LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.63 dakikada 379.

Aşağıdaki ara ürün, aynı metot vasıtasıyla sentezlendi:

Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ürün 101	Ara ürün 28	LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.63 dakikada 379.

### Ara ürün 55

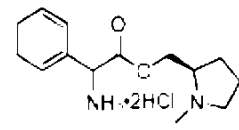
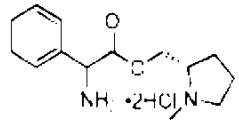
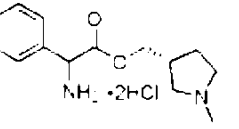
#### 5 [(3R)-1-metil-3-piperidil]metil 2-amino-2-fenil-asetat, bis-hidroklorür



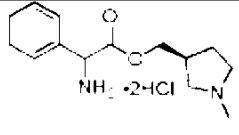
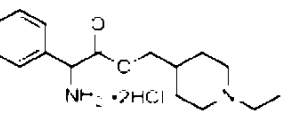
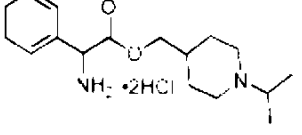
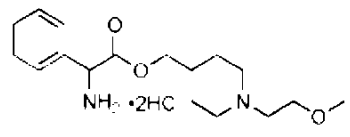
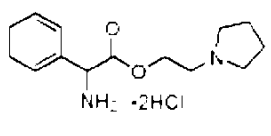
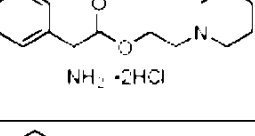
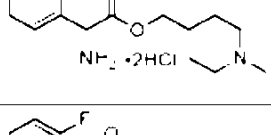
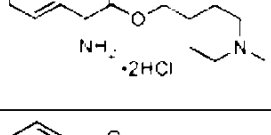
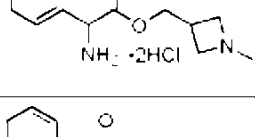
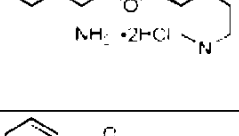
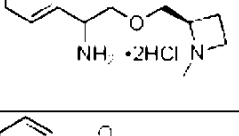
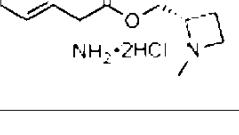
- Dioksan içerisinde 2 N HCl solüsyonu (4.4 mL, 17.7 mmol) içerisindeki bir [(3R)-1-metil-3-piperidil]metil-2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenil-asetat (1.28 g, 3.54 mmol) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında buharlaştırma yoluyla uzaklaştırıldı, dietil eterle birlikte buharlaştırıldı ve beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini (918 mg, % 99) verecek şekilde vakum altında kurutuldu.

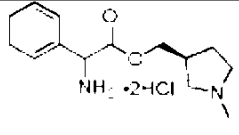
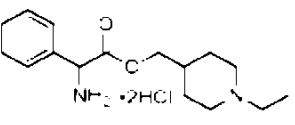
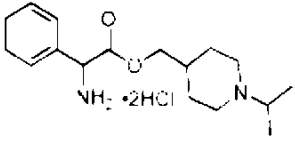
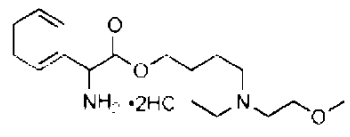
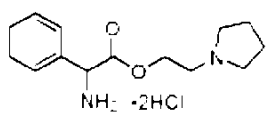
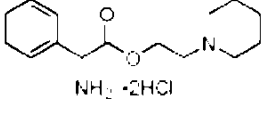
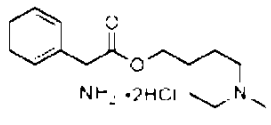
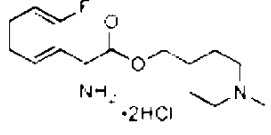
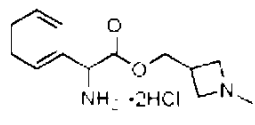
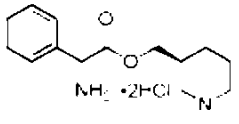
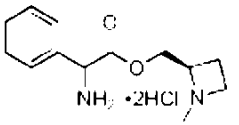
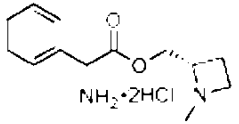
LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.55 dakikada 263.

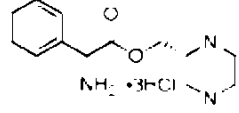
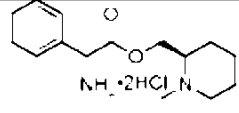
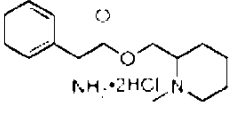
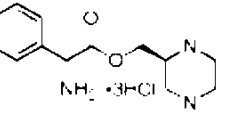
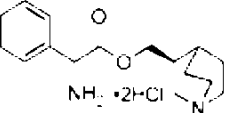
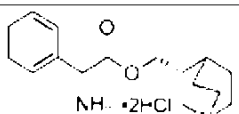
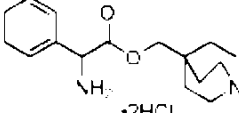
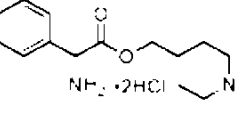
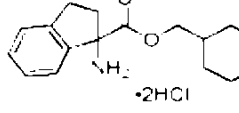
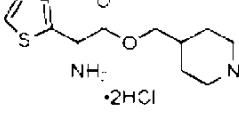
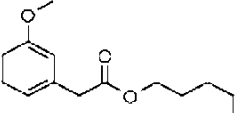
Aşağıdaki ara ürünler, aynı metot vasıtasıyla sentezlendi:

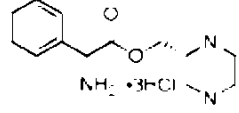
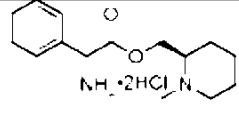
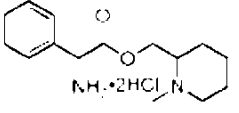
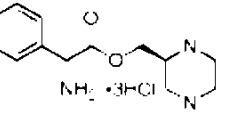
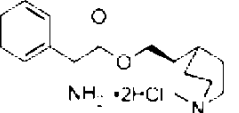
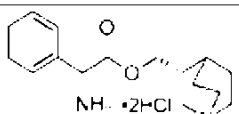
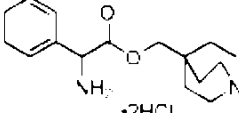
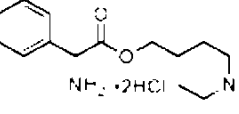
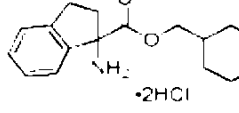
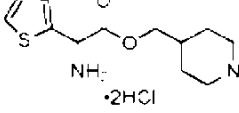
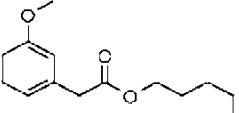
Yapı	Ara ürün numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
	Ara ür. 56	Ara ür. 26	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.13 dakikada 249.
	Ara ür. 57	Ara ür. 27	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.15 dakikada 249.
	Ara ür. 58	Ara ür. 28	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.33 dakikada 249.

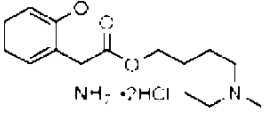
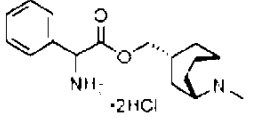
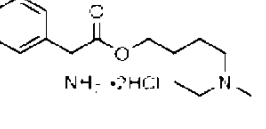
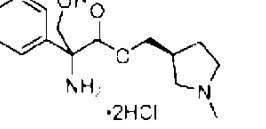
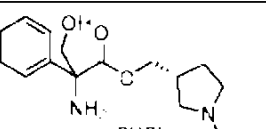


	Ara ür. 59	Ara ür. 29	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.47 dakikada 249.
	Ara ür. 60	Ara ür. 30	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.55 dakikada 277.
	Ara ür. 61	Ara ür. 31	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.55 dakikada 291.
	Ara ür. 62	Ara ür. 32	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.67 dakikada 307.
	Ara ür. 63	Ara ür. 33	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.55 dakikada 249.
	Ara ür. 64	Ara ür. 34	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.82 dakikada 263.
	Ara ür. 65	Ara ür. 35	LCMS (Metot 2): [MH+] = 1.89 dakikada 263.
	Ara ür. 66	Ara ür. 38	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.49 dakikada 281.
	Ara ür. 67	Ara ür. 39	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.71/2.82 dakikada 235.
	Ara ür. 68	Ara ür. 40	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.63 dakikada 263.
	Ara ür. 69	Ara ür. 41	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.32 dakikada 235.
	Ara ür. 70	Ara ür. 42	LCMS (Metot 1): [MH+] = 0.56 dakikada 235.

	Ara ür. 59	Ara ür. 29	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.47 dakikada 249.
	Ara ür. 60	Ara ür. 30	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.55 dakikada 277.
	Ara ür. 61	Ara ür. 31	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.55 dakikada 291.
	Ara ür. 62	Ara ür. 32	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.67 dakikada 307.
	Ara ür. 63	Ara ür. 33	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.55 dakikada 249.
	Ara ür. 64	Ara ür. 34	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.82 dakikada 263.
	Ara ür. 65	Ara ür. 35	LCMS (Metot 2): [MH+] = 1.89 dakikada 263.
	Ara ür. 66	Ara ür. 38	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.49 dakikada 281.
	Ara ür. 67	Ara ür. 39	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.71/2.82 dakikada 235.
	Ara ür. 68	Ara ür. 40	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.63 dakikada 263.
	Ara ür. 69	Ara ür. 41	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.32 dakikada 235.
	Ara ür. 70	Ara ür. 42	LCMS (Metot 1): [MH+] = 0.56 dakikada 235.

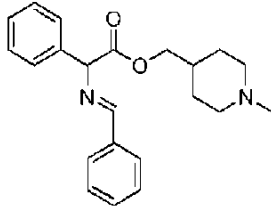
	Ara ür. 71	Ara ür. 43	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.27 dakikada 278.
	Ara ür. 72	Ara ür. 44	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.74 dakikada 263.
	Ara ür. 73	Ara ür. 45	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.74 dakikada 263.
	Ara ür. 74	Ara ür. 46	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.42 dakikada 278.
	Ara ür. 75	Ara ür. 47	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.35 dakikada 275.
	Ara ür. 76	Ara ür. 48	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.34 dakikada 275.
	Ara ür. 77	Ara ür. 49	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.35 dakikada 275.
	Ara ür. 78	Ara ür. 50	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.63 dakikada 277.
	Ara ür. 79	Ara ür. 51	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.06 dakikada 289.
	Ara ür. 80	Ara ür. 53	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.37 dakikada 269.
	Ara ür. 102	Ara ür. 54	LCMS [(Metot 4)]: [MH+] = 2.49 dakikada 281.

	Ara ür. 71	Ara ür. 43	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.27 dakikada 278.
	Ara ür. 72	Ara ür. 44	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.74 dakikada 263.
	Ara ür. 73	Ara ür. 45	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.74 dakikada 263.
	Ara ür. 74	Ara ür. 46	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.42 dakikada 278.
	Ara ür. 75	Ara ür. 47	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.35 dakikada 275.
	Ara ür. 76	Ara ür. 48	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.34 dakikada 275.
	Ara ür. 77	Ara ür. 49	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.35 dakikada 275.
	Ara ür. 78	Ara ür. 50	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.63 dakikada 277.
	Ara ür. 79	Ara ür. 51	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.06 dakikada 289.
	Ara ür. 80	Ara ür. 53	LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.37 dakikada 269.
	Ara ür. 102	Ara ür. 54	LCMS [(Metot 4)]: [MH+] = 2.49 dakikada 281.

	Ara ür. 103	Ara ür. 97	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.53 dakikada 293.
	Ara ür. 104	Ara ür. 98	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.57 dakikada 289.
	Ara ür. 105	Ara ür. 99	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.59 ve 2.67 dakikada 277.
	Ara ür. 106	Ara ür. 100	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.65 dakikada 279.
	Ara ür. 107	Ara ür. 101	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.65 dakikada 279.

### Ara ürün 81

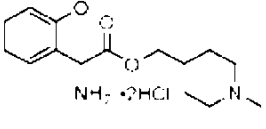
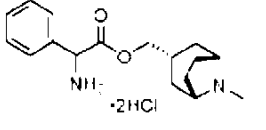
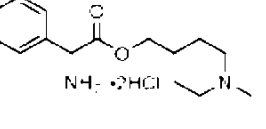
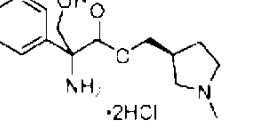
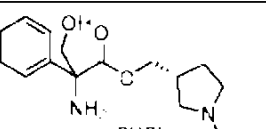
#### (1-metil-4-piperidil)metil2-[(E)-benzilideneamino]-2-fenil-asetat



- 5 Kuru DCM (10 mL) içerisinde karıştırılan bir (1-metil-4-piperidil)metil2-amino-2-fenil-asetat bis hidroklorür (0.48 g, 1.43 mmol) ve Et<sub>3</sub>N (0.4 mL, 2.86 mmol) solüsyonuna MgSO<sub>4</sub> eklendi ve sonuçta oluşan karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir saat sonra benzaldehit (0.15 mL, 1.43 mmol) eklendi ve bu karışım 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım filtrelendi ve bu katı DCM ile yıkandı. Filtrat suyla
- 10 yıkandı ve organik faz toplandı, bir faz ayırıcı içerisinde geçirilerek izole edildi ve solvent, sarı bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (0.36 g, % 72) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.69 dakikada 351.

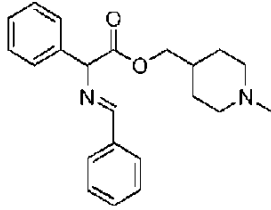
### Ara ürün 82

#### (1-metil-4-piperidil)metil2-amino-3-hidroksi-2-fenil-propanoat, bis hidroklorür

	Ara ür. 103	Ara ür. 97	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.53 dakikada 293.
	Ara ür. 104	Ara ür. 98	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.57 dakikada 289.
	Ara ür. 105	Ara ür. 99	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.59 ve 2.67 dakikada 277.
	Ara ür. 106	Ara ür. 100	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.65 dakikada 279.
	Ara ür. 107	Ara ür. 101	LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.65 dakikada 279.

### Ara ürün 81

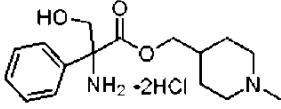
#### (1-metil-4-piperidil)metil2-[(E)-benzilideneamino]-2-fenil-asetat



- 5 Kuru DCM (10 mL) içerisinde karıştırılan bir (1-metil-4-piperidil)metil2-amino-2-fenil-asetat bis hidroklorür (0.48 g, 1.43 mmol) ve Et<sub>3</sub>N (0.4 mL, 2.86 mmol) solüsyonuna MgSO<sub>4</sub> eklendi ve sonuçta oluşan karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir saat sonra benzaldehit (0.15 mL, 1.43 mmol) eklendi ve bu karışım 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım filtrelendi ve bu katı DCM ile yıkandı. Filtrat suyla
- 10 yıkandı ve organik faz toplandı, bir faz ayırıcı içerisinde geçirilerek izole edildi ve solvent, sarı bir sakız olarak başlıktaki bileşiği (0.36 g, % 72) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.69 dakikada 351.

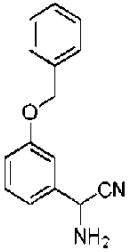
### Ara ürün 82

#### (1-metil-4-piperidil)metil2-amino-3-hidroksi-2-fenil-propanoat, bis hidroklorür



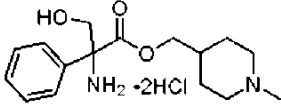
Kuru dioksan (6 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil2-[(E)-benzilidenamino]-2-fenilasetat (357 mg, 1.02 mmol) ve para-formaldehit (61 mg, 2.04 mmol) karışımına DBU (0.18 mL, 1,24 mmol) eklendi. Bu karışım dört saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı, kalan kısım EtOAc (25 mL) içerisinde çözdürüldü ve su (2 x 25 mL) ile yıkandı ve kombine edilen sulu yıkantılar EtOAc (25 mL) ile geri ekstrakte edildi. Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, sarı bir sakız verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Klan kısım, 1:1 1 N HCl/THF (10 mL) karışımı içerisinde süspansiyon haline getirildi ve 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı, kalan kısım 1 N HCl (5 mL) içerisine alındı ve EtOAc (2 x 10 mL) ile yıkandı. Organik fazlar kombine edildi, 1 N HCl (5 mL) ile yıkandı, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım, açık kahverengi bir katı olarak başlık bileşimini (274 mg, % 74) verecek şekilde tolüenle (2 X 10 L) birlikte buharlaştırıldı. LCMS (Metot 2): [MH+] = 2.34 dakikada 293.

### Ara ürün 83 2-Amino-2-(3-(benziloksi)fenil)asetonitril



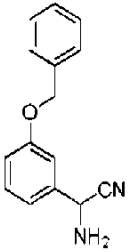
0 °C'de MeOH (50 mL) içerisinde bir 7 N amonyak solüsyonu içerisinde karıştırılan bir 3-benziloksibenzaldehit (2.12 g, 10 mmol) solüsyonuna damlatarak trimetilsilil siyanür (1.11 mL, 15 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 10 dakika boyunca 0 C'de karıştırıldı, 18 saat boyunca 45 °C'ye ılıtıldı ve daha sonra kuruması için konsantre edildi. Ham materyal, portakal rengi bir yağ olarak başlık bileşimini (1.26 g, % 53) verecek şekilde DCM içerisinde % 0-100 DCM / % 10 MeOH ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13): δ 7.44-7.29 (m, 6 H), 7.16 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.86 (s, 1 H), 1.92 (brs, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH+] = 3.65 dakikada 238.



Kuru dioksan (6 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil2-[(E)-benzilidenamino]-2-fenilasetat (357 mg, 1.02 mmol) ve para-formaldehit (61 mg, 2.04 mmol) karışımına DBU (0.18 mL, 1,24 mmol) eklendi. Bu karışım dört saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı, kalan kısım EtOAc (25 mL) içerisinde çözündürüldü ve su (2 x 25 mL) ile yıkandı ve kombine edilen sulu yıkantılar EtOAc (25 mL) ile geri ekstrakte edildi. Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, sarı bir sakız verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Klan kısım, 1:1 1 N HCl/THF (10 mL) karışımı içerisinde süspansiyon haline getirildi ve 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı, kalan kısım 1 N HCl (5 mL) içerisine alındı ve EtOAc (2 x 10 mL) ile yıkandı. Organik fazlar kombine edildi, 1 N HCl (5 mL) ile yıkandı, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım, açık kahverengi bir katı olarak başlık bileşimini (274 mg, % 74) verecek şekilde tolüenle (2 X 10 L) birlikte buharlaştırıldı. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.34 dakikada 293.

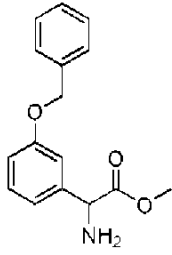
### Ara ürün 83 2-Amino-2-(3-(benziloksi)fenil)asetonitril



0 °C'de MeOH (50 mL) içerisinde bir 7 N amonyak solüsyonu içerisinde karıştırılan bir 3-benziloksibenzaldehit (2.12 g, 10 mmol) solüsyonuna damlatarak trimetilsilil siyanür (1.11 mL, 15 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 10 dakika boyunca 0 C'de karıştırıldı, 18 saat boyunca 45 °C'ye ılıtıldı ve daha sonra kuruması için konsantre edildi. Ham materyal, portakal rengi bir yağ olarak başlık bileşimini (1.26 g, % 53) verecek şekilde DCM içerisinde % 0-100 DCM / % 10 MeOH ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

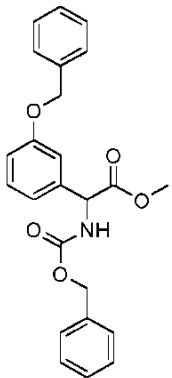
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13): δ 7.44-7.29 (m, 6 H), 7.16 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.86 (s, 1 H), 1.92 (brs, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.65 dakikada 238.



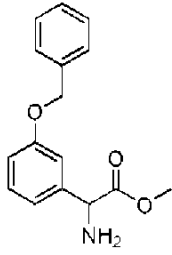
**Ara ürün 84****Metil 2-amino-2-(3-(benziloksi)fenil)asetat**

Oda sıcaklığında MeOH (10 mL) içerisinde karıştırılan bir 2-amino-2-(3-  
5 (benziloksi)fenil)asetonitril (1.22 g, 5.3 mmol) solüsyonuna eter içerisinde 2 N HCl (10 mL, 20 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca geri akış sıcaklığı altında ısıtıldı ve kuruması için konsantre edildi. Ham materyal, EtOAc (200 mL) içerisine alındı ve doygun sulu sodyum bikarbonat (100 mL) ile yıkandı. Katmanlar ayrıştırıldı ve organik faz, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent  
10 vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Kalan kısım, kıvamlı portakal rengi bir yağ olarak başlık bileşimini (1.0 g % 70) verecek şekilde DCM/MeOH ve bunu takiben MeOH içerisinde 7 N amonyak ile elüte ederek bir SCX kartuş üzerine yüklendi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13):  $\delta$  7.44-7.20 (m, 6 H), 7.01 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 3.65 (s,  
15 3 H), 2.17 (s, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.53 dakikada 272.

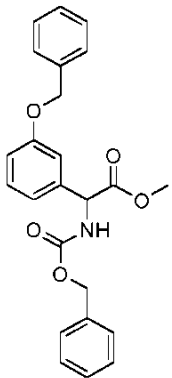
**Ara ürün 85****Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat**

0 °C'de bir THF ve su (1:1, 90 mL) karışımı içerisindeki bir metil 2-amino-2-(3-  
20 (benziloksi)fenil)asetat (1.09 g, 4 mmol) solüsyonuna benzil kloroformat (0.57 mL, 4 mmol) ve bir 4N sulu sodyum hidroksit (1 mL, 4 mmol) solüsyonu eş zamanlı olarak

**Ara ürün 84****Metil 2-amino-2-(3-(benziloksi)fenil)asetat**

Oda sıcaklığında MeOH (10 mL) içerisinde karıştırılan bir 2-amino-2-(3-  
5 (benziloksi)fenil)asetonitril (1.22 g, 5.3 mmol) solüsyonuna eter içerisinde 2 N HCl (10 mL, 20 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca geri akış sıcaklığı altında ısıtıldı ve kuruması için konsantre edildi. Ham materyal, EtOAc (200 mL) içerisine alındı ve doygun sulu sodyum bikarbonat (100 mL) ile yıkandı. Katmanlar ayrıştırıldı ve organik faz, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent  
10 vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Kalan kısım, kıvamlı portakal rengi bir yağ olarak başlık bileşimini (1.0 g % 70) verecek şekilde DCM/MeOH ve bunu takiben MeOH içerisinde 7 N amonyak ile elüte ederek bir SCX kartuş üzerine yüklendi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13): δ 7.44-7.20 (m, 6 H), 7.01 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 3.65 (s,  
15 3 H), 2.17 (s, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.53 dakikada 272.

**Ara ürün 85****Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat**

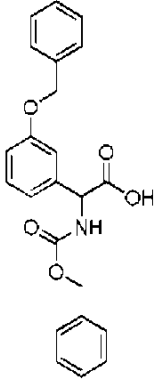
0 °C'de bir THF ve su (1:1, 90 mL) karışımı içerisindeki bir metil 2-amino-2-(3-  
20 (benziloksi)fenil)asetat (1.09 g, 4 mmol) solüsyonuna benzil kloroformat (0.57 mL, 4 mmol) ve bir 4N sulu sodyum hidroksit (1 mL, 4 mmol) solüsyonu eş zamanlı olarak

eklendi. Bu karışım bir saat boyunca 0 °C'de karıştırıldı. Buz banyosu uzaklaştırıldı ve bu reaksiyon karışımı 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve EtOAc (100 mL) ve su (30 mL) eklendi. Katmanlar ayrıştırıldı ve sulu faz EtOAc (2 x 50 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fraksiyonlar magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım, kahverengi bir yağ olarak başlık bileşimini (900 mg, % 56) verecek şekilde izo-heksan içerisinde % 0-40 EtOAc ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.20 (m, 11 H), 7.04-6.90 (m, 3 H), 5.88 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.67 dakikada 406.

### Ara ürün 86

#### 2-(((Benziloksi)karbonil)amino)-2-(3-(benziloksi)fenil)asetik asit



MeOH (5 mL) ve THF (5 mL) içerisindeki bir metil 2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat (640 mg, 1.75 mmol) ve 1 N sulu lityum hidroksit solüsyonu (3.50 mL, 3.50 mmol) bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım vakum altında konsantre edildi ve kalan kısım DCM (30 mL) ile seyreltildi ve 2 N HCl ile pH 0.5 olacak şekilde asitleştirildi. Sulu faz DCM (2 X 50 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fraksiyonlar, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, açık kahverengi bir yağ olarak başlıktaki bileşimini (460 mg, % 67) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı.

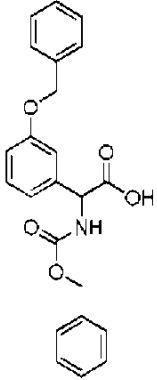
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.24 (m, 9 H), 7.21-7.12 (m, 2 H), 7.01-6.90 (m, 2 H), 6.86 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 5.91 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.01-4.87 (m, 4 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.4 dakikada

eklendi. Bu karışım bir saat boyunca 0 °C'de karıştırıldı. Buz banyosu uzaklaştırıldı ve bu reaksiyon karışımı 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve EtOAc (100 mL) ve su (30 mL) eklendi. Katmanlar ayrıştırıldı ve sulu faz EtOAc (2 x 50 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fraksiyonlar magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım, kahverengi bir yağ olarak başlık bileşimini (900 mg, % 56) verecek şekilde izo-heksan içerisinde % 0-40 EtOAc ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.20 (m, 11 H), 7.04-6.90 (m, 3 H), 5.88 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.67 dakikada 406.

### Ara ürün 86

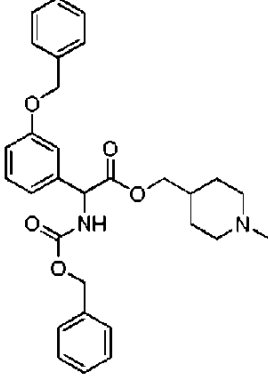
#### 2-(((Benziloksi)karbonil)amino)-2-(3-(benziloksi)fenil)asetik asit



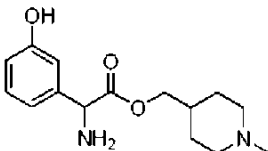
MeOH (5 mL) ve THF (5 mL) içerisindeki bir metil 2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat (640 mg, 1.75 mmol) ve 1 N sulu lityum hidroksit solüsyonu (3.50 mL, 3.50 mmol) bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım vakum altında konsantre edildi ve kalan kısım DCM (30 mL) ile seyreltildi ve 2 N HCl ile pH 0.5 olacak şekilde asitleştirildi. Sulu faz DCM (2 X 50 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fraksiyonlar, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, açık kahverengi bir yağ olarak başlıktaki bileşimini (460 mg, % 67) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.24 (m, 9 H), 7.21-7.12 (m, 2 H), 7.01-6.90 (m, 2 H), 6.86 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 5.91 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.01-4.87 (m, 4 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.4 dakikada

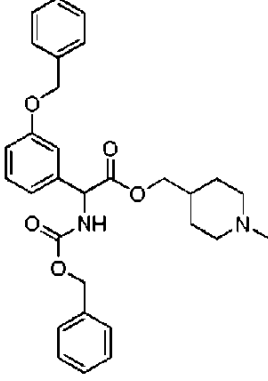
391.

**Ara ürün 87****(1-Metil-4-piperidil)metil 2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat**

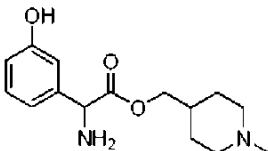
- 5 Kuru THF (23 mL) içerisinde bir 2-(((benziloksi)karbonil)amino)-2-(3-(benziloksi)fenil)asetik asit (1.20 g, 3.07 mmol), N,N'-di-sikloheksilkarbodiimid (759 mg, 3.68 mmol), 1-hidroksibenzotriazol hidrat (500 mg, 3.68 mmol) ve (1-metil-4-piperidil)metanol (593 mg, 4.60 mmol) solüsyonu 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilave (1-metil-4-piperidil)metanol (0.60 g, 4.6 mmol),
- 10 N,N'-disikloheksilkarbodiimid (0.6 g, 2.9 mmol), ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (370 mg, 2.74 mmol) eklendi ve 4 gün boyunca karıştırıldı. Beyaz sulu karışım daha sonra bir Celite® ped içerisinde filtrelendi, EtOAc (100 mL) ile durulandı ve solvent, vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Bu kalıntı EtOAc (100 mL) ve doymuş sulu sodyum bikarbonat solüsyonu (50 mL) arasında partisyona ayrıldı. Katmanlar ayrıştırıldı ve sulu katman
- 15 EtOAc (2 x 50 mL) ile geri ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fraksiyonlar magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım, saydam kıvamlı bir yağ olarak başlık bileşimini (1.5 g, % 97) verecek şekilde EtOAc içerisinde % 0-40 EtOAc/% 10 metanolik amonyak solüsyonu ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.
- 20 LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.93 dakikada 503.

**Ara ürün 88****(1-Metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat**

391.

**Ara ürün 87****(1-Metil-4-piperidil)metil 2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat**

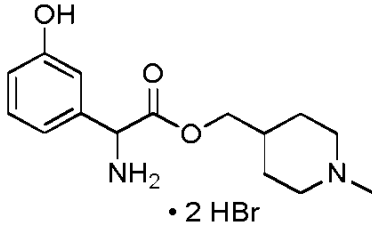
- 5 Kuru THF (23 mL) içerisinde bir 2-(((benziloksi)karbonil)amino)-2-(3-(benziloksi)fenil)asetik asit (1.20 g, 3.07 mmol), N,N'-di-sikloheksilkarbodiimid (759 mg, 3.68 mmol), 1-hidroksibenzotriazol hidrat (500 mg, 3.68 mmol) ve (1-metil-4-piperidil)metanol (593 mg, 4.60 mmol) solüsyonu 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilave (1-metil-4-piperidil)metanol (0.60 g, 4.6 mmol),
- 10 N,N'-disikloheksilkarbodiimid (0.6 g, 2.9 mmol), ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (370 mg, 2.74 mmol) eklendi ve 4 gün boyunca karıştırıldı. Beyaz sulu karışım daha sonra bir Celite® ped içerisinde filtrelendi, EtOAc (100 mL) ile durulandı ve solvent, vakum içerisinde uzaklaştırıldı. Bu kalıntı EtOAc (100 mL) ve doymuş sulu sodyum bikarbonat solüsyonu (50 mL) arasında partisyonlara ayrıldı. Katmanlar ayrıştırıldı ve sulu katman
- 15 EtOAc (2 x 50 mL) ile geri ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fraksiyonlar magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve solvent, vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım, saydam kıvamlı bir yağ olarak başlık bileşimini (1.5 g, % 97) verecek şekilde EtOAc içerisinde % 0-40 EtOAc/% 10 metanolik amonyak solüsyonu ile elüte ederek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.
- 20 LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.93 dakikada 503.

**Ara ürün 88****(1-Metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat**

EtOAc (20 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat (544 mg, 1.09 mmol) solüsyonuna amonyum format (200 mg, 3.2 mmol) ve % 10 Pd/C (200 mg) eklendi. Bu karışım 4 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. Sulu karışım oda sıcaklığına kadar soğutulduktan ve bir Celite® ped içerisinde 5 filtrasyondan sonra, katılar EtOAc (100 mL) ile yıkandı. Solvent, kıvamlı sarı bir yağ olarak başlık bileşimini (410 mg, % 100) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı ve bu da daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı.

LCMS (Metot 2): [MH+] = 1.33 dakikada 279.

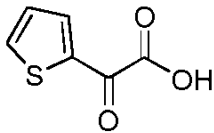
10 **Ara ürün 89 (1-Metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat bis hidrobromür**



-78 °C'de kuru DCM (30 mL) içerisinde bir (1-metil-4-piperidil)metil2-(tert-bütilloksikarbonilamino)-2-(3-metoksifenil)asetat (1.4 g, 3.6 mmol) solüsyonuna, DCM içerisinde 1 N boron tribromür solüsyonu (18 mL, 18 mmol) eklendi. Bu reaksiyon 15 karışımı oda sıcaklığına kadar ılımaya bırakıldı ve 4 saat boyunca karıştırıldı. Karışım geri -78 °C'ye soğutulduktan sonra ihtiyatlı bir biçimde metanol (30 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına ılıtıldı ve sonraki adımda daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan kahverengi bir köpük olarak başlık bileşimini (1.3 g, % 82) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi.

20 LCMS (Metot 2): [MH+] = 1.33 dakikada 279.

**Ara ürün 90 2-okso-2-(2-tienil) asetik asit**

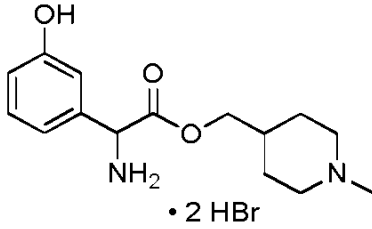


EtOH (60 mL) içerisindeki bir tiyofenil etilgliksilat solüsyonuna (4 mL, 27.17 mmol) 4 N sulu NaOH solüsyonu (10.2 mL, 40.76 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan karışım, 25 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solüsyonu pH değeri ~ 2 olana kadar 2 N sulu HCl ile asitleştirildi ve solventler, sarı bir katı olarak başlık bileşimini

EtOAc (20 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil2-(benziloksikarbonilamino)-2-(3-benziloksifenil)asetat (544 mg, 1.09 mmol) solüsyonuna amonyum format (200 mg, 3.2 mmol) ve % 10 Pd/C (200 mg) eklendi. Bu karışım 4 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. Sulu karışım oda sıcaklığına kadar soğutulduktan ve bir Celite® ped içerisinde 5 filtrasyondan sonra, katılar EtOAc (100 mL) ile yıkandı. Solvent, kıvamlı sarı bir yağ olarak başlık bileşimini (410 mg, % 100) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı ve bu da daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı.

LCMS (Metot 2): [MH+] = 1.33 dakikada 279.

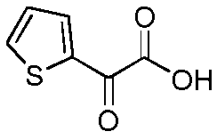
10 **Ara ürün 89 (1-Metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat bis hidrobromür**



-78 °C'de kuru DCM (30 mL) içerisinde bir (1-metil-4-piperidil)metil2-(tert-bütilloksikarbonilamino)-2-(3-metoksifenil)asetat (1.4 g, 3.6 mmol) solüsyonuna, DCM içerisinde 1 N boron tribromür solüsyonu (18 mL, 18 mmol) eklendi. Bu reaksiyon 15 karışımı oda sıcaklığına kadar ılımaya bırakıldı ve 4 saat boyunca karıştırıldı. Karışım geri -78 °C'ye soğutulduktan sonra ihtiyatlı bir biçimde metanol (30 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına ılıtıldı ve sonraki adımda daha fazla saflaştırma olmadan kullanılan kahverengi bir köpük olarak başlık bileşimini (1.3 g, % 82) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi.

20 LCMS (Metot 2): [MH+] = 1.33 dakikada 279.

**Ara ürün 90 2-okso-2-(2-tienil) asetik asit**



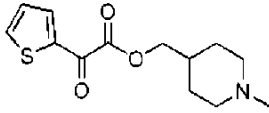
EtOH (60 mL) içerisindeki bir tiyofenil etilgliksilat solüsyonuna (4 mL, 27.17 mmol) 4 N sulu NaOH solüsyonu (10.2 mL, 40.76 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan karışım, 25 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solüsyonu pH değeri ~ 2 olana kadar 2 N sulu HCl ile asitleştirildi ve solventler, sarı bir katı olarak başlık bileşimini



(Kantitatif verim) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (Metot 2): [MH-] = 0.71 dakikada 155.

### Ara ürün 91

#### 5 (1-Metil-4-piperidil)metil-2-okso-2-(2-tienil)asetat

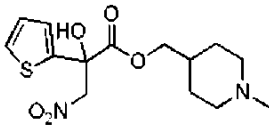


THF (80 mL) içerisindeki bir 2-okso-2-(2-tienil)asetik asit (2.00 g, 12.8 mmol) solüsyonuna (1-metil-4- piperidil)metanol (2.03 mL, 15.4 mmol), N,N'-disikloheksilkarbodiimid (3.17 g, 15.4 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (2.08 g, 15.4 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı bir Celite® ped içerisinde filtrelendi ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Bu kalıntı EtOAc (30 mL) ve doymuş sulu sodyum bikarbonat solüsyonu (2 X 30 mL) arasında partisonlara ayrıldı. Organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, portakal rengi bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (2.04 g, 15 % 60) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Materyal daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı.

LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.33 dakikada 268.

### Ara ürün 92

#### (1-Metil-4-piperidil)metil 2-hidroksi-3-nitro-2-(2-tienil)propanoat



Nitrometan (10 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil2-okso-2-(2-tienil)asetat (2.04 g, 7.64 mmol) solüsyonuna Et<sub>3</sub>N (213 mL, 1.53 mmol) eklendi. Bu karışım 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı ve kalan kısım, kahverengi bir yağ olarak başlık bileşiğini (2.5 g, kantitatif verim) verecek şekilde EtOAc ve MeCN ile birlikte buharlaştırıldı.

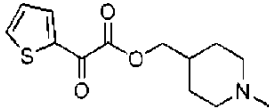
LCMS (Metot 3): [MH+] = 1.29 dakikada 329.

### Ara ürün 93

(Kantitatif verim) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı. LCMS (Metot 2): [MH-] = 0.71 dakikada 155.

### Ara ürün 91

#### 5 (1-Metil-4-piperidil)metil-2-okso-2-(2-tienil)asetat

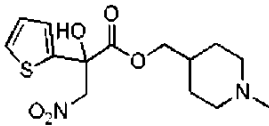


THF (80 mL) içerisindeki bir 2-okso-2-(2-tienil)asetik asit (2.00 g, 12.8 mmol) solüsyonuna (1-metil-4- piperidil)metanol (2.03 mL, 15.4 mmol), N,N'-disikloheksilkarbodiimid (3.17 g, 15.4 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (2.08 g, 15.4 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı bir Celite® ped içerisinde filtrelendi ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Bu kalıntı EtOAc (30 mL) ve doymuş sulu sodyum bikarbonat solüsyonu (2 X 30 mL) arasında partisonlara ayrıldı. Organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent, portakal rengi bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (2.04 g, 15 % 60) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Materyal daha fazla saflaştırma işlemi olmadan sonraki adımda kullanıldı.

LCMS (Metot 3): [MH+] = 2.33 dakikada 268.

### Ara ürün 92

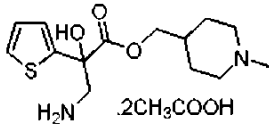
#### (1-Metil-4-piperidil)metil 2-hidroksi-3-nitro-2-(2-tienil)propanoat



Nitrometan (10 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil2-okso-2-(2-tienil)asetat (2.04 g, 7.64 mmol) solüsyonuna Et<sub>3</sub>N (213 mL, 1.53 mmol) eklendi. Bu karışım 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı ve kalan kısım, kahverengi bir yağ olarak başlık bileşiğini (2.5 g, kantitatif verim) verecek şekilde EtOAc ve MeCN ile birlikte buharlaştırıldı.

LCMS (Metot 3): [MH+] = 1.29 dakikada 329.

### Ara ürün 93

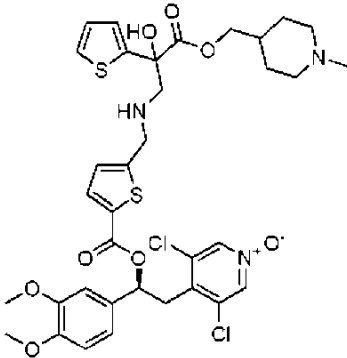
**(1-metil-4-piperidil)metil 3-amino-2-hidroksi-2-(2-tienil)propanoat bis asetat**

Asetik asit (40 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil 2-hidroksi-3-nitro-2-(2-tienil)propanoat (2.5 g, 7.62 mmol) solüsyonuna, kısımlar halinde çinko tozu (5.44 g, 76.2 mmol) eklendi. Bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent, kahverengi bir yağ olarak başlık bileşimini (kantitatif verim) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı.

LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 2.26 dakikada 299.

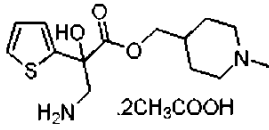
**Örnek 1**

10 **[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-hidroksi-3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-(2-tienil)propil] amino] metil] - tiyofen-2-karboksilat**



EtOH (410 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil 3-amino-2-hidroksi-2-(2-tienil)propanoat bis asetat (ara ürün 93, 2.3 g, 7.62 mmol) solüsyonuna [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 1.75 g, 3.63 mmol) eklendi. Bu karışım oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldı. NaBH<sub>3</sub>CN (0.96 g, 15.24 mmol) eklendi ve bu solüsyon oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon solventi vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc ve H<sub>2</sub>O olacak şekilde partisonlara ayrıldı. Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, beyazımsı bir katı olarak başlık bileşimini verdi (10 mg, % 0.2).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.18\* ya da † (s, 2 H), 7.67 (t, J = 4.0

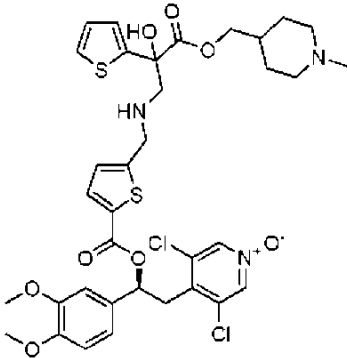
**(1-metil-4-piperidil)metil 3-amino-2-hidroksi-2-(2-tienil)propanoat bis asetat**

Asetik asit (40 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil 2-hidroksi-3-nitro-2-(2-tienil)propanoat (2.5 g, 7.62 mmol) solüsyonuna, kısımlar halinde çinko tozu (5.44 g, 76.2 mmol) eklendi. Bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent, kahverengi bir yağ olarak başlık bileşimini (kantitatif verim) verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı.

LCMS (Metot 4): [MH+] = 2.26 dakikada 299.

**Örnek 1**

10 **[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-hidroksi-3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-(2-tienil)propil] amino] metil] - tiyofen-2-karboksilat**



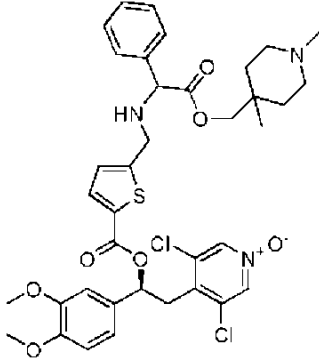
EtOH (410 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil 3-amino-2-hidroksi-2-(2-tienil)propanoat bis asetat (ara ürün 93, 2.3 g, 7.62 mmol) solüsyonuna [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 1.75 g, 3.63 mmol) eklendi. Bu karışım oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırıldı. NaBH<sub>3</sub>CN (0.96 g, 15.24 mmol) eklendi ve bu solüsyon oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon solventi vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc ve H<sub>2</sub>O olacak şekilde partisonlara ayrıldı. Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, beyazımsı bir katı olarak başlık bileşimini verdi (10 mg, % 0.2).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.18\* ya da † (s, 2 H), 7.67 (t, J = 4.0

Hz, 1 H), 7.33-7.30 (m, 1 H), 7.09-6.90 (m, 6 H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1 H), 4.08-3.86 (m, 4 H), 3.81\* ya da † (s, 3 H), 3.80\* ya da † (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.36-3.28 (m, 2 H), 3.01 (dd, J = 2.2, 12.2 Hz, 1 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.10 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.79-1.70 (m, 3 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.24-1.13 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir) NH ve OH gözlenmemiştir. LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.18 dakikada 764.

## Örnek 2

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-((1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi)-2-okso-1-feniletıl] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat**

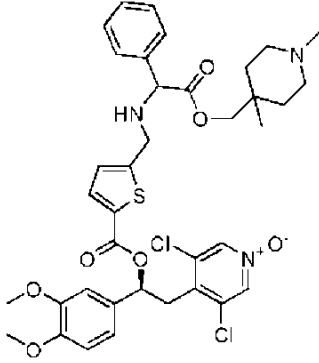


Dioksan içerisinde 4N HCl (4.19 mL, 16.76 mmol) içerisindeki bir (1,4-dimetil-4-piperidil)metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenilasetat (ara ürün 36, 1.26 g, 3.35 mmol) solüsyonu 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solventi, beyaz bir katı verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım DCM (20 mL) ile seyreltildi ve solüsyona [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 1.61 g, 3.35 mmol), Et<sub>3</sub>N (932 mL, 6.70 mmol) ve asetik asit (384 mL, 6.70 mmol) eklendi. Bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.42 g, 6.70 mmol) eklendi ve bu solüsyon 72 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edildi ve kalan kısım, EtOAc ve H<sub>2</sub>O olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz vakum içerisinde konsantre edildi. Kalan kısım doygun sulu NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) ile yıkandı ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3 X 20 mL). Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, açık kahverengi bir katı olarak başlık bileşimini verdi (220 mg, % 9).

Hz, 1 H), 7.33-7.30 (m, 1 H), 7.09-6.90 (m, 6 H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1 H), 4.08-3.86 (m, 4 H), 3.81\* ya da † (s, 3 H), 3.80\* ya da † (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.36-3.28 (m, 2 H), 3.01 (dd, J = 2.2, 12.2 Hz, 1 H), 2.71-2.64 (m, 2 H), 2.10 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.79-1.70 (m, 3 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.24-1.13 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir) NH ve OH gözlenmemiştir. LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.18 dakikada 764.

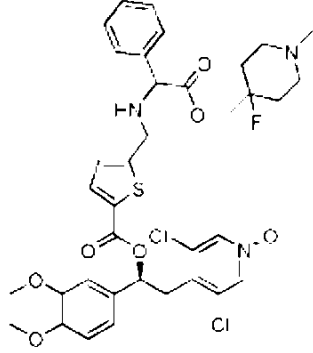
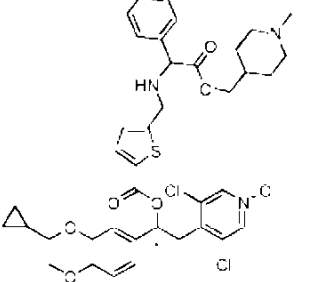
## Örnek 2

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-((1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi)-2-okso-1-feniletıl] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat**

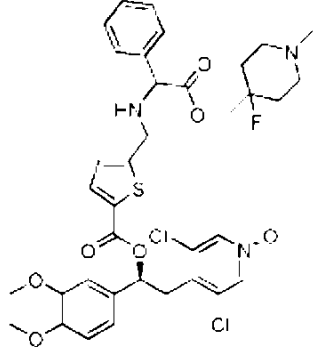
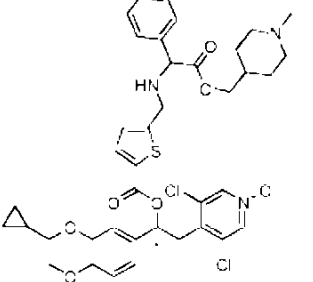


Dioksan içerisinde 4N HCl (4.19 mL, 16.76 mmol) içerisindeki bir (1,4-dimetil-4-piperidil)metil 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenilasetat (ara ürün 36, 1.26 g, 3.35 mmol) solüsyonu 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solventi, beyaz bir katı verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım DCM (20 mL) ile seyreltildi ve solüsyona [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 1.61 g, 3.35 mmol), Et<sub>3</sub>N (932 mL, 6.70 mmol) ve asetik asit (384 mL, 6.70 mmol) eklendi. Bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.42 g, 6.70 mmol) eklendi ve bu solüsyon 72 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edildi ve kalan kısım, EtOAc ve H<sub>2</sub>O olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz vakum içerisinde konsantre edildi. Kalan kısım doygun sulu NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) ile yıkandı ve EtOAc ile ekstrakte edildi (3 X 20 mL). Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, açık kahverengi bir katı olarak başlık bileşimini verdi (220 mg, % 9).

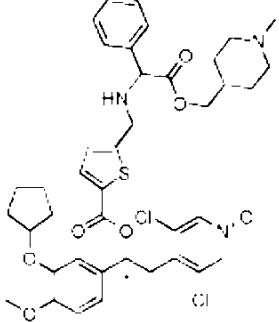
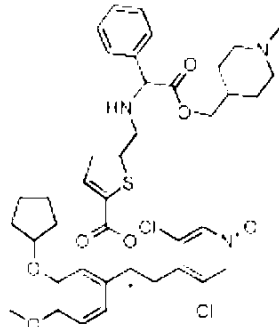
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13): δ 8.15\* ya da † (s, 2 H), 8.14\* ya da † (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.39-7.31 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.24-6.22\* ya da † (m, 1 H), 6.22-6.19\* ya da † (m, 1 H), 4.44 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.98-3.91 (m, 3 H), 3.91\* ya da † (s, 3 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (dd, J = 3.9, 11.0 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 10.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.35-3.31\* ya da † (m, 1 H), 3.31-3.28\* ya da † (m, 1 H), 2.46-2.32 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.20-2.15 (m, 2 H), 1.60 (s, 1 H), 1.53-1.44 (m, 1 H), 1.43-1.35 (m, 1 H), 1.34-1.27 (m, 1 H), 1.26-1.18 (m, 1 H), 0.78\* ya da † (s, 3 H), 0.78\* ya da † (s, 3 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.6 dakikada 742.
- 10 Aşağıdaki bileşik, bir diastereoizomer karışımı ile benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	Örnek 3	Ara ürün 1 ve Ara ürün 37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDC13): δ 8.15*veya† (s, 2 H), 8.14*veya† (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.39-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.23*veya† (dd, J = 2.4, 4.4 Hz, 1 H), 6.20*veya† (dd, J = 2.7, 4.3 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.18-4.16 (m, 1 H), 4.13-4.10 (m, 1 H), 3.96-3.93 (m, 2 H), 3.91*veya† (s, 3 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 10.1, 14.4 Hz, 1 H), 3.33*veya† (dd, J = 2.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.29*veya† (dd, J = 2.3, 4.5 Hz, 1 H), 2.63-2.52 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.21 (d, J = 23.3 Hz, 2 H), 1.78-1.43 (m, 5 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 2.6 dakikada 746.
<p>[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	Örnek 4	Ara ürün 12 ve Ara ürün 35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.21*veya† (s, 2 H), 8.20*veya† (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.34 (m, 5 H), 7.05-7.00 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.95-3.84 (m, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.8, 14.3 Hz, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 2.74 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.86-1.78 (m, 2 H), 1.53-1.47 (m, 3 H), 1.25-1.13 (m, 3 H), 0.63-0.57 (m, 2 H), 0.35-0.30 (m, 2 H). Not: NH görünür değil. † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH <sup>+</sup> ] = 3.52 dakikada 768.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13): δ 8.15\* ya da † (s, 2 H), 8.14\* ya da † (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.39-7.31 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.24-6.22\* ya da † (m, 1 H), 6.22-6.19\* ya da † (m, 1 H), 4.44 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.98-3.91 (m, 3 H), 3.91\* ya da † (s, 3 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (dd, J = 3.9, 11.0 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 10.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.35-3.31\* ya da † (m, 1 H), 3.31-3.28\* ya da † (m, 1 H), 2.46-2.32 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.20-2.15 (m, 2 H), 1.60 (s, 1 H), 1.53-1.44 (m, 1 H), 1.43-1.35 (m, 1 H), 1.34-1.27 (m, 1 H), 1.26-1.18 (m, 1 H), 0.78\* ya da † (s, 3 H), 0.78\* ya da † (s, 3 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.6 dakikada 742.
- 10 Aşağıdaki bileşik, bir diastereoizomer karışımı ile benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

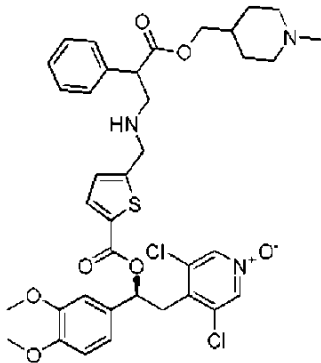
Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	Örnek 3	Ara ürün 1 ve Ara ürün 37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDC13): δ 8.15*veya† (s, 2 H), 8.14*veya† (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.39-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.23*veya† (dd, J = 2.4, 4.4 Hz, 1 H), 6.20*veya† (dd, J = 2.7, 4.3 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.18-4.16 (m, 1 H), 4.13-4.10 (m, 1 H), 3.96-3.93 (m, 2 H), 3.91*veya† (s, 3 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 10.1, 14.4 Hz, 1 H), 3.33*veya† (dd, J = 2.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.29*veya† (dd, J = 2.3, 4.5 Hz, 1 H), 2.63-2.52 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.21 (d, J = 23.3 Hz, 2 H), 1.78-1.43 (m, 5 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 2.6 dakikada 746.
<p>[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	Örnek 4	Ara ürün 12 ve Ara ürün 35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.21*veya† (s, 2 H), 8.20*veya† (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.34 (m, 5 H), 7.05-7.00 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.95-3.84 (m, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.8, 14.3 Hz, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 2.74 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.86-1.78 (m, 2 H), 1.53-1.47 (m, 3 H), 1.25-1.13 (m, 3 H), 0.63-0.57 (m, 2 H), 0.35-0.30 (m, 2 H). Not: NH görünür değil. † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH <sup>+</sup> ] = 3.52 dakikada 768.



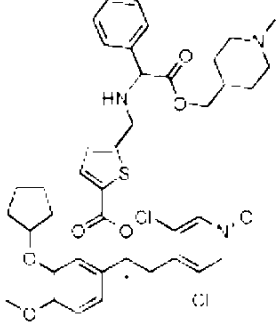
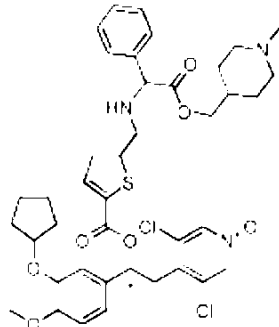
<p>[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat epimerik karışımı 1</p> 	<p>Örnek 5</p>	<p>Ara ürün 9 ve Ara ürün 35</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 1.9, 5.9 Hz, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.99-3.87 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 13.9 Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 2.74 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.15-2.12 (m, 3 H), 1.89-1.71 (m, 8 H), 1.63-1.59 (m, 2 H), 1.52-1.47 (m, 3 H), 1.24-1.12 (m, 2 H). Not: NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.8 dakikada 782.</p>
<p>[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 6</p>	<p>Ara ürün 10 ve Ara ürün 35</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 1.9, 5.9 Hz, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.9, 9.2 Hz, 1 H), 4.83-4.79 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.99-3.87 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 2.73 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90-1.67 (m, 8 H), 1.62-1.58 (m, 2 H), 1.53-1.47 (m, 3 H), 1.24-1.12 (m, 2 H). Not: NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.8 dakikada 782.</p>

### Örnek 7

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-fenilpropil] amino] metil] tiyofen-2- karboksilat**

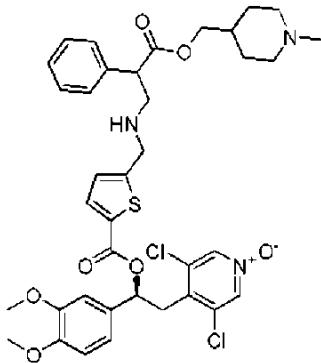


Dioksan içerisinde 4 N HCl (4 mL, 15.96 mmol) içerisinde bir (1-metil-4-piperidil)metil-3-

<p>[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat epimerik karışımı 1</p> 	<p>Örnek 5</p>	<p>Ara ürün 9 ve Ara ürün 35</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 1.9, 5.9 Hz, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.99-3.87 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 13.9 Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 2.74 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.15-2.12 (m, 3 H), 1.89-1.71 (m, 8 H), 1.63-1.59 (m, 2 H), 1.52-1.47 (m, 3 H), 1.24-1.12 (m, 2 H). Not: NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.8 dakikada 782.</p>
<p>[1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 6</p>	<p>Ara ürün 10 ve Ara ürün 35</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 1.9, 5.9 Hz, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.9, 9.2 Hz, 1 H), 4.83-4.79 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.99-3.87 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 2.73 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90-1.67 (m, 8 H), 1.62-1.58 (m, 2 H), 1.53-1.47 (m, 3 H), 1.24-1.12 (m, 2 H). Not: NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.8 dakikada 782.</p>

### Örnek 7

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-3-okso-2-fenilpropil] amino] metil] tiyofen-2- karboksilat**



Dioksan içerisinde 4 N HCl (4 mL, 15.96 mmol) içerisinde bir (1-metil-4-piperidil)metil-3-

(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenilpropanoat (ara ürün 52, 1.20 g, 3.19 mmol) solüsyonu 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solventi, beyaz bir katı verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım EtOAc (12 mL) ile seyreltildi ve Et<sub>3</sub>N (889 mL, 6.38 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Katılar filtreden geçirildi ve filtrat, portakal rengi bir yağ verecek şekilde vakum altında konsantre edildi. Kalan kısım MeCN (10 mL) ile seyreltildi ve [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (Ara ürün 1, 1.54 g, 3.19 mmol) ve asetik asit (183 mL, 3.19 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan solüsyon oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.03 g, 9.57 mmol) eklendi ve bu reaksiyon solüsyonu oda sıcaklığında 72 saat boyunca karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc ve H<sub>2</sub>O olacak şekilde partiyonlara ayrıldı. Sulu faz vakum içerisinde konsantre edildi. Kalan kısım CHCl<sub>3</sub> (20 mL) ile seyreltildi ve tuzlu su (30 mL) ile yıkandı. Organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, kahverengi bir katı olarak başlık bileşimini verdi (300 mg, % 13).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.59 (s, 2 H), 7.72 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.08-7.02 (m, 4 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.02-3.91 (m, 4 H), 3.85 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.20 (dd, J = 9.6, 11.6 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 5.4, 11.7 Hz, 1 H), 2.76-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.82-1.81 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.22-1.12 (m, 2 H). NH gözlenmesi LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.33 dakikada 742.

Aşağıdaki bileşik, bir diastereoizomer karışımı ile benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

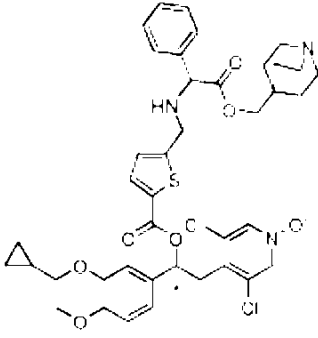
Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler

(tert-bütoksikarbonilamino)-2-fenilpropanoat (ara ürün 52, 1.20 g, 3.19 mmol) solüsyonu 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solventi, beyaz bir katı verecek şekilde vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım EtOAc (12 mL) ile seyreltildi ve Et<sub>3</sub>N (889 mL, 6.38 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Katılar filtreden geçirildi ve filtrat, portakal rengi bir yağ verecek şekilde vakum altında konsantre edildi. Kalan kısım MeCN (10 mL) ile seyreltildi ve [(1S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (Ara ürün 1, 1.54 g, 3.19 mmol) ve asetik asit (183 mL, 3.19 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan solüsyon oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.03 g, 9.57 mmol) eklendi ve bu reaksiyon solüsyonu oda sıcaklığında 72 saat boyunca karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc ve H<sub>2</sub>O olacak şekilde partiyonlara ayrıldı. Sulu faz vakum içerisinde konsantre edildi. Kalan kısım CHCl<sub>3</sub> (20 mL) ile seyreltildi ve tuzlu su (30 mL) ile yıkandı. Organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, kahverengi bir katı olarak başlık bileşimini verdi (300 mg, % 13).

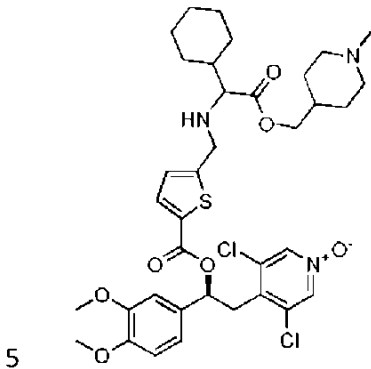
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.59 (s, 2 H), 7.72 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.08-7.02 (m, 4 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.02-3.91 (m, 4 H), 3.85 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.20 (dd, J = 9.6, 11.6 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 5.4, 11.7 Hz, 1 H), 2.76-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.82-1.81 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.22-1.12 (m, 2 H). NH gözlenmesi LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.33 dakikada 742.

Aşağıdaki bileşik, bir diastereoizomer karışımı ile benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler

<p>[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-iletoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 8</p>	<p>Ara ür. 12 ve Ara ür. 77</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15*veya† (s, 2 H), 8.15*veya† (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.40-7.37 (m, 4 H), 7.36-7.30 (m, 1 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.45-4.40 (m, 1 H), 3.98-3.85 (m, 2 H), 3.83-3.81 (m, 1 H), 3.82-3.79 (m, 4 H), 3.76 (dd, J = 2.7, 10.6 Hz, 1 H), 3.71-3.67 (m, 1 H), 3.63 (dd, J = 9.7, 14.2 Hz, 1 H), 3.30 (ddd, J = 1.4, 4.8, 14.4 Hz, 1 H), 2.87 (br s, 1 H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 6 H), 1.28-1.14 (m, 7 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.33-0.28 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 780, 2.86 dakikada.</p>
--	----------------	---------------------------------	---

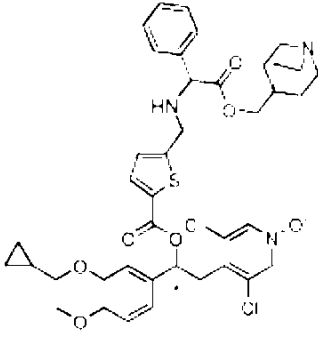
**Örnek 9 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat**



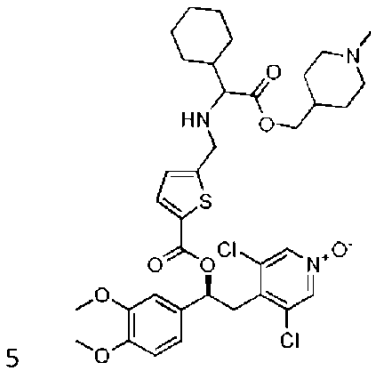
THF (25 mL) içerisinde bir 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-sikloheksil-asetik asit (600 mg, 2.33 mmol) solüsyonuna ardışık olarak (1-metil-4-piperidil)metanol (361 mg, 2.8 mmol), N,N'-disikloheksilkarbodiimid (580 mg, 2.8 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (380 mg, 2.8 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı bir Celite® ped içerisinde filtrelendi ve vakum içerisinde konsantre edildi. Kalan kısım EtOAc (30 mL) içerisine alındı ve 2 M Sulu sodyum karbonat solüsyonu (2 X 30 mL), daha sonra tuzlu su (30 mL) ile yıkandı. Organik faz ayrıştırıldı, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım 1,4-dioksan (5 mL) içerisine alındı ve dioksan içerisinde 4 N HCl solüsyonu (10 mL, 40 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan solüsyon oda sıcaklığında

10

15

<p>[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksifenil]-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-iletoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 8</p>	<p>Ara ür. 12 ve Ara ür. 77</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15*veya† (s, 2 H), 8.15*veya† (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.40-7.37 (m, 4 H), 7.36-7.30 (m, 1 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.45-4.40 (m, 1 H), 3.98-3.85 (m, 2 H), 3.83-3.81 (m, 1 H), 3.82-3.79 (m, 4 H), 3.76 (dd, J = 2.7, 10.6 Hz, 1 H), 3.71-3.67 (m, 1 H), 3.63 (dd, J = 9.7, 14.2 Hz, 1 H), 3.30 (ddd, J = 1.4, 4.8, 14.4 Hz, 1 H), 2.87 (br s, 1 H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 6 H), 1.28-1.14 (m, 7 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.33-0.28 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 780, 2.86 dakikada.</p>
--	----------------	---------------------------------	---

**Örnek 9 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat**



THF (25 mL) içerisinde bir 2-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-sikloheksil-asetik asit (600 mg, 2.33 mmol) solüsyonuna ardışık olarak (1-metil-4-piperidil)metanol (361 mg, 2.8 mmol), N,N'-disikloheksilkarbodiimid (580 mg, 2.8 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol hidrat (380 mg, 2.8 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu reaksiyon karışımı bir Celite® ped içerisinde filtrelendi ve vakum içerisinde konsantre edildi. Kalan kısım EtOAc (30 mL) içerisine alındı ve 2 M Sulu sodyum karbonat solüsyonu (2 X 30 mL), daha sonra tuzlu su (30 mL) ile yıkandı. Organik faz ayrıştırıldı, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım 1,4-dioksan (5 mL) içerisine alındı ve dioksan içerisinde 4 N HCl solüsyonu (10 mL, 40 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan solüsyon oda sıcaklığında

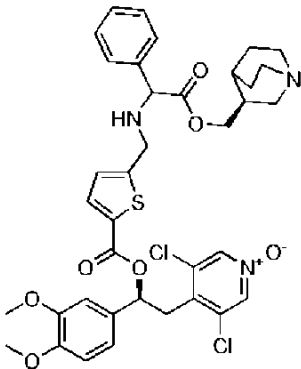
10

15

18 saat boyunca karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında buharlaştırma yoluyla uzaklaştırıldı, dietil eterle birlikte buharlaştırıldı ve vakum içerisinde kurutuldu. Kalan kısım DCM (25 mL) içerisinde alındı ve Et<sub>3</sub>N (650 mL, 4.6 mmol) ve bunu takiben [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 880 mg, 1.84 mmol) ve asetik asit (110 mL, 1.84 mmol) eklendi. 5 Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.0 g, 9.2 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu karışım DCM (10 mL) ile seyreltildi ve doygun sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (2 X 20 mL), tuzlu su (20 mL) ve 1 N sulu HCl (2 X 25 mL) ile ardışık olarak yıkandı. 10 Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi sarı bir katı olarak (480 mg, % 28) başlık bileşimini (diastereoizomer karışımı) verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14\* ya da † (s, 2 H), 8.13\* ya da † (s, 2 H), 7.64-7.62 (m, 1 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 6.87-6.83 (m, 2 H), 6.25-6.19 (m, 1 H), 4.10-3.97 (m, 3 H), 3.91\* ya da † (s, 3 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.75-3.63 (m, 2 H), 3.33\* ya da † (dd, J = 2.7, 4.5 Hz, 1 H), 3.29\* ya da † (dd, J = 2.7, 4.6 Hz, 1 H), 3.07 (dd, J = 3.3, 6.1 Hz, 1 H), 2.90-2.84 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.97-1.53 (m, 11 H), 1.42-0.99 (m, 7 H). † ve \* işaretleri farklı izomerleri göstermektedir. NH gözlenmedi. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.53 dakikada 734.

20 **Örnek 10** [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[[(3S)-kuinüklidin-3-il] metoksi] etil] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat

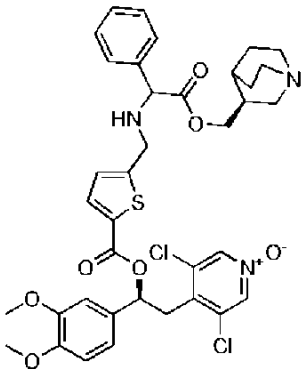


Etanol (6 mL) içerisindeki bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 100 mg, 0.21 mmol), [(3S)-kuinüklidin-3-il]metil 2-amino-2-fenil-asetat bis-hidroklorür (100 mg, 0.29 mmol) ve 25

18 saat boyunca karıştırıldı. Solvent düşük basınç altında buharlaştırma yoluyla uzaklaştırıldı, dietil eterle birlikte buharlaştırıldı ve vakum içerisinde kurutuldu. Kalan kısım DCM (25 mL) içerisine alındı ve Et<sub>3</sub>N (650 mL, 4.6 mmol) ve bunu takiben [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 880 mg, 1.84 mmol) ve asetik asit (110 mL, 1.84 mmol) eklendi. 5 Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.0 g, 9.2 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu karışım DCM (10 mL) ile seyreltildi ve doygun sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (2 X 20 mL), tuzlu su (20 mL) ve 1 N sulu HCl (2 X 25 mL) ile ardışık olarak yıkandı. 10 Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi sarı bir katı olarak (480 mg, % 28) başlık bileşiğini (diastereoizomer karışımı) verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14\* ya da † (s, 2 H), 8.13\* ya da † (s, 2 H), 7.64-7.62 (m, 1 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 6.87-6.83 (m, 2 H), 6.25-6.19 (m, 1 H), 4.10-3.97 (m, 3 H), 3.91\* ya da † (s, 3 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.75-3.63 (m, 2 H), 3.33\* ya da † (dd, J = 2.7, 4.5 Hz, 1 H), 3.29\* ya da † (dd, J = 2.7, 4.6 Hz, 1 H), 3.07 (dd, J = 3.3, 6.1 Hz, 1 H), 2.90-2.84 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.97-1.53 (m, 11 H), 1.42-0.99 (m, 7 H). † ve \* işaretleri farklı izomerleri göstermektedir. NH gözlenmedi. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.53 dakikada 734.

20 **Örnek 10 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[[[(3S)-kuinüklidin-3-il] metoksi] etil] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat**



Etanol (6 mL) içerisindeki bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 100 mg, 0.21 mmol), [(3S)-kuinüklidin-3-il]metil 2-amino-2-fenil-asetat bis-hidroklorür (100 mg, 0.29 mmol) ve 25

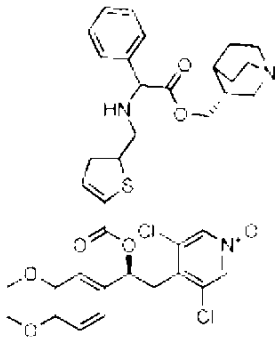


NaBH<sub>3</sub>CN (10 mg, 0.16 mmol) karışımı 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc (20 mL) ve 1 N HCl (20 mL) olacak şekilde partisonlara ayrıldı. Sulu faz EtOAc (2 3 20 mL) ile ekstrakte edildi, daha sonra katı NaHCO<sub>3</sub> ile bazlaştırıldı ve EtOAc (3 X 10 mL) ile ekstrakte edildi.

- 5 Kombine edilen organik ekstraktlar, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC ile saflaştırma işlemi, renksiz bir sakız (70 mg, % 45) olarak başlık bileşimini verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.18\* ya da † (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.15 -4.03 (m, 2 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.84\* ya da † (s, 3 H), 3.83\* ya da † (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.80 (m, 2 H), 2.76-2.64 (m, 4 H), 2.30-2.19 (m, 1 H), 1.91-1.85 (m, 1 H), 1.59-1.50 (m, 3 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.32-1.23 (m, 1 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 3.19 dakikada 740.

Aşağıdaki bileşikler, bir diastereoizomer karışımı olarak benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

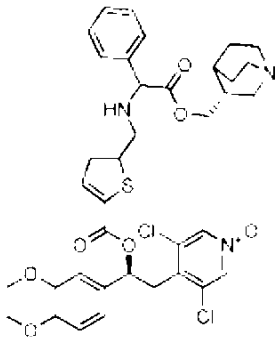
Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]m etil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	Örnek 11	Ara ür. 1 ve Ara ür. 76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.38 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.15-4.02 (m, 2 H), 3.99-3.89 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.86-2.80 (m, 2 H), 2.75-2.63 (m, 4 H), 2.29-2.16 (m, 1 H), 1.89-1.86 (m, 1 H), 1.58-1.49 (m, 3 H), 1.44-1.39 (m, 1 H), 1.34-1.23 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH <sup>+</sup> ] = 740, 3.18 dakikada.

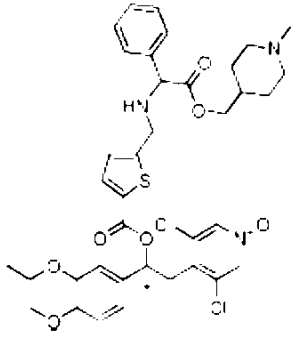
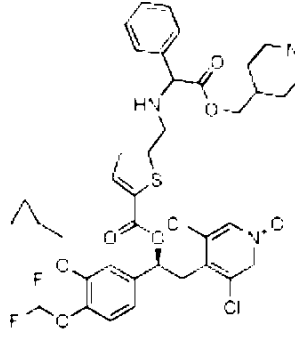
NaBH<sub>3</sub>CN (10 mg, 0.16 mmol) karışımı 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc (20 mL) ve 1 N HCl (20 mL) olacak şekilde partisonlara ayrıldı. Sulu faz EtOAc (2 3 20 mL) ile ekstrakte edildi, daha sonra katı NaHCO<sub>3</sub> ile bazlaştırıldı ve EtOAc (3 X 10 mL) ile ekstrakte edildi.

- 5 Kombine edilen organik ekstraktlar, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC ile saflaştırma işlemi, renksiz bir sakız (70 mg, % 45) olarak başlık bileşiğini verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.18\* ya da † (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.15 -4.03 (m, 2 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.84\* ya da † (s, 3 H), 3.83\* ya da † (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.80 (m, 2 H), 2.76-2.64 (m, 4 H), 2.30-2.19 (m, 1 H), 1.91-1.85 (m, 1 H), 1.59-1.50 (m, 3 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.32-1.23 (m, 1 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 3.19 dakikada 740.

Aşağıdaki bileşikler, bir diastereoizomer karışımı olarak benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

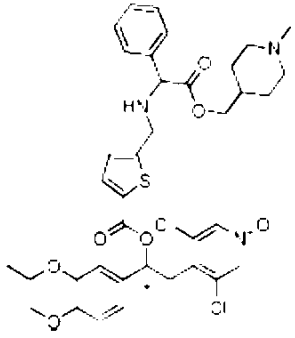
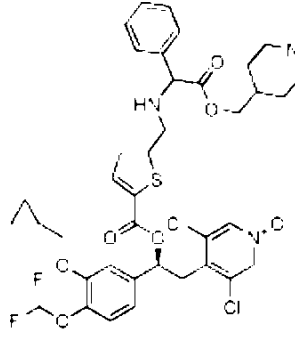
Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]m etil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	Örnek 11	Ara ür. 1 ve Ara ür. 76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.38 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.15-4.02 (m, 2 H), 3.99-3.89 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.86-2.80 (m, 2 H), 2.75-2.63 (m, 4 H), 2.29-2.16 (m, 1 H), 1.89-1.86 (m, 1 H), 1.58-1.49 (m, 3 H), 1.44-1.39 (m, 1 H), 1.34-1.23 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH <sup>+</sup> ] = 740, 3.18 dakikada.

<p>[2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-metoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 12</p>	<p>Ara ür. 8 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18*veya† (s, 2 H), 8.17*veya† (s, 2 H), 7.70-7.68 (m, 1 H), 7.41-7.36 (m, 5 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45-4.44 (m, 1 H), 4.13-4.04 (m, 2 H), 3.96-3.91 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 2.85-2.84 (m, 1 H), 2.75-2.70 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.81-1.74 (m, 2 H), 1.53-1.48 (m, 3 H), 1.40-1.35 (m, 3 H), 1.23-1.11 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.74 dakikada.</p>
<p>[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]-amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 13</p>	<p>Ara ür. 5 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.19*veya† (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.33 (m, 5 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 7.07 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.00-3.89 (m, 6 H), 3.64 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 2.91-2.85 (m, 1 H), 2.75-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83-1.11 (m, 7 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.39-0.35 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir, NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 804, 2.98 dakikada.</p>

### Örnek 14

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[[[3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-**

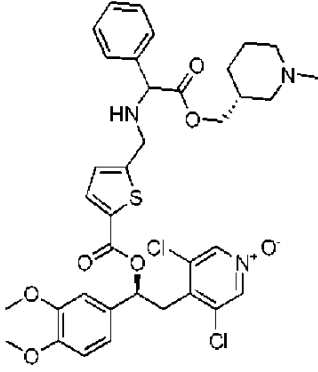
**5 karboksilat**

<p>[2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-metoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 12</p>	<p>Ara ür. 8 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18*veya† (s, 2 H), 8.17*veya† (s, 2 H), 7.70-7.68 (m, 1 H), 7.41-7.36 (m, 5 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45-4.44 (m, 1 H), 4.13-4.04 (m, 2 H), 3.96-3.91 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 2.85-2.84 (m, 1 H), 2.75-2.70 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.81-1.74 (m, 2 H), 1.53-1.48 (m, 3 H), 1.40-1.35 (m, 3 H), 1.23-1.11 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.74 dakikada.</p>
<p>[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]-amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 13</p>	<p>Ara ür. 5 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.19*veya† (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.33 (m, 5 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 7.07 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.00-3.89 (m, 6 H), 3.64 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 2.91-2.85 (m, 1 H), 2.75-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83-1.11 (m, 7 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.39-0.35 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir, NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 804, 2.98 dakikada.</p>

### Örnek 14

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[[[3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-**

**5 karboksilat**

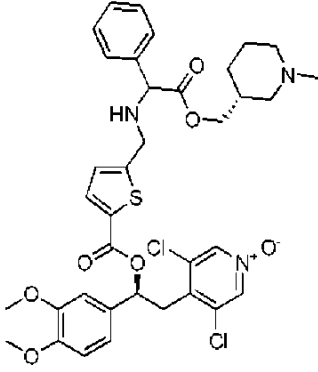


DCM (10 mL) içerisindeki bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-formiltiyofen- 2-karboksilat (ara ürün 1, 0.54 g, 1.11 mmol) ve [(3R)-1-metil-3-piperidil]metil 2-amino-2-fenil-asetat, bishidroklorür (ara ürün 55, 0.45 g, 1.34 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı ve Et<sub>3</sub>N (0.37 mL, 2.70 mmol), bunu takiben asetik asit (77 mL, 1.34 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.83 g, 3.93 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu karışım DCM (10 mL) ile seyreltildi ve doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (2 X 20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkandı. Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi beyazımsı bir katı olarak (74 mg, % 9.1) başlık bileşimini (diastereoizomer karışımı) verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19† ya da \*(s, 2 H), 8.18† ya da \*(s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.07-3.87 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.4 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.86 (s, 1 H), 2.61-2.49 (m, 2 H), 2.10† ya da \*(s, 3 H), 2.09† ya da \*(s, 3 H), 1.84-1.78 (m, 2 H), 1.63-1.44 (m, 4 H), 0.95-0.86 (m, 1 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.56 dakikada 728.

Aşağıdaki bileşikler, EtOH içerisinde indirgeyici ajan olarak Na(OAc)<sub>3</sub>BH veya NaCNBH<sub>3</sub> veya solvent olarak DCM kullanarak bir diastereoizomer karışımı olarak benzer bir metot kullanarak sentezlendi, örneğin örnek 115 ve 116 için kullanılan başka bir olası solvent trifloroetanoldur:

Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler

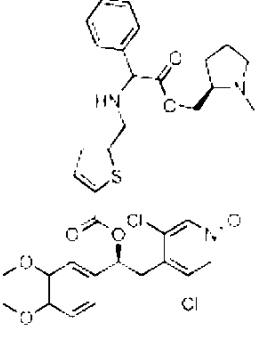
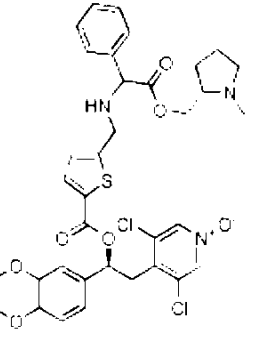
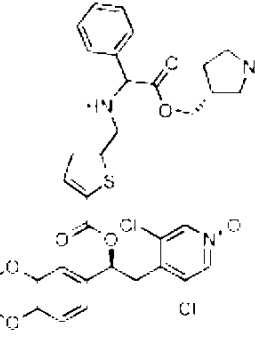


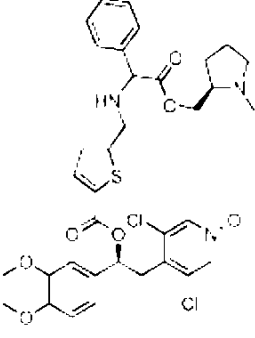
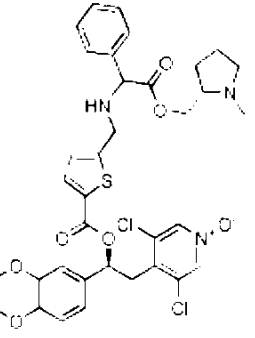
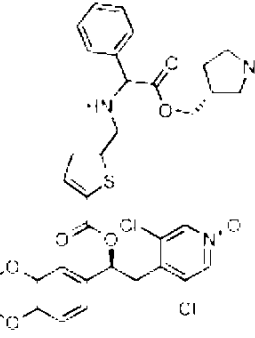
DCM (10 mL) içerisindeki bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-formiltiyofen- 2-karboksilat (ara ürün 1, 0.54 g, 1.11 mmol) ve [(3R)-1-metil-3-piperidil]metil 2-amino-2-fenil-asetat, bishidroklorür (ara ürün 55, 0.45 g, 1.34 mmol) karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı ve Et<sub>3</sub>N (0.37 mL, 2.70 mmol), bunu takiben asetik asit (77 mL, 1.34 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.83 g, 3.93 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu karışım DCM (10 mL) ile seyreltildi ve doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (2 X 20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkandı. Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi beyazımsı bir katı olarak (74 mg, % 9.1) başlık bileşimini (diastereoizomer karışımı) verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19† ya da \*(s, 2 H), 8.18† ya da \*(s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.07-3.87 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.4 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.86 (s, 1 H), 2.61-2.49 (m, 2 H), 2.10† ya da \*(s, 3 H), 2.09† ya da \*(s, 3 H), 1.84-1.78 (m, 2 H), 1.63-1.44 (m, 4 H), 0.95-0.86 (m, 1 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.56 dakikada 728.

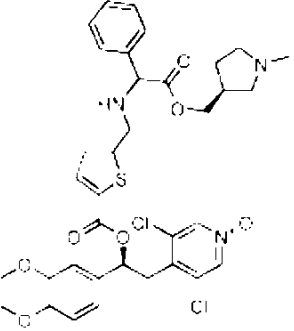
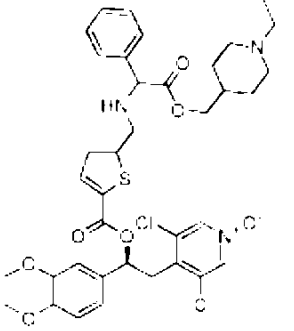
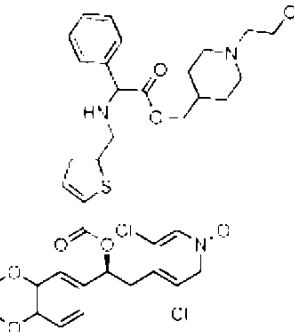
Aşağıdaki bileşikler, EtOH içerisinde indirgeyici ajan olarak Na(OAc)<sub>3</sub>BH veya NaCNBH<sub>3</sub> veya solvent olarak DCM kullanarak bir diastereoizomer karışımı olarak benzer bir metot kullanarak sentezlendi, örneğin örnek 115 ve 116 için kullanılan başka bir olası solvent trifloroetanoldur:

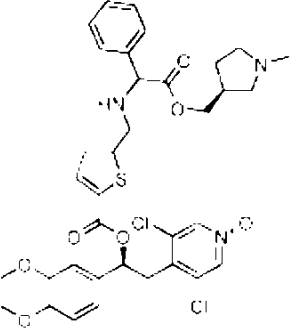
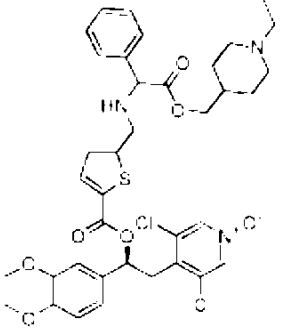
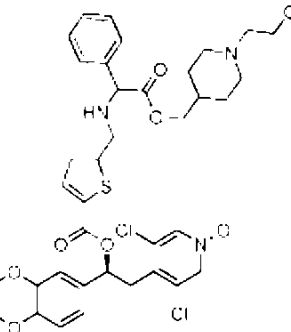
Yapı	Örnek numarası	Prekürsör	Analitik Veriler

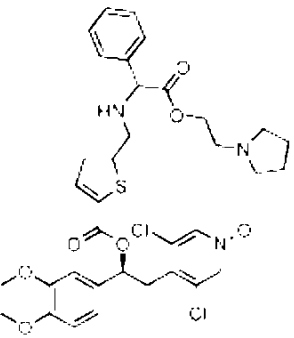
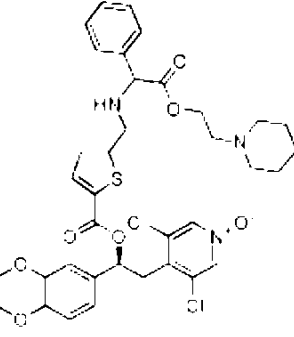
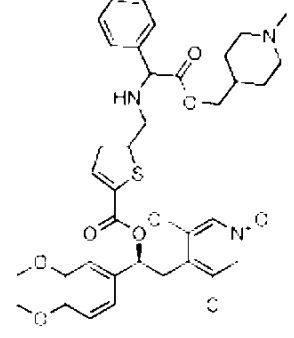
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 15</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 56</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya+ (s, 2 H), 8.17*veya+ (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.35 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45-4.43 (m, 1 H), 4.12-3.93 (m, 4 H), 3.84*veya+ (s, 3 H), 3.83*veya+ (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.95-2.86 (m, 2 H), 2.37-2.31 (m, 1 H), 2.23*veya+ (s, 3 H), 2.22*veya+ (s, 3 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 1.83-1.75 (m, 1 H), 1.65-1.57 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir LCMS (Metot 1): [MH+] = 714, 2.58 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 16</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 57</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.17*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.00 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.10-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.37-3.31 (m, 1 H), 2.95-2.84 (m, 2 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.85-1.74 (m, 1 H), 1.65-1.57 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH+] = 714, 2.58 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 17</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 58</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.06-3.91 (m, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.37-3.32 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.42-2.33 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.12-2.11 (m, 2 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.42-1.30 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH+] = 714, 2.52 dakikada.</p>

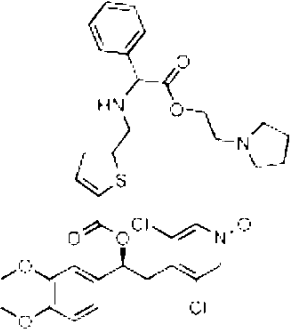
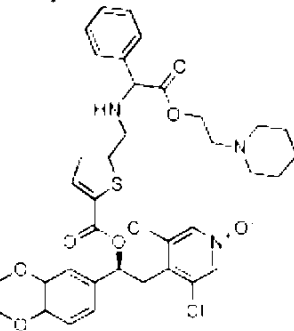
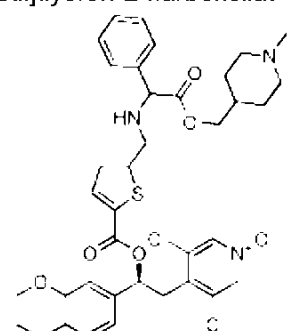
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 15</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 56</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya+ (s, 2 H), 8.17*veya+ (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.35 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45-4.43 (m, 1 H), 4.12-3.93 (m, 4 H), 3.84*veya+ (s, 3 H), 3.83*veya+ (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.95-2.86 (m, 2 H), 2.37-2.31 (m, 1 H), 2.23*veya+ (s, 3 H), 2.22*veya+ (s, 3 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 1.83-1.75 (m, 1 H), 1.65-1.57 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir LCMS (Metot 1): [MH+] = 714, 2.58 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 16</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 57</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.17*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.00 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.10-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.37-3.31 (m, 1 H), 2.95-2.84 (m, 2 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.85-1.74 (m, 1 H), 1.65-1.57 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH+] = 714, 2.58 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 17</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 58</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.06-3.91 (m, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.37-3.32 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.42-2.33 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.12-2.11 (m, 2 H), 1.83-1.78 (m, 1 H), 1.42-1.30 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH+] = 714, 2.52 dakikada.</p>

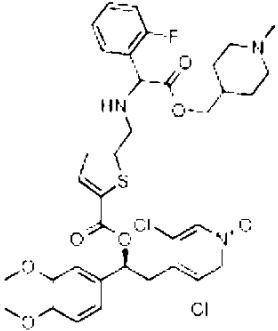
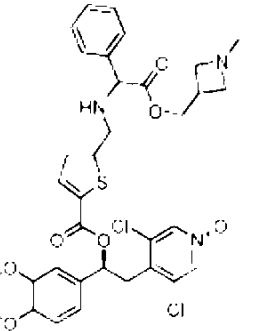
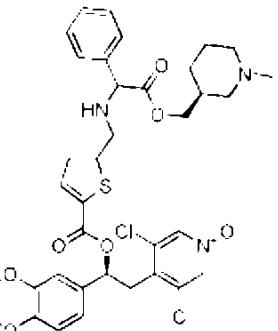


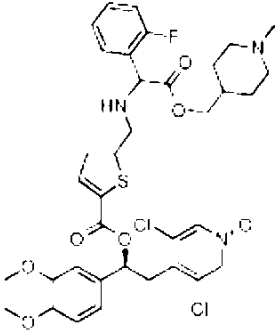
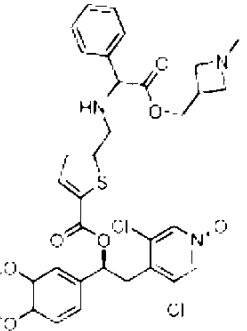
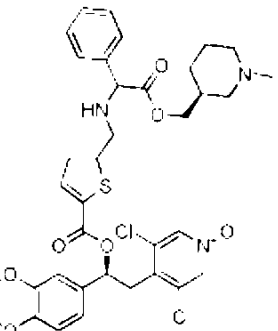
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 18 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 18</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 59</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.07-3.90 (m, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.87-2.87 (m, 1 H), 2.42-2.34 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16-2.10 (m, 1 H), 1.85-1.79 (m, 1 H), 1.41-1.31 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.66 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 19 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 19</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 60</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 6.8 Hz, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.70-3.63 (m, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 2.87-2.80 (m, 3 H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.84-1.75 (m, 2 H), 1.56-1.51 (m, 3 H), 1.20-1.10 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 742, 3.33 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 20 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 20</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 62</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.38-7.33 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (ddd, J = 1.3, 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.38-3.31 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.88-2.81 (m, 3 H), 2.44 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.93-1.85 (m, 2 H), 1.55-1.48 (m, 3 H), 1.20-1.09 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 772, 3.35 dakikada.</p>

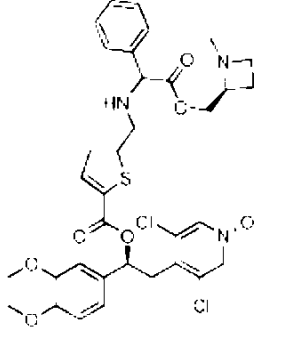
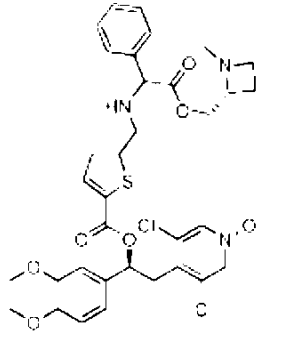
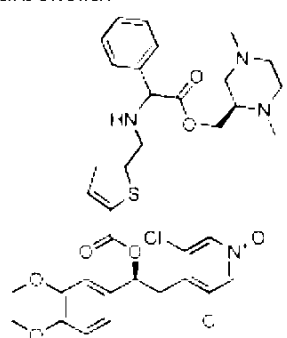
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 18 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 18</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 59</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.07-3.90 (m, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.87-2.87 (m, 1 H), 2.42-2.34 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16-2.10 (m, 1 H), 1.85-1.79 (m, 1 H), 1.41-1.31 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.66 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 19 5-[[[2-[(1-etil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 19</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 60</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 6.8 Hz, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.70-3.63 (m, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 2.87-2.80 (m, 3 H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.84-1.75 (m, 2 H), 1.56-1.51 (m, 3 H), 1.20-1.10 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 742, 3.33 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 20 5-[[[2-[[1-(2-metoksietil)-4-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 20</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 62</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.38-7.33 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (ddd, J = 1.3, 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.38-3.31 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.88-2.81 (m, 3 H), 2.44 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.93-1.85 (m, 2 H), 1.55-1.48 (m, 3 H), 1.20-1.09 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 772, 3.35 dakikada.</p>

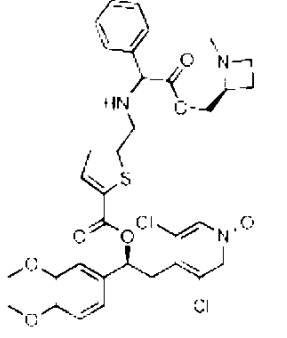
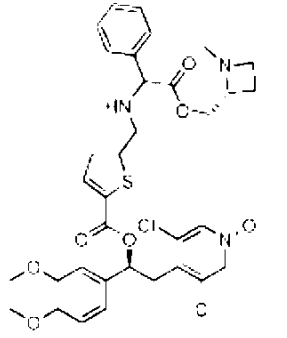
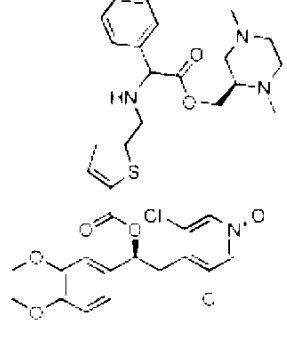
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 21 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino] metil ]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 21</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 63</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 5 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.22 (ddd, J = 1.8, 4.5, 9.8 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.30-4.23 (m, 2 H), 3.94 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 2 H), 3.91*veya† (s, 3 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.75-3.63 (m, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.7, 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.70-2.65 (m, 2 H), 2.43 (s, 4 H), 1.70 (s, 4 H), 1.28-1.25 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir) LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.59 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 22 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino ]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 22</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 64</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.32 (m, 5 H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.24-6.19 (m, 1 H), 4.44 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.28-4.21 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.89*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.7, 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.51 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 2 H), 2.28 (s, 4 H), 1.52-1.45 (m, 4 H), 1.40-1.36 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.62 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 23 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 23</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O): 8.8.15*veya† (s, 2 H), 8.14*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.24-6.20 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.93-3.87 (m, 10 H), 3.67 (dd, J = 9.5, 13.3 Hz, 1 H), 3.34-3.28 (m, 1 H), 2.84-2.81 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.91-1.83 (m, 2 H), 1.54-1.54 (m, 2 H), 1.31-1.24 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir) LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.57 dakikada.</p>

<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 21 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino] metil ]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 21</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 63</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 5 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.22 (ddd, J = 1.8, 4.5, 9.8 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.30-4.23 (m, 2 H), 3.94 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 2 H), 3.91*veya† (s, 3 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.75-3.63 (m, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.7, 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.70-2.65 (m, 2 H), 2.43 (s, 4 H), 1.70 (s, 4 H), 1.28-1.25 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir) LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.59 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 22 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino ]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 22</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 64</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.32 (m, 5 H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.24-6.19 (m, 1 H), 4.44 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.28-4.21 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.89*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.7, 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.51 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 2 H), 2.28 (s, 4 H), 1.52-1.45 (m, 4 H), 1.40-1.36 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.62 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 23 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 23</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O): 8.8.15*veya† (s, 2 H), 8.14*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.24-6.20 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.93-3.87 (m, 10 H), 3.67 (dd, J = 9.5, 13.3 Hz, 1 H), 3.34-3.28 (m, 1 H), 2.84-2.81 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.91-1.83 (m, 2 H), 1.54-1.54 (m, 2 H), 1.31-1.24 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir) LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.57 dakikada.</p>

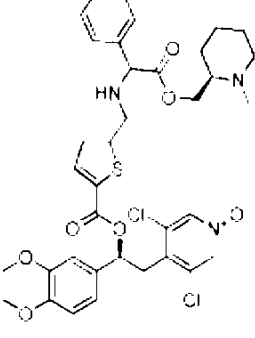
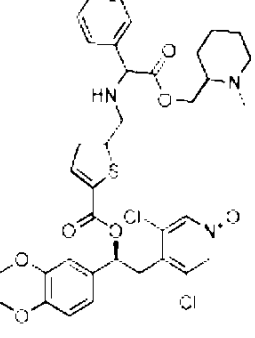
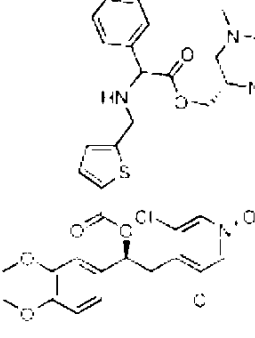
<p>[[1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil]] 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 24</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 66</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.28 (m, 2 H), 7.18-7.05 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 9.6 Hz, 2 H), 6.90-6.83 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 3.99-3.92 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88*veya† (s, 3 H), 3.87*veya† (s, 3 H), 3.66 (ddd, J = 1.6, 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.0, 4.6, 14.0 Hz, 1 H), 2.78 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.63-2.59 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.86-1.79 (m, 2 H), 1.51-1.48 (m, 2 H), 1.23-1.20 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 746, 2.63 dakikada.</p>
<p>[[1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil]] 5-[[[2-[(1-metilazetid-3-il) metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 25</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 67</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.20*veya† (s, 2 H), 8.19*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 2.3, 4.3 Hz, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.19 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.99-3.88 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.86-2.85 (m, 1 H), 2.82 (ddd, J = 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2 H), 2.62-2.52 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.51 dakikada.</p>
<p>[[1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil]] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 26</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 68</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14*veya† (s, 2 H), 8.14*veya† (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 4 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.22 (ddd, J = 2.1, 4.4, 9.9 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.12-3.96 (m, 2 H), 3.95-3.92 (m, 2 H), 3.91*veya† (s, 3 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.1, 13.6 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.6, 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.71-2.68 (m, 1 H), 2.60 (s, 1 H), 2.17*veya† (s, 3 H), 2.15*veya† (s, 3 H), 1.90-1.76 (m, 2 H), 1.56-1.41 (m, 4 H), 0.86-0.78 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.56 dakikada.</p>

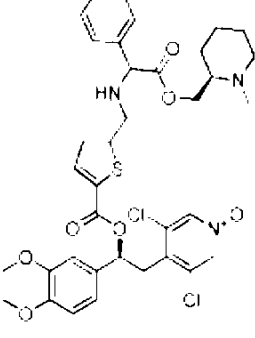
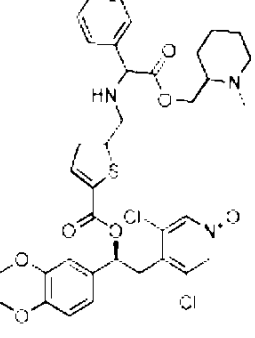
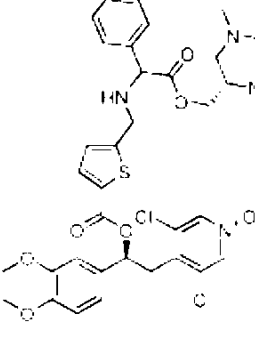
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 24 5-[[[1-(2-florofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 24</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 66</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.28 (m, 2 H), 7.18-7.05 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 9.6 Hz, 2 H), 6.90-6.83 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 3.99-3.92 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88*veya† (s, 3 H), 3.87*veya† (s, 3 H), 3.66 (ddd, J = 1.6, 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.0, 4.6, 14.0 Hz, 1 H), 2.78 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.63-2.59 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.86-1.79 (m, 2 H), 1.51-1.48 (m, 2 H), 1.23-1.20 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 746, 2.63 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 25 5-[[[2-[(1-metilazetididin-3-il) metoksi]-2-okso-1-feniletil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 25</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 67</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.20*veya† (s, 2 H), 8.19*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 2.3, 4.3 Hz, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.19 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.99-3.88 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.86-2.85 (m, 1 H), 2.82 (ddd, J = 6.9, 6.9, 6.9 Hz, 2 H), 2.62-2.52 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.51 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 26 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 26</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 68</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.8.14*veya† (s, 2 H), 8.14*veya† (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 4 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.22 (ddd, J = 2.1, 4.4, 9.9 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.12-3.96 (m, 2 H), 3.95-3.92 (m, 2 H), 3.91*veya† (s, 3 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.1, 13.6 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.6, 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.71-2.68 (m, 1 H), 2.60 (s, 1 H), 2.17*veya† (s, 3 H), 2.15*veya† (s, 3 H), 1.90-1.76 (m, 2 H), 1.56-1.41 (m, 4 H), 0.86-0.78 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.56 dakikada.</p>

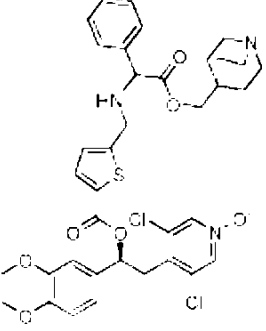
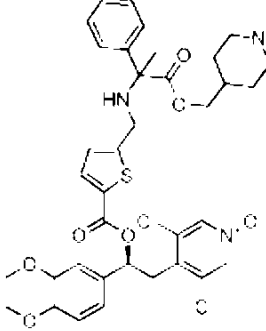
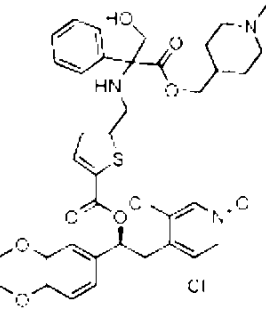
<p>Örnek 27</p> <p>5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 27</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 69</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.17 (ddd, J = 3.9, 11.4, 19.8 Hz, 1 H), 3.98 (ddd, J = 3.9, 11.8, 14.9 Hz, 3 H), 3.84*veya† ((s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 3.24-3.15 (m, 1 H), 3.12-3.01 (m, 1 H), 2.89 (s, 1 H), 2.73-2.64 (m, 1 H), 2.10*veya† (s, 3 H), 2.09*veya† (s, 3 H), 1.90-1.76 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.57 dakikada.</p>
<p>Örnek 28</p> <p>5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 28</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 70</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.39 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.22-4.12 (m, 1 H), 4.00-3.93 (m, 3 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.24-3.16 (m, 1 H), 3.11-3.02 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.73-2.64 (m, 1 H), 2.09*veya† (s, 3 H), 2.09*veya† (s, 3 H), 1.92-1.76 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 700, 3.62 dakikada.</p>
<p>Örnek 29</p> <p>5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 29</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 71</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.23-4.03 (m, 2 H), 4.01-3.90 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.68-2.62 (m, 1 H), 2.55-2.43 (m, 2 H), 2.30-2.18 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.80-1.74 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir. NH gözlenmedi. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 743, 2.51 dakikada.</p>

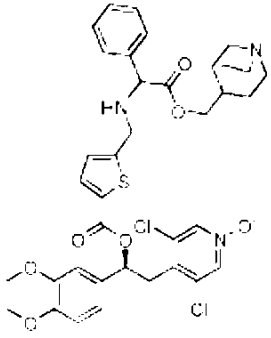
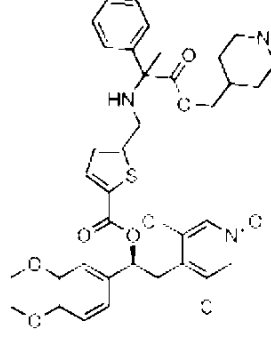
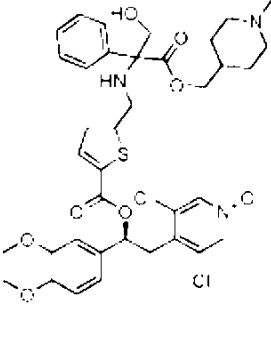
<p>Örnek 27</p> <p>5-[[[2-[[[(2S)-1-metilazetidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 27</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 69</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.17 (ddd, J = 3.9, 11.4, 19.8 Hz, 1 H), 3.98 (ddd, J = 3.9, 11.8, 14.9 Hz, 3 H), 3.84*veya† ((s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 3.24-3.15 (m, 1 H), 3.12-3.01 (m, 1 H), 2.89 (s, 1 H), 2.73-2.64 (m, 1 H), 2.10*veya† (s, 3 H), 2.09*veya† (s, 3 H), 1.90-1.76 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.57 dakikada.</p>
<p>Örnek 28</p> <p>5-[[[2-[[[(2R)-1-metilazetidin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 28</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 70</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.39 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.22-4.12 (m, 1 H), 4.00-3.93 (m, 3 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.24-3.16 (m, 1 H), 3.11-3.02 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 2.73-2.64 (m, 1 H), 2.09*veya† (s, 3 H), 2.09*veya† (s, 3 H), 1.92-1.76 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 700, 3.62 dakikada.</p>
<p>Örnek 29</p> <p>5-[[[2-[[[(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 29</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 71</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.23-4.03 (m, 2 H), 4.01-3.90 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.68-2.62 (m, 1 H), 2.55-2.43 (m, 2 H), 2.30-2.18 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.80-1.74 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir. NH gözlenmedi. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 743, 2.51 dakikada.</p>

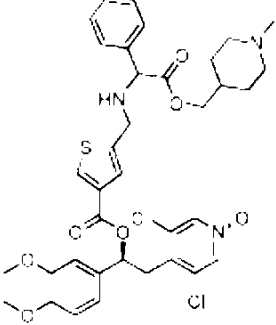
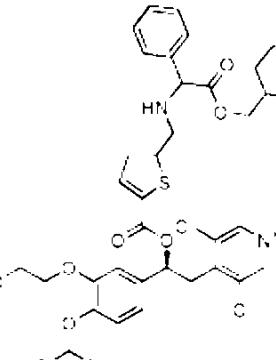
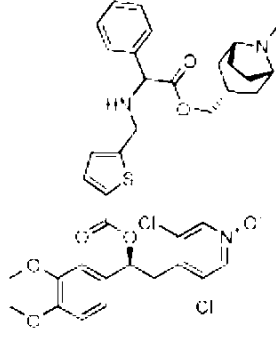


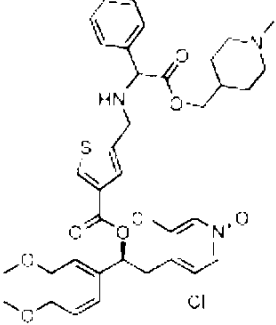
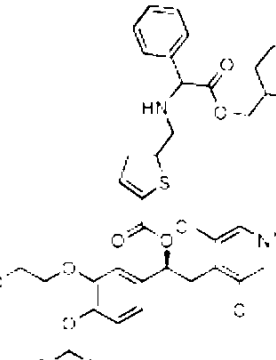
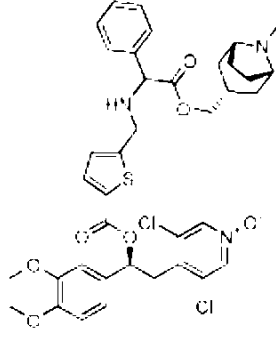
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 30</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 72</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.13-4.09 (m, 2 H), 4.01-3.91 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 2.89-2.86 (m, 1 H), 2.76-2.69 (m, 1 H), 2.12*veya† (s, 3 H), 2.11*veya† (s, 3 H), 1.65-1.37 (m, 5 H), 1.26-1.16 (m, 2 H). NH görünür değil. † ve *, farklı izomerleri göstermektedir. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.4 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-2-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 31</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 73</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.44-7.32 (m, 5 H), 7.04 (ddd, J = 6.0, 6.0 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 13.5 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 5.2, 14.8 Hz, 1 H), 2.93-2.83 (m, 1 H), 2.78-2.67 (m, 1 H), 2.12*veya† (s, 3 H), 2.11*veya† (s, 3 H), 1.67-1.35 (m, 5 H), 1.24-1.14 (m, 2 H). NH görünür değil. † ve *, farklı izomerleri göstermektedir. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.74 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 32</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 74</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.23-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.31 (m, 1 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.54-2.42 (m, 2 H), 2.24-2.17 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.04-1.99 (m, 1 H), 1.80-1.72 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 743, 3.17 dakikada.</p>

<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metil-2-piperidil]metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 30</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 72</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 3.0, 8.1 Hz, 1 H), 4.13-4.09 (m, 2 H), 4.01-3.91 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 2.89-2.86 (m, 1 H), 2.76-2.69 (m, 1 H), 2.12*veya† (s, 3 H), 2.11*veya† (s, 3 H), 1.65-1.37 (m, 5 H), 1.26-1.16 (m, 2 H). NH görünür değil. † ve *, farklı izomerleri göstermektedir. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.4 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-2-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 31</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 73</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.44-7.32 (m, 5 H), 7.04 (ddd, J = 6.0, 6.0 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.84*veya† (s, 3 H), 3.83*veya† (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 13.5 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 5.2, 14.8 Hz, 1 H), 2.93-2.83 (m, 1 H), 2.78-2.67 (m, 1 H), 2.12*veya† (s, 3 H), 2.11*veya† (s, 3 H), 1.67-1.35 (m, 5 H), 1.24-1.14 (m, 2 H). NH görünür değil. † ve *, farklı izomerleri göstermektedir. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.74 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 32</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 74</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.23-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.38-3.31 (m, 1 H), 2.68-2.61 (m, 1 H), 2.54-2.42 (m, 2 H), 2.24-2.17 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.04-1.99 (m, 1 H), 1.80-1.72 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 743, 3.17 dakikada.</p>

<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-iletoksi)etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 33</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 77</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.30 (m, 5 H), 7.04-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.3, 9.7 Hz, 1 H), 4.43<sup>veya†</sup> (s, 1 H), 4.42<sup>veya†</sup> (s, 1 H), 3.93 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.81<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.80<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78-3.61 (m, 4 H), 3.32 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.70 (t, J = 7.9 Hz, 6 H), 1.28-1.18 (m, 6 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 740, 2.56 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 34</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 78</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.20<sup>veya†</sup> (s, 2 H), 8.19<sup>veya†</sup> (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.33 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.95 (dd, J = 1.6, 5.4 Hz, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.00-3.96 (m, 2 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.84<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.83<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.93-2.89 (m, 1 H), 2.75 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.85-1.78 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.58-1.50 (m, 3 H), 1.27-1.17 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.59 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 35</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 82</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 7.63 (dd, J = 1.5, 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 6.88-6.83 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J = 3.0, 10.4 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 6.3, 10.9 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 6.2, 10.7 Hz, 1 H), 3.93-3.85 (m, 8 H), 3.72-3.64 (m, 2 H), 3.33 (ddd, J = 2.8, 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.07-2.95 (m, 2 H), 2.79 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 2 H), 1.57-1.46 (m, 3 H), 1.31-1.22 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.64 dakikada.</p>

<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 33</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 77</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.30 (m, 5 H), 7.04-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.3, 9.7 Hz, 1 H), 4.43<sup>veya†</sup> (s, 1 H), 4.42<sup>veya†</sup> (s, 1 H), 3.93 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.81<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.80<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78-3.61 (m, 4 H), 3.32 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.70 (t, J = 7.9 Hz, 6 H), 1.28-1.18 (m, 6 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 740, 2.56 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 34</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 78</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.20<sup>veya†</sup> (s, 2 H), 8.19<sup>veya†</sup> (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.33 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.95 (dd, J = 1.6, 5.4 Hz, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.00-3.96 (m, 2 H), 3.89-3.85 (m, 2 H), 3.84<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.83<sup>veya†</sup> (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.93-2.89 (m, 1 H), 2.75 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.85-1.78 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.58-1.50 (m, 3 H), 1.27-1.17 (m, 2 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.59 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 35</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 82</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 7.63 (dd, J = 1.5, 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 6.88-6.83 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J = 3.0, 10.4 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 6.3, 10.9 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 6.2, 10.7 Hz, 1 H), 3.93-3.85 (m, 8 H), 3.72-3.64 (m, 2 H), 3.33 (ddd, J = 2.8, 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.07-2.95 (m, 2 H), 2.79 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 2 H), 1.57-1.46 (m, 3 H), 1.31-1.22 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.64 dakikada.</p>

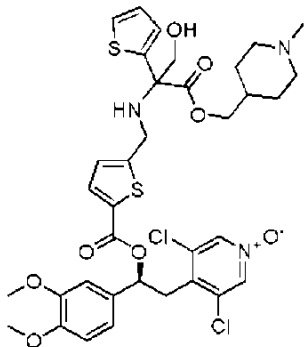
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat</p> 	<p>Örnek 36</p>	<p>Ara ür. 6 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): Δ 8.61 (s, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 7.47-7.30 (m, 6 H), 7.08 (s, 1 H), 7.05-7.02 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.47-4.42 (m, 1 H), 3.96-3.85 (m, 4 H), 3.82 (d, J = 10.6 Hz, 6 H), 3.67-3.59 (m, 1 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.33 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.86-1.86 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.26-1.11 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.59 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 113</p>	<p>Ara ür. 65 ve Ara ür. 95</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.19*veya† (s, 2 H), 7.72 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.23-7.17 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.98-6.96 (m, 1 H), 6.79 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.26-4.17 (m, 2 H), 3.97-3.92 (m, 4 H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.65 (dd, J = 8.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.02-2.83 (m 1 H), 2.83-2.75 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.92-1.83 (m, 2 H), 1.57-1.50 (m, 3 H), 1.32-1.14 (m, 2 H), † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 808, 2.83 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]octan-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 114</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 104</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.11*veya† (s, 2 H), 8.10*veya† (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 5 H), 6.99-6.94 (m, 2 H), 6.89-6.85 (m, 2 H), 6.10 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.35 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.88-3.83 (m, 2 H), 3.83-3.77 (m, 2 H), 3.76*veya† (s, 3 H), 3.75*veya† (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.29-3.23 (m, 1 H), 2.97-2.91 (m, 2 H), 2.78 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.80-1.71 (m, 1 H), 1.40-1.32 (m, 3 H), 1.24-1.18 (m, 5 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 754, 2.69 dakikada.</p>

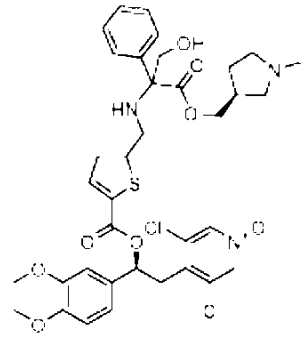
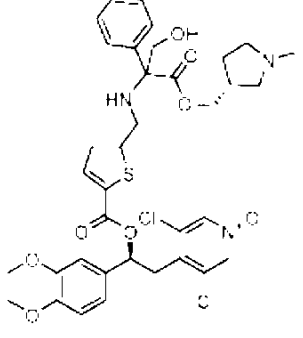
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat</p> 	<p>Örnek 36</p>	<p>Ara ür. 6 ve Ara ür. 65</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): Δ 8.61 (s, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 7.47-7.30 (m, 6 H), 7.08 (s, 1 H), 7.05-7.02 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.47-4.42 (m, 1 H), 3.96-3.85 (m, 4 H), 3.82 (d, J = 10.6 Hz, 6 H), 3.67-3.59 (m, 1 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.33 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.86-1.86 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.26-1.11 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.59 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 113</p>	<p>Ara ür. 65 ve Ara ür. 95</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19*veya† (s, 2 H), 8.19*veya† (s, 2 H), 7.72 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.23-7.17 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.98-6.96 (m, 1 H), 6.79 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.26-4.17 (m, 2 H), 3.97-3.92 (m, 4 H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.65 (dd, J = 8.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.02-2.83 (m 1 H), 2.83-2.75 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.92-1.83 (m, 2 H), 1.57-1.50 (m, 3 H), 1.32-1.14 (m, 2 H), † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 808, 2.83 dakikada.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-okso-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1]octan-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 114</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 104</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.11*veya† (s, 2 H), 8.10*veya† (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 5 H), 6.99-6.94 (m, 2 H), 6.89-6.85 (m, 2 H), 6.10 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.35 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.88-3.83 (m, 2 H), 3.83-3.77 (m, 2 H), 3.76*veya† (s, 3 H), 3.75*veya† (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.29-3.23 (m, 1 H), 2.97-2.91 (m, 2 H), 2.78 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.80-1.71 (m, 1 H), 1.40-1.32 (m, 3 H), 1.24-1.18 (m, 5 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 754, 2.69 dakikada.</p>

<p>Örnek 115</p> <p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p>	<p>Örnek 115</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 106</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 2.5, 7.7 Hz, 2 H), 7.43-7.39 (m, 2 H), 7.37-7.33 (m, 1 H), 7.10-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.7 Hz, 1 H), 4.49tveya* (dd, J = 3.8, 11.5 Hz, 1 H), 4.33tveya* (dd, J = 4.7, 11.8 Hz, 1 H), 4.20-3.98 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83-3.74 (m, 2 H), 3.73-3.66 (m, 1 H), 3.36 (dd, J = 4.4, 14.2 Hz, 1 H), 3.08 (br s, 1 H), 2.80-2.75tveya* (m, 1 H), 2.72-2.66tveya* (m, 1 H), 2.65-2.49 (m, 2 H), 2.40-2.30 (m, 1 H), 2.26tveya* (s, 3 H), 2.23tveya* (s, 3 H), 2.08-1.81 (m, 2 H), 1.74-1.53 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). NH görülmedi LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada.</p>
<p>Örnek 116</p> <p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p>	<p>Örnek 116</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 107</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.68 (dd, J = 2.1, 3.8 Hz, 1 H), 7.53-7.49 (m, 2 H), 7.44-7.35 (m, 3 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.7 Hz, 1 H), 4.50-4.46<sup>tveya*</sup> (m, 1 H), 4.31<sup>tveya*</sup> (dd, J = 6.0, 11.3 Hz, 1 H), 4.20-3.98 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82-3.74 (m, 2 H), 3.69 (dd, J = 8.7, 13.9 Hz, 1 H), 3.37 (ddd, J = 1.6, 4.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.15 (br s, 1 H), 2.87-2.77 (m, 1 H), 2.70-2.47 (m, 3 H), 2.39-2.35 (m, 2 H), 2.34<sup>tveya*</sup> (s, 3 H), 2.30<sup>tveya*</sup> (s, 3 H), 2.06-2.01 (m, 1 H), 1.76-1.68<sup>tveya*</sup> (m, 1 H), 1.67-1.59<sup>tveya*</sup> (m, 1 H), † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada.</p>

### Örnek 37

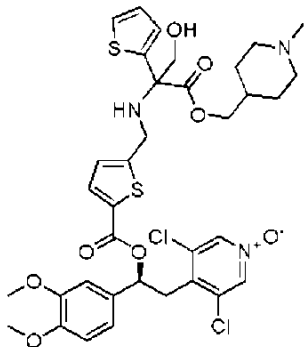
5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat



<p>Örnek 115</p> <p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 115</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 106</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 2.5, 7.7 Hz, 2 H), 7.43-7.39 (m, 2 H), 7.37-7.33 (m, 1 H), 7.10-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.7 Hz, 1 H), 4.49tveya* (dd, J = 3.8, 11.5 Hz, 1 H), 4.33tveya* (dd, J = 4.7, 11.8 Hz, 1 H), 4.20-3.98 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83-3.74 (m, 2 H), 3.73-3.66 (m, 1 H), 3.36 (dd, J = 4.4, 14.2 Hz, 1 H), 3.08 (br s, 1 H), 2.80-2.75tveya* (m, 1 H), 2.72-2.66tveya* (m, 1 H), 2.65-2.49 (m, 2 H), 2.40-2.30 (m, 1 H), 2.26tveya* (s, 3 H), 2.23tveya* (s, 3 H), 2.08-1.81 (m, 2 H), 1.74-1.53 (m, 1 H). † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). NH görülmedi LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada.</p>
<p>Örnek 116</p> <p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 116</p>	<p>Ara ür. 1 ve Ara ür. 107</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.68 (dd, J = 2.1, 3.8 Hz, 1 H), 7.53-7.49 (m, 2 H), 7.44-7.35 (m, 3 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.7 Hz, 1 H), 4.50-4.46<sup>tveya*</sup> (m, 1 H), 4.31<sup>tveya*</sup> (dd, J = 6.0, 11.3 Hz, 1 H), 4.20-3.98 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82-3.74 (m, 2 H), 3.69 (dd, J = 8.7, 13.9 Hz, 1 H), 3.37 (ddd, J = 1.6, 4.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.15 (br s, 1 H), 2.87-2.77 (m, 1 H), 2.70-2.47 (m, 3 H), 2.39-2.35 (m, 2 H), 2.34<sup>tveya*</sup> (s, 3 H), 2.30<sup>tveya*</sup> (s, 3 H), 2.06-2.01 (m, 1 H), 1.76-1.68<sup>tveya*</sup> (m, 1 H), 1.67-1.59<sup>tveya*</sup> (m, 1 H), † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada.</p>

### Örnek 37

[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat





Kuru DCM (20 mL) içerisinde karıştırılan bir (1-metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(2-tienil)asetat bis hidroklorür (ara ürün 80, 1.2 g, 3.53 mmol) ve Et<sub>3</sub>N (0.98 mL, 7.06 mmol) solüsyonuna MgSO<sub>4</sub> eklendi ve sonuçta oluşan karışım oda sıcaklığında bir saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra benzaldehit (0.36 mL, 3.53 mmol) eklendi ve bu karışım 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım filtrelendi ve bu katı DCM ile yıkandı. Filtrat suyla yıkandı ve organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım kuru dioksan (18 mL) içerisine alındı ve para-formaldehit (657 mg, 21.91 mmol), bunu takiben DBU (654 mL, 4.38 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı, kalan kısım EtOAc (30 mL) içerisinde çözdürüldü ve su (3 x 30 mL) ile yıkandı. Sulu fazlar kombine edildi ve EtOAc (3 X 30 mL) ile geri ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Kalan kısım THF (15 mL) içerisinde 1 N HCl solüsyonu (15 mL) ile işleme tabi tutuldu ve 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı, kalan kısım 1 N HCl (30 mL) içerisine alındı ve EtOAc (3 x 30 mL) ile yıkandı. Kombine edilen organik fazla 1N HCl (3 X 30 mL) ile geri ekstrakte edildi. Kombine edilen sulu ekstraktlar vakum içerisinde konsantre edildi ve CH<sub>3</sub>CN ile birlikte buharlaştırıldı. Kalan kısmın DCM (16 mL) içerisindeki bir solüsyonuna [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (Ara ürün 1, 780 mg, 1.62 mmol), Et<sub>3</sub>N (452 mL, 3.24 mmol) ve AcOH (185 mL, 3.24 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.07 g, 4.86 mmol) eklendi ve bu karışım oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon solüsyonu H<sub>2</sub>O (10 mL) ve DCM (40 mL) ile seyreltildi. Organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini verdi (15 mg, % 6).

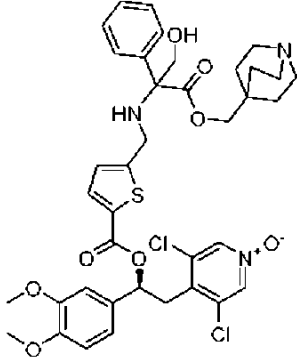
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18\* ya da † (s, 2 H), 8.17\* ya da † (s, 2 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.39-7.36 (m, 1 H), 7.14 (dd, J = 1.1, 3.7 Hz, 1 H), 7.06-7.00 (m, 3 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 6.19-6.14 (m, 1 H), 4.14-3.96 (m, 4 H), 3.92-3.83 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (ddd, J = 1.9, 4.7, 14.3 Hz, 1 H), 3.19-3.13 (m, 1 H), 2.78 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.88-1.83 (m, 2 H), 1.63-1.60 (m, 3 H), 1.33-1.25 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH ya da OH gözlenmemiştir. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 3.29 dakikada 764.

Kuru DCM (20 mL) içerisinde karıştırılan bir (1-metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(2-tienil)asetat bis hidroklorür (ara ürün 80, 1.2 g, 3.53 mmol) ve Et<sub>3</sub>N (0.98 mL, 7.06 mmol) solüsyonuna MgSO<sub>4</sub> eklendi ve sonuçta oluşan karışım oda sıcaklığında bir saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra benzaldehit (0.36 mL, 3.53 mmol) eklendi ve bu karışım 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım filtrelendi ve bu katı DCM ile yıkandı. Filtrat suyla yıkandı ve organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan kısım kuru dioksan (18 mL) içerisine alındı ve para-formaldehit (657 mg, 21.91 mmol), bunu takiben DBU (654 mL, 4.38 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum içerisinde uzaklaştırıldı, kalan kısım EtOAc (30 mL) içerisinde çözdürüldü ve su (3 x 30 mL) ile yıkandı. Sulu fazlar kombine edildi ve EtOAc (3 X 30 mL) ile geri ekstrakte edildi. Organik ekstraktlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Kalan kısım THF (15 mL) içerisinde 1 N HCl solüsyonu (15 mL) ile işleme tabi tutuldu ve 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı, kalan kısım 1 N HCl (30 mL) içerisine alındı ve EtOAc (3 x 30 mL) ile yıkandı. Kombine edilen organik fazla 1N HCl (3 X 30 mL) ile geri ekstrakte edildi. Kombine edilen sulu ekstraktlar vakum içerisinde konsantre edildi ve CH<sub>3</sub>CN ile birlikte buharlaştırıldı. Kalan kısmın DCM (16 mL) içerisindeki bir solüsyonuna [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (Ara ürün 1, 780 mg, 1.62 mmol), Et<sub>3</sub>N (452 mL, 3.24 mmol) ve AcOH (185 mL, 3.24 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.07 g, 4.86 mmol) eklendi ve bu karışım oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon solüsyonu H<sub>2</sub>O (10 mL) ve DCM (40 mL) ile seyreltildi. Organik faz bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini verdi (15 mg, % 6).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18\* ya da † (s, 2 H), 8.17\* ya da † (s, 2 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.39-7.36 (m, 1 H), 7.14 (dd, J = 1.1, 3.7 Hz, 1 H), 7.06-7.00 (m, 3 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 6.19-6.14 (m, 1 H), 4.14-3.96 (m, 4 H), 3.92-3.83 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (ddd, J = 1.9, 4.7, 14.3 Hz, 1 H), 3.19-3.13 (m, 1 H), 2.78 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.88-1.83 (m, 2 H), 1.63-1.60 (m, 3 H), 1.33-1.25 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH ya da OH gözlenmemiştir. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 3.29 dakikada 764.

## Örnek 117

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat**



5

TFE (10 mL) içerisinde bir kuinüklidin-4-iletetil-2-amino-2-fenilasetat bis hidroklorür (ara ürün 77, 150 mg, 0.43 mmol) solüsyonuna Et<sub>3</sub>N (120 mL, 0.86 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan karışım oda sıcaklığında 20 dakika boyunca karıştırıldı. [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 230 mg, 0.48 mmol) ve asetik asit (49 mL, 0.86 mmol) ardışık olarak eklendi ve bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solventi vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım tolüenle azeotrop hale getirildi. Kalan kısım dioksan (5 mL) içerisine alındı ve para-formaldehit (65 mg, 2.15 mmol), bunu takiben DBU (78 mL, 0.52 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım kloroform (15 mL) ve H<sub>2</sub>O (15 mL) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Katmanlar ayrıştırıldı ve organik faz, H<sub>2</sub>O (2 X 15 mL) ile yıkandı, bir faz ayırıcı içerisinden geçirildi ve sarı bir yağ (340 mg) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi. Ham materyal asetonitril (5 mL) içerisine alındı ve NaBH(OAc)<sub>3</sub> (113 mg, 0.53 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında buharlaştırıldı ve kalan kısım 2N HCl (10 mL) ve EtOAc (10 mL) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı; katmanlar ayrıştırıldı ve sulu faz EtOAc (2 x 15 ml) ile yıkandı. Sulu faz, katı NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edildi ve CHCl<sub>3</sub> (3 X 15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi sarı bir katı olarak (10 mg, % 3) başlık bileşimini (diastereoizomer karışımı) verdi.

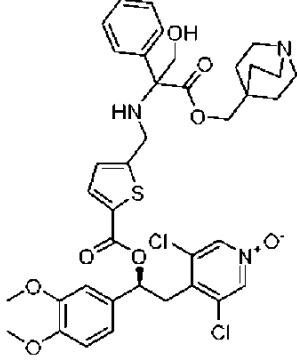
20

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.49-7.44 (m, 2

## Örnek 117

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-iletoksi)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat**



5

TFE (10 mL) içerisinde bir kuinüklidin-4-iletetil-2-amino-2-fenilasetat bis hidroklorür (ara ürün 77, 150 mg, 0.43 mmol) solüsyonuna Et<sub>3</sub>N (120 mL, 0.86 mmol) eklendi ve sonuçta oluşan karışım oda sıcaklığında 20 dakika boyunca karıştırıldı. [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 230 mg, 0.48 mmol) ve asetik asit (49 mL, 0.86 mmol) ardışık olarak eklendi ve bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon solventi vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım tolüenle azeotrop hale getirildi. Kalan kısım dioksan (5 mL) içerisine alındı ve para-formaldehit (65 mg, 2.15 mmol), bunu takiben DBU (78 mL, 0.52 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım kloroform (15 mL) ve H<sub>2</sub>O (15 mL) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Katmanlar ayrıştırıldı ve organik faz, H<sub>2</sub>O (2 X 15 mL) ile yıkandı, bir faz ayırıcı içerisinden geçirildi ve sarı bir yağ (340 mg) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi. Ham materyal asetonitril (5 mL) içerisine alındı ve NaBH(OAc)<sub>3</sub> (113 mg, 0.53 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında buharlaştırıldı ve kalan kısım 2N HCl (10 mL) ve EtOAc (10 mL) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı; katmanlar ayrıştırıldı ve sulu faz EtOAc (2 x 15 ml) ile yıkandı. Sulu faz, katı NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edildi ve CHCl<sub>3</sub> (3 X 15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar kombine edildi, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve vakum altında konsantre edildi. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi sarı bir katı olarak (10 mg, % 3) başlık bileşimini (diastereoizomer karışımı) verdi.

20

25

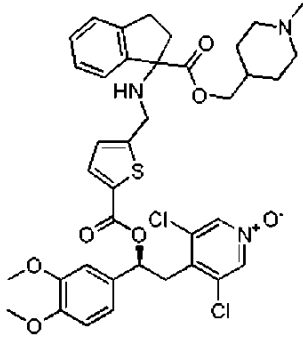
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.49-7.44 (m, 2

H), 7.41-7.29 (m, 3 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.95-6.89 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.20-4.15 (m, 1 H), 3.96-3.83 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.76-3.71 (m, 2 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.75 (t, J = 7.7 Hz, 6 H), 1.36-1.28 (m, 6 H), hem NH hem de OH protonlar gözlenmedi.

5 LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.70 dakikada 770.

### Örnek 38

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat**



10

Asetonitril (5 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil-1-aminoindan-1-karboksilat bis hidroklorür (ara ürün 79, 360 mg, 1 mmol) solüsyonuna [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksi- fenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 481 mg, 1.0 mmol) ve asetik asit (130 mL, 2.0 mmol) eklendi. Bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım tolüenle azeotrop hale getirildi. Kalan kısım asetonitril (5 mL) içerisine alındı ve sodyum triasetoksiborohidrit (663 mg, 3.0 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan solüsyon oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. İlave sodyum triasetoksiborohidrit (663 mg, 3.0 mmol) eklendi ve 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım su (30 mL) ve EtOAc (100 ml) içerisine alındı. Katmanlar ayrıştırıldı ve sulu faz EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fazlar, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini verdi (130 mg, % 17).

15

20

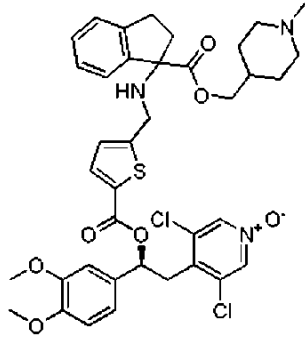
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14\* ya da † (s, 2 H), 8.13\* ya da † (s, 2 H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.30-7.27 (m, 3 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 7.00-6.95 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2

H), 7.41-7.29 (m, 3 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.95-6.89 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.20-4.15 (m, 1 H), 3.96-3.83 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.76-3.71 (m, 2 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.75 (t, J = 7.7 Hz, 6 H), 1.36-1.28 (m, 6 H), hem NH hem de OH protonlar gözlenmedi.

5 LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.70 dakikada 770.

### Örnek 38

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat**



10

Asetonitril (5 mL) içerisindeki bir (1-metil-4-piperidil)metil-1-aminoindan-1-karboksilat bis hidroklorür (ara ürün 79, 360 mg, 1 mmol) solüsyonuna [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksi- fenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 481 mg, 1.0 mmol) ve asetik asit (130 mL, 2.0 mmol) eklendi. Bu karışım 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım tolüenle azeotrop hale getirildi. Kalan kısım asetonitril (5 mL) içerisine alındı ve sodyum triasetoksiborohidrit (663 mg, 3.0 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan solüsyon oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. İlave sodyum triasetoksiborohidrit (663 mg, 3.0 mmol) eklendi ve 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım su (30 mL) ve EtOAc (100 ml) içerisine alındı. Katmanlar ayrıştırıldı ve sulu faz EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fazlar, bir faz ayırıcı içerisinden filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, beyaz bir katı olarak başlık bileşiğini verdi (130 mg, % 17).

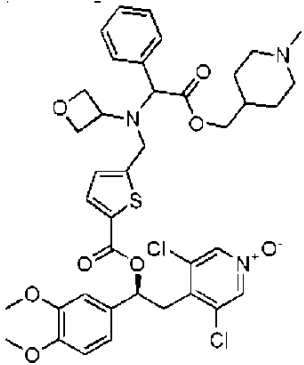
15

20

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14\* ya da † (s, 2 H), 8.13\* ya da † (s, 2 H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.30-7.27 (m, 3 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 7.00-6.95 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2

H), 6.21 (dd, J = 4.2, 9.7 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.89-3.80 (m, 2 H), 3.65 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.84-2.81 (m, 2 H), 2.72 (td, J = 6.6, 13.1 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.24-2.18 (m, 1 H), 1.91-1.82 (m, 2 H), 1.59-1.50 (m, 3 H), 1.33-1.22 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.52 dakikada 754.

**Örnek 39 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]- (oksetan-3-il)amino]metil]thiohene-2-karboksilat**



10

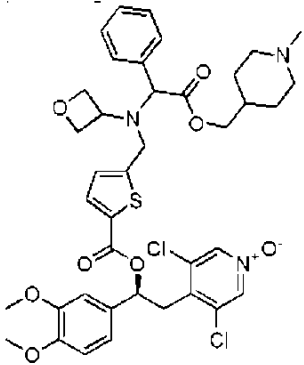
Kuru DCM (5 mL) içerisinde [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat (Örnek 23, 118 mg, 0.16 mmol), oksetan-3-on (104 mL, 1.6 mmol) ve AcOH (10 mL, 0.16 mmol) karışımı 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.12 g, 0.56 mmol) eklendi ve 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Üç kez daha ilave oksetan-3-on (0.1 mL, 1.6 mmol) ve NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.1 g, 0.47 mmol) eklendi ve karışım toplamda 7 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım DCM (10 mL) ile seyreltildi ve doygun sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (2 X 10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkandı. Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi beyazımsı bir katı olarak (17 mg, % 13) başlık bileşiğini (diastereoizomer karışımı) verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.18\* ya da † (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 7.01-6.94 (m, 2 H), 6.22-6.16 (m, 1 H), 4.69-4.65 (m, 2 H), 4.53 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1 H), 4.40-4.33 (m, 4 H), 4.20 (d, J =

25

H), 6.21 (dd, J = 4.2, 9.7 Hz, 1 H), 3.96 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.90\* ya da † (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.89-3.80 (m, 2 H), 3.65 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.84-2.81 (m, 2 H), 2.72 (td, J = 6.6, 13.1 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.24-2.18 (m, 1 H), 1.91-1.82 (m, 2 H), 1.59-1.50 (m, 3 H), 1.33-1.22 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.52 dakikada 754.

**Örnek 39 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]- (oksetan-3-il)amino]metil]thiohene-2-karboksilat**



10

Kuru DCM (5 mL) içerisinde [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat (Örnek 23, 118 mg, 0.16 mmol), oksetan-3-on (104 mL, 1.6 mmol) ve AcOH (10 mL, 0.16 mmol) karışımı 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.12 g, 0.56 mmol) eklendi ve 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırmaya devam edildi. Üç kez daha ilave oksetan-3-on (0.1 mL, 1.6 mmol) ve NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.1 g, 0.47 mmol) eklendi ve karışım toplamda 7 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu karışım DCM (10 mL) ile seyreltildi ve doymuş sulu NaHCO<sub>3</sub> solüsyonu (2 X 10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkandı. Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi beyazımsı bir katı olarak (17 mg, % 13) başlık bileşiğini (diastereoizomer karışımı) verdi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.18\* ya da † (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 7.01-6.94 (m, 2 H), 6.22-6.16 (m, 1 H), 4.69-4.65 (m, 2 H), 4.53 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1 H), 4.40-4.33 (m, 4 H), 4.20 (d, J =

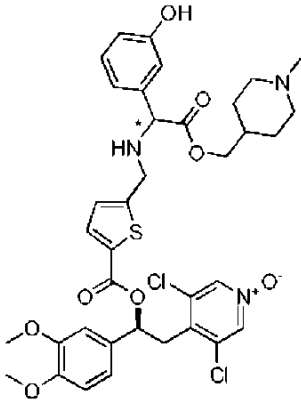
25



16.2 Hz, 1 H), 4.08-3.97 (m, 2 H), 3.84\* ya da † (s, 3 H), 3.84\* ya da † (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.72-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.77-2.72 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.87-1.79 (m, 2 H), 1.61-1.54 (m, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH+] = 3.37 dakikada  
5 784.

#### Örnek 40 ve Örnek 41

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilatın tekli diastereoizomerleri (diastereoizomer 1 ve 2)**



10

EtOH (7 mL) içerisindeki bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 300 mg, 0.62 mmol), (1-metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat (ara ürün 88, 208 mg, 0.75 mmol) ve asetik asit (0.08 mL, 1.24 mmol) solüsyonu 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg, 1.24 mmol) eklendi ve 18 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. İlave NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg, 1.24 mmol) eklendi ve bu karışım 2 saat boyunca karıştırıldı. Solvent vakum altında konsantre edildi ve kalan kısım H<sub>2</sub>O (10 mL) ve izo-bütanol (20 ml) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz izo-bütanol (3 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik katmanlar vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, mat bir sarı katı olarak bir diastereoizomer karışımı olarak ürünü verdi (65 mg, % 14).

20

Kiral hazırlayıcı SFC ile diastereoizomerlerin karışımının saflaştırılması, tekli diastereoizomerler verdi.

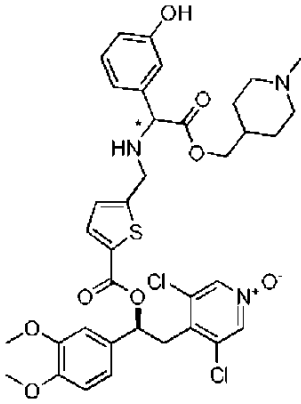
Başlık bileşiği (Örnek 40, tekli diastereoizomer 1), bej rengi bir katı (25 mg, % 11) olarak elde edildi.

25

16.2 Hz, 1 H), 4.08-3.97 (m, 2 H), 3.84\* ya da † (s, 3 H), 3.84\* ya da † (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.72-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.77-2.72 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.87-1.79 (m, 2 H), 1.61-1.54 (m, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H). † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 3.37 dakikada  
5 784.

#### Örnek 40 ve Örnek 41

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilatın tekli diastereoizomerleri (diastereoizomer 1 ve 2)**



10

EtOH (7 mL) içerisindeki bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 300 mg, 0.62 mmol), (1-metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat (ara ürün 88, 208 mg, 0.75 mmol) ve asetik asit (0.08 mL, 1.24 mmol) solüsyonu 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg, 1.24 mmol) eklendi ve 18 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. İlave NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg, 1.24 mmol) eklendi ve bu karışım 2 saat boyunca karıştırıldı. Solvent vakum altında konsantre edildi ve kalan kısım H<sub>2</sub>O (10 mL) ve izo-bütanol (20 ml) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz izo-bütanol (3 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik katmanlar vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, mat bir sarı katı olarak bir diastereoizomer karışımı olarak ürünü verdi (65 mg, % 14).

20

Kiral hazırlayıcı SFC ile diastereoizomerlerin karışımının saflaştırılması, tekli diastereoizomerler verdi.

Başlık bileşiği (Örnek 40, tekli diastereoizomer 1), bej rengi bir katı (25 mg, % 11) olarak elde edildi.

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.47 (s, 1 H), 8.60 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.08-7.03 (m, 4 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 6.77-6.73 (m, 1 H), 6.20 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.96-3.88 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.8, 14.3 Hz, 1 H), 3.45 (td, J = 6.0, 9.2 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 12.2, 16.2 Hz, 1 H), 2.75-2.70 (m, 2 H), 2.62-2.58 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 2 H), 1.21-1.09 (m, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.30 dakikada 744. 1.21-1.09 (m, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.30 dakikada 744. 13.69 dakikada kiral analiz (Metot 7).

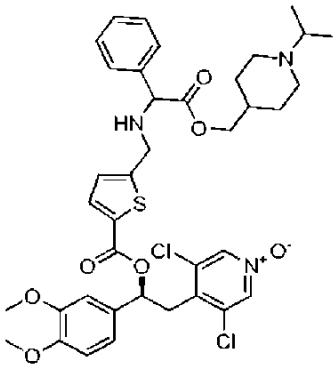
Başlık bileşiği (Örnek 41, tekli diastereoizomer 2), açık sarı bir katı (9 mg, % 4) olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.91-6.85 (m, 2 H), 6.79-6.75 (m, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.98-3.91 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.83-3.80 (m, 1 H), 3.68 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.83-2.82 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.98-1.92 (m, 2 H), 1.57-1.49 (m, 3 H), 1.34-1.24 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.73 dakikada 744.

15.28 dakikada kiral analiz (Metot 7).

### Örnek 42 ve Örnek 43

20 **[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] tekli diastereoizomerleri 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]-tiyofen-2-karboksilat (diastereoizomerler 1 ve 2)**



DCM (10 mL) içerisinde karıştırılan bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5- formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 0.40 g, 0.83 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.47 (s, 1 H), 8.60 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.08-7.03 (m, 4 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 6.77-6.73 (m, 1 H), 6.20 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.96-3.88 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.8, 14.3 Hz, 1 H), 3.45 (td, J = 6.0, 9.2 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 12.2, 16.2 Hz, 1 H), 2.75-2.70 (m, 2 H), 2.62-2.58 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 2 H), 1.21-1.09 (m, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.30 dakikada 744. 1.21-1.09 (m, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.30 dakikada 744. 13.69 dakikada kiral analiz (Metot 7).

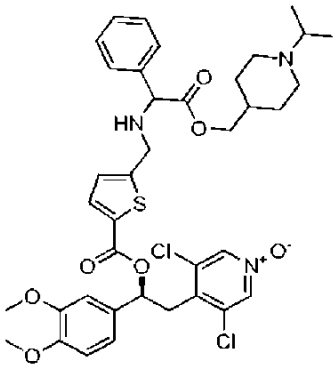
Başlık bileşiği (Örnek 41, tekli diastereoizomer 2), açık sarı bir katı (9 mg, % 4) olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.91-6.85 (m, 2 H), 6.79-6.75 (m, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.98-3.91 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.83-3.80 (m, 1 H), 3.68 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.83-2.82 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.98-1.92 (m, 2 H), 1.57-1.49 (m, 3 H), 1.34-1.24 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.73 dakikada 744.

15.28 dakikada kiral analiz (Metot 7).

### Örnek 42 ve Örnek 43

20 **[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] tekli diastereoizomerleri 5-[[[2-[(1-isopropil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]-tiyofen-2-karboksilat (diastereoizomerler 1 ve 2)**



DCM (10 mL) içerisinde karıştırılan bir [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5- formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 1, 0.40 g, 0.83 mmol)

ve (ara ürün 61, 1-isopropil-4-piperidil)metil 2-amino-2-fenilasetat bis-hidroklorür (0.36 g, 1.0 mmol) solüsyonuna ardışık olarak Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2.0 mmol) ve asetik asit (50 mL, 0.83 mmol) eklendi. Bu karışım 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.52 g, 2.5 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında beş saat boyunca karıştırıldı.

Bu karışım DCM (2 mL) ile seyreltildi ve NaHCO<sub>3</sub> (2 X 25 mL) ile yıkandı. Daha sonra organik faz 1 N sulu HCl (3 X 25 mL) ile yıkandı. Asidik ekstraktlar kombine edildi, katı NaHCO<sub>3</sub> ile bazlaştırıldı ve EtOAc (3 X 25 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen EtOAc ekstraktları, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi beyazımsı bir katı olarak (176 mg, % 28) bir diastereoizomer karışımı verdi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.73 dakikada 756.

Kiral hazırlayıcı SFC ile diastereoizomerlerin karışımının saflaştırılması, tekli diastereoizomerler verdi.

Başlık bileşiği (Örnek 42, tekli diastereoizomer 1), beyazımsı bir katı (58 mg, % 19) olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.38-7.33 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.88 (s, 1 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), 2.70-2.63 (m, 1 H), 2.11-2.02 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.16-1.08 (m, 2 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 756.

7.94 dakikada kiral analiz (Metot 16).

Başlık bileşiği (Örnek 43, tekli diastereoizomer 2), beyazımsı bir katı (53 mg, % 17) olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.39-7.32 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.88 (br s, 1 H), 2.80-2.73 (m, 2 H), 2.70-2.62 (m, 1 H), 2.10-2.01 (m, 2 H), 1.56-1.43 (m, 3 H), 1.17-1.05 (m, 2 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 756.

ve (ara ürün 61, 1-isopropil-4-piperidil)metil 2-amino-2-fenilasetat bis-hidroklorür (0.36 g, 1.0 mmol) solüsyonuna ardışık olarak Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2.0 mmol) ve asetik asit (50 mL, 0.83 mmol) eklendi. Bu karışım 72 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.52 g, 2.5 mmol) eklendi ve bu reaksiyon karışımı oda sıcaklığında beş saat boyunca karıştırıldı.

Bu karışım DCM (2 mL) ile seyreltildi ve NaHCO<sub>3</sub> (2 X 25 mL) ile yıkandı. Daha sonra organik faz 1 N sulu HCl (3 X 25 mL) ile yıkandı. Asidik ekstraktlar kombine edildi, katı NaHCO<sub>3</sub> ile bazlaştırıldı ve EtOAc (3 X 25 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen EtOAc ekstraktları, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve solvent vakum altında uzaklaştırıldı. Hazırlayıcı HPLC aracılığıyla saflaştırma işlemi beyazımsı bir katı olarak (176 mg, % 28) bir diastereoizomer karışımı verdi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.73 dakikada 756.

Kiral hazırlayıcı SFC ile diastereoizomerlerin karışımının saflaştırılması, tekli diastereoizomerler verdi.

Başlık bileşiği (Örnek 42, tekli diastereoizomer 1), beyazımsı bir katı (58 mg, % 19) olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.38-7.33 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.88 (s, 1 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), 2.70-2.63 (m, 1 H), 2.11-2.02 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.16-1.08 (m, 2 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 756.

7.94 dakikada kiral analiz (Metot 16).

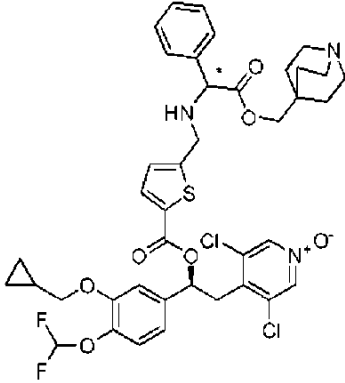
Başlık bileşiği (Örnek 43, tekli diastereoizomer 2), beyazımsı bir katı (53 mg, % 17) olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.39-7.32 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.88 (br s, 1 H), 2.80-2.73 (m, 2 H), 2.70-2.62 (m, 1 H), 2.10-2.01 (m, 2 H), 1.56-1.43 (m, 3 H), 1.17-1.05 (m, 2 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 756.

9.33 dakikada kiral analiz (Metot 16).

### Örnek 44 ve Örnek 45

**Tekli diastereoizomerler [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil] amino] metil]tiyofen-2- karboksilat (diastereoizomerler 1 ve 2)**



EtOH (10 mL) içerisinde bir kuinüklidin-4-ilmetil 2-amino-2-fenil-asetat bis hidroklorür (ara ürün 77, 300 mg, 0.86 mmol) solüsyonuna [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 5, 482 mg, 0.86 mmol) ve piridin (70 mL, 0.86 mmol) eklendi. Bu solüsyon 60 °C'ye kadar ısıtıldı ve daha sonra NaBH<sub>3</sub>CN (54 mg, 0.86 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım bir saat boyunca 60 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon solventi vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc ve 2 N HCl solüsyonu olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz, katı NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edildi ve EtOAc (3 X 30 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fazlar, pH yaklaşık 2 olacak şekilde 2 N HCl ile asitleştirildi ve H<sub>2</sub>O (2 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen sulu fazlar CHCl<sub>3</sub> (3 X 30 mL) ile ekstrakte edildi ve kombine edilen organik fazlar, doygun sulu NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) ile yıkandı. Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve sarı bir katı olarak bir diastereoizomer karışımı olarak ürünü (400 mg, % 57) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi.

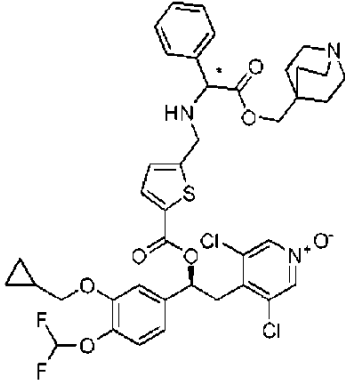
Kiral hazırlayıcı SFC ile diastereoizomerlerin karışımının saflaştırılması, tekli diastereoizomerler verdi.

Başlık bileşiği (Örnek 44, tekli diastereoizomer 1), sarı bir katı (60 mg, % 17) olarak elde edildi.

9.33 dakikada kiral analiz (Metot 16).

### Örnek 44 ve Örnek 45

**Tekli diastereoizomerler [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil] amino] metil]tiyofen-2- karboksilat (diastereoizomerler 1 ve 2)**



EtOH (10 mL) içerisinde bir kuinüklidin-4-ilmetil 2-amino-2-fenil-asetat bis hidroklorür (ara ürün 77, 300 mg, 0.86 mmol) solüsyonuna [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 5, 482 mg, 0.86 mmol) ve piridin (70 mL, 0.86 mmol) eklendi. Bu solüsyon 60 °C'ye kadar ısıtıldı ve daha sonra NaBH<sub>3</sub>CN (54 mg, 0.86 mmol) eklendi. Sonuçta oluşan karışım bir saat boyunca 60 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon solventi vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım EtOAc ve 2 N HCl solüsyonu olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz, katı NaHCO<sub>3</sub> ile nötrale edildi ve EtOAc (3 X 30 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik fazlar, pH yaklaşık 2 olacak şekilde 2 N HCl ile asitleştirildi ve H<sub>2</sub>O (2 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen sulu fazlar CHCl<sub>3</sub> (3 X 30 mL) ile ekstrakte edildi ve kombine edilen organik fazlar, doygun sulu NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) ile yıkandı. Organik faz, bir faz ayırıcı içerisinde filtrelendi ve sarı bir katı olarak bir diastereoizomer karışımı olarak ürünü (400 mg, % 57) verecek şekilde vakum içerisinde konsantre edildi.

Kiral hazırlayıcı SFC ile diastereoizomerlerin karışımının saflaştırılması, tekli diastereoizomerler verdi.

Başlık bileşiği (Örnek 44, tekli diastereoizomer 1), sarı bir katı (60 mg, % 17) olarak elde edildi.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.16 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.37 (m, 3 H), 7.36-7.30 (m, 2 H), 7.18-7.11 (m, 2 H), 7.04 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1 H), 6.75 (t, J = 72.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 4.7, 9.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.95-3.86 (m, 4 H), 3.74 (dd, J = 10.6, 30.0 Hz, 2 H), 3.61 (dd, J = 9.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 5.1, 14.3 Hz, 1 H), 2.88 (s, 1 H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 6 H), 1.26-1.18 (m, 8 H), 0.63-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 2 H).

LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.98 dakikada 816.

4.92 dakikada kiral analiz (Metot 8).

Başlık bileşiği (Örnek 45, tekli diastereoizomer 2), beyazımsı bir katı (91 mg, % 26) olarak elde edildi.

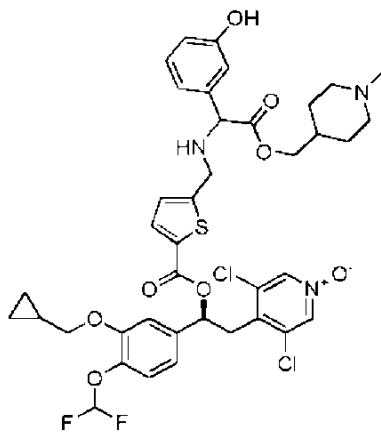
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.16 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 4 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2 H), 7.05 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1 H), 6.95-6.93 (m, 1 H), 6.77 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.6, 9.3 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 3.99-3.81 (m, 7 H), 3.62 (dd, J = 9.5, 14.2 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.7, 14.1 Hz, 1 H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 6 H), 1.56-1.44 (m, 6 H), 1.29-1.18 (m, 1 H), 0.63-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.32 (m, 2 H).

LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.97 dakikada 816.

5.65 dakikada kiral analiz (Metot 8).

### Örnek 46

20 **[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat**



EtOH (10 mL) içerisindeki bir [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.16 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.37 (m, 3 H), 7.36-7.30 (m, 2 H), 7.18-7.11 (m, 2 H), 7.04 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1 H), 6.75 (t, J = 72.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 4.7, 9.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.95-3.86 (m, 4 H), 3.74 (dd, J = 10.6, 30.0 Hz, 2 H), 3.61 (dd, J = 9.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 5.1, 14.3 Hz, 1 H), 2.88 (s, 1 H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 6 H), 1.26-1.18 (m, 8 H), 0.63-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 2 H).

LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.98 dakikada 816.

4.92 dakikada kiral analiz (Metot 8).

Başlık bileşiği (Örnek 45, tekli diastereoizomer 2), beyazımsı bir katı (91 mg, % 26) olarak elde edildi.

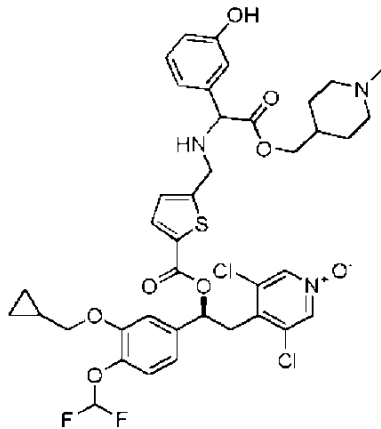
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.16 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 4 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2 H), 7.05 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1 H), 6.95-6.93 (m, 1 H), 6.77 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.6, 9.3 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 3.99-3.81 (m, 7 H), 3.62 (dd, J = 9.5, 14.2 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.7, 14.1 Hz, 1 H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 6 H), 1.56-1.44 (m, 6 H), 1.29-1.18 (m, 1 H), 0.63-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.32 (m, 2 H).

LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.97 dakikada 816.

5.65 dakikada kiral analiz (Metot 8).

### Örnek 46

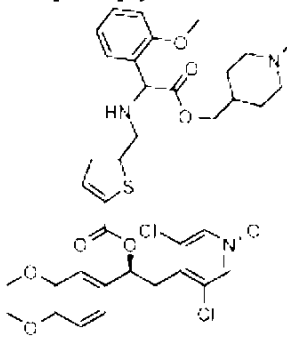
20 **[(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat**



EtOH (10 mL) içerisindeki bir [(1S)-1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-(diflorometoksi)fenil]-2-

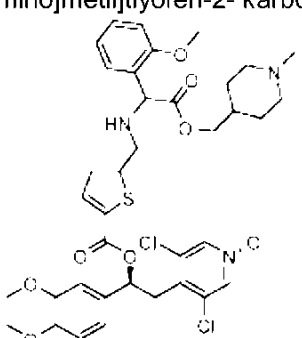
- (3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 5, 500 mg, 0.89 mmol), (1-metil-4-piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat bis hidrobromür (ara ürün 89, 280 mg, 0.64 mmol) ve piridin (79 mg, 1.00 mmol) karışımı 60 °C'de ısıtıldı. Bir saat sonra, NaBH<sub>3</sub>CN (55 mg, 0.87 mmol) eklendi ve bu karışım 1 saat daha karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım H<sub>2</sub>O (10 mL) ve izo-bütanol (20 mL) olacak şekilde partiyonlara ayrıldı. Sulu faz izo-bütanol (3 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik katmanlar kombine edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, mat bir sarı katı olarak bir diastereoizomer karışımı olarak ürünü verdi (79 mg, % 15).
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.19\* ya da † (s, 2 H), 7.67 (dd, J = 3.9, 3.9 Hz, 1 H), 7.22-7.12 (m, 3 H), 7.05 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.95-6.92 (m, 1 H), 6.87-6.82 (m, 2 H), 6.77-6.74 (m, 1 H), 6.76 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.18-6.11 (m, 1 H), 4.35\* ya da † (s, 1 H), 4.32\* ya da † (s, 1 H), 3.95-3.88 (m, 6 H), 3.66-3.58 (m, 1 H), 3.37-3.31 (m, 1 H), 2.85-2.79 (m, 1 H), 2.76-2.69 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.52-1.46 (m, 3 H), 1.27-1.13 (m, 3 H), 0.62-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 2 H), OH görünür değil, † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.86 dakikada 820.
- 15

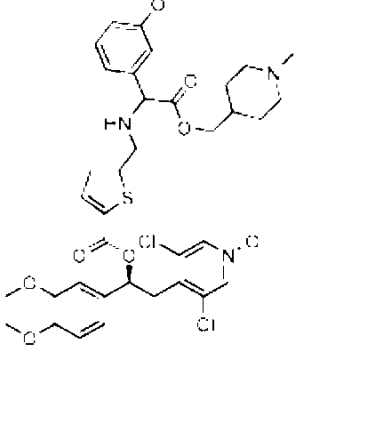
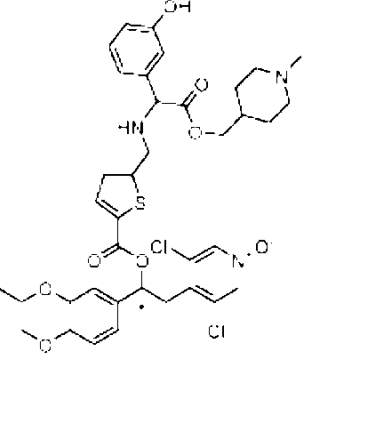
Aşağıdaki bileşikler, bir diastereoizomer karışımı olarak benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

Yapı	Örnek	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	Örnek 118	Ara ür. 1 ve Ara ür. 97	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.65-7.62 (m, 1 H), 7.32-7.28 (m, 1 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 7.01-6.93 (m, 3 H), 6.91-6.82 (m, 3 H), 6.25-6.19 (m, 1 H), 4.66-4.63 (m, 1 H), 4.01-3.91 (m, 4 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.89*veya† (s, 3 H), 3.88*veya† (s, 3 H), 3.87*veya† (s, 3 H), 3.81-3.77 (m, 3 H), 3.70-3.62 (m, 1 H), 3.33-3.29 (m, 1 H), 2.76 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.22*veya† (s, 3 H), 2.20*veya† (s, 3 H), 1.87-1.79 (m, 2 H), 1.54-1.44 (m, 3 H), 1.24-1.14 (m, 2 H), NH gözlenmedi, † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH <sup>+</sup> ] = 758, 2.53 dakikada.

- (3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 5, 500 mg, 0.89 mmol), (1-metil-4-piperidil)metil 2- amino-2-(3-hidroksifenil)asetat bis hidrobromür (ara ürün 89, 280 mg, 0.64 mmol) ve piridin (79 mg, 1.00 mmol) karışımı 60 °C'de ısıtıldı. Bir saat sonra, NaBH<sub>3</sub>CN (55 mg, 0.87 mmol) eklendi ve bu karışım 1 saat daha karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım H<sub>2</sub>O (10 mL) ve izo-bütanol (20 mL) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz izo-bütanol (3 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik katmanlar kombine edildi ve vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin hazırlayıcı HPLC ile saflaştırılması, mat bir sarı katı olarak bir diastereoizomer karışımı olarak ürünü verdi (79 mg, % 15).
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19\* ya da † (s, 2 H), 8.19\* ya da † (s, 2 H), 7.67 (dd, J = 3.9, 3.9 Hz, 1 H), 7.22-7.12 (m, 3 H), 7.05 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.95-6.92 (m, 1 H), 6.87-6.82 (m, 2 H), 6.77-6.74 (m, 1 H), 6.76 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.18-6.11 (m, 1 H), 4.35\* ya da † (s, 1 H), 4.32\* ya da † (s, 1 H), 3.95-3.88 (m, 6 H), 3.66-3.58 (m, 1 H), 3.37-3.31 (m, 1 H), 2.85-2.79 (m, 1 H), 2.76-2.69 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.52-1.46 (m, 3 H), 1.27-1.13 (m, 3 H), 0.62-0.56 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 2 H), OH görünür değil, † ve \* farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 2.86 dakikada 820.
- 15

Aşağıdaki bileşikler, bir diastereoizomer karışımı olarak benzer bir metot vasıtasıyla sentezlendi:

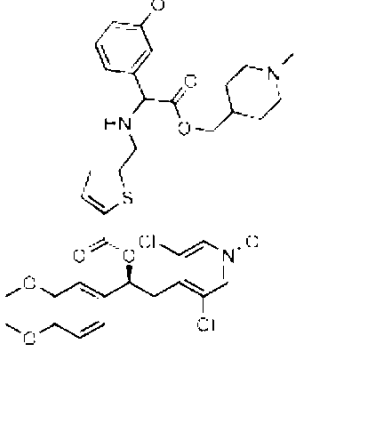
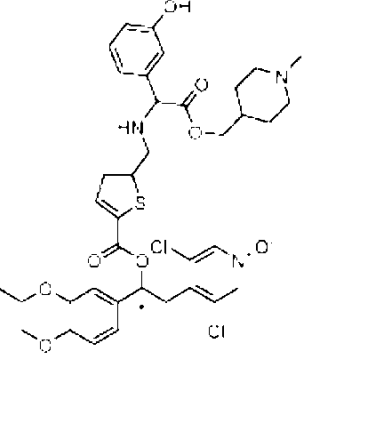
Yapı	Örnek	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	Örnek 118	Ara ür. 1 ve Ara ür. 97	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.14*veya† (s, 2 H), 8.13*veya† (s, 2 H), 7.65-7.62 (m, 1 H), 7.32-7.28 (m, 1 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 7.01-6.93 (m, 3 H), 6.91-6.82 (m, 3 H), 6.25-6.19 (m, 1 H), 4.66-4.63 (m, 1 H), 4.01-3.91 (m, 4 H), 3.90*veya† (s, 3 H), 3.89*veya† (s, 3 H), 3.88*veya† (s, 3 H), 3.87*veya† (s, 3 H), 3.81-3.77 (m, 3 H), 3.70-3.62 (m, 1 H), 3.33-3.29 (m, 1 H), 2.76 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.22*veya† (s, 3 H), 2.20*veya† (s, 3 H), 1.87-1.79 (m, 2 H), 1.54-1.44 (m, 3 H), 1.24-1.14 (m, 2 H), NH gözlenmedi, † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 3)]: [MH <sup>+</sup> ] = 758, 2.53 dakikada.

<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 119</p>	<p>Ara ürün 1 ve Ara ürün 54</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.16 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 1 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 4 H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.94-3.88 (m, 4 H), 3.82-3.77 (m, 9 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.72 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.52-1.45 (m, 3 H), 1.23-1.13 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS [(Metot 4)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.69 dakikada.</p>
<p>[2-(3,5- dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil) etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil] tiyofen-2- karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 120</p>	<p>Ara ürün 8 ve Ara ürün 89</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.65*veya† (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.63*veya† (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.21-7.15 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.76-6.72 (m, 1 H), 6.18-6.10 (m, 1 H), 4.33*veya† (s, 1 H), 4.31*veya† (s, 1 H), 4.11-4.00 (m, 2 H), 3.95-3.87 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.68-3.59 (m, 1 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 2.81-2.77 (m, 1 H), 2.76-2.68 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.82-1.75 (m, 2 H), 1.52-1.46 (m, 3 H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.32-1.13 (m, 2 H), OH gözlenmedi, † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 4)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.63 dakikada.</p>

### Örnek 47 ve Örnek 48

**[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımın (2) tekli**

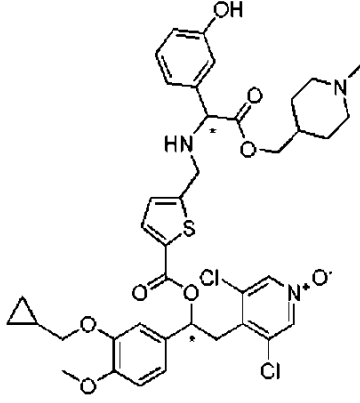
**5 diastereoizomerleri (diastereoizomer 1 ve 2)**

<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-metoksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 119</p>	<p>Ara ürün 1 ve Ara ürün 54</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.16 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 1 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 4 H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.94-3.88 (m, 4 H), 3.82-3.77 (m, 9 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.72 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.52-1.45 (m, 3 H), 1.23-1.13 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS [(Metot 4)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.69 dakikada.</p>
<p>[2-(3,5- dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil) etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil] tiyofen-2- karboksilat epimerik karışımı 2</p> 	<p>Örnek 120</p>	<p>Ara ürün 8 ve Ara ürün 89</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18*veya† (s, 2 H), 8.18*veya† (s, 2 H), 7.65*veya† (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.63*veya† (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.21-7.15 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.76-6.72 (m, 1 H), 6.18-6.10 (m, 1 H), 4.33*veya† (s, 1 H), 4.31*veya† (s, 1 H), 4.11-4.00 (m, 2 H), 3.95-3.87 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.68-3.59 (m, 1 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 2.81-2.77 (m, 1 H), 2.76-2.68 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.82-1.75 (m, 2 H), 1.52-1.46 (m, 3 H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.32-1.13 (m, 2 H), OH gözlenmedi, † ve *, farklı izomerleri göstermektedir (isteğe göre tahsis edilmiştir). LCMS [(Metot 4)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.63 dakikada.</p>

### Örnek 47 ve Örnek 48

**[1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-oksoetil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat epimerik karışımın (2) tekli**

5 **diastereoizomerleri (diastereoizomer 1 ve 2)**



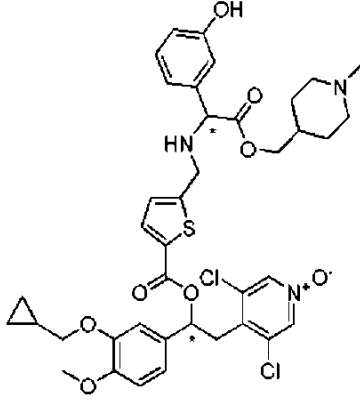
EtOH (10 mL) içerisindeki bir [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 12, 350 mg, 0.67 mmol), (ara ürün 89, 1-metil-4- piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat bis hidrobromür (170 mg, 0.38 mmol) ve piridin (48 mg, 0.61 mmol) enantiomer karışımı 5 60 °C'de ısıtıldı. Bir saat sonra, NaBH<sub>3</sub>CN (45 mg, 0.71 mmol) eklendi ve bu karışım bir saat boyunca karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım H<sub>2</sub>O (10 mL) ve izobütanol (20 mL) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz izo-bütanol (3 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik katmanlar kombine edildi ve 10 vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin HPLC ile saflaştırılması işlemi, mat sarı bir katı (87 mg, % 29) olarak bir diastereoizomer karışımı (yukarıdaki enantiomerden elde edilen epimerik karışım 2) olarak ürünü verdi, bu da tekli diastereoizomerler verecek şekilde doğrudan kiral hazırlayıcı SFC'ye verildi.

Başlık bileşiği (Örnek 47, tekli diastereoizomer 1), mat sarı bir katı (16 mg, % 11) olarak 15 elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.88-6.87 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 2.1, 7.7 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.99-3.88 (m, 4 H), 3.87-3.77 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.88-2.77 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.97-1.84 (m, 2 H), 1.56-1.48 (m, 3 H), 1.31-1.19 (m, 3 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.33-0.29 (m, 2 H), OH ve NH görünür değil. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 785.

12.63 dakikada kiral analiz (Metot 23).

Başlık bileşiği (Örnek 48, tekli diastereoizomer 2), beyaz bir katı (11 mg, % 8) olarak 25 elde edildi.



EtOH (10 mL) içerisindeki bir [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-formiltiyofen-2-karboksilat (ara ürün 12, 350 mg, 0.67 mmol), (ara ürün 89, 1-metil-4- piperidil)metil 2-amino-2-(3-hidroksifenil)asetat bis hidrobromür (170 mg, 0.38 mmol) ve piridin (48 mg, 0.61 mmol) enantiomer karışımı 5  
60 °C'de ısıtıldı. Bir saat sonra, NaBH<sub>3</sub>CN (45 mg, 0.71 mmol) eklendi ve bu karışım bir saat boyunca karıştırıldı. Solvent vakum altında uzaklaştırıldı ve kalan kısım H<sub>2</sub>O (10 mL) ve izobütanol (20 mL) olacak şekilde partisyonlara ayrıldı. Sulu faz izo-bütanol (3 X 20 mL) ile ekstrakte edildi. Kombine edilen organik katmanlar kombine edildi ve 10  
vakum altında konsantre edildi. Ham materyalin HPLC ile saflaştırılması işlemi, mat sarı bir katı (87 mg, % 29) olarak bir diastereoizomer karışımı (yukarıdaki enantiomerden elde edilen epimerik karışım 2) olarak ürünü verdi, bu da tekli diastereoizomerler verecek şekilde doğrudan kiral hazırlayıcı SFC'ye verildi.

Başlık bileşiği (Örnek 47, tekli diastereoizomer 1), mat sarı bir katı (16 mg, % 11) olarak 15  
elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.88-6.87 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 2.1, 7.7 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.99-3.88 (m, 4 H), 3.87-3.77 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.88-2.77 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.97-1.84 (m, 2 H), 1.56-1.48 (m, 3 H), 1.31-1.19 (m, 3 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.33-0.29 (m, 2 H), OH ve NH görünür değil. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 785.

12.63 dakikada kiral analiz (Metot 23).

Başlık bileşiği (Örnek 48, tekli diastereoizomer 2), beyaz bir katı (11 mg, % 8) olarak 25  
elde edildi.

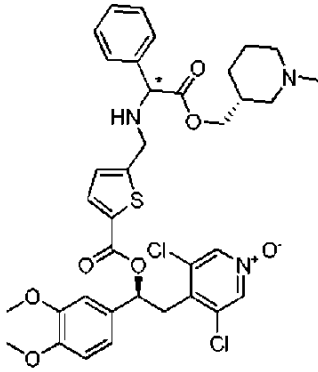


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.90 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 6.76-6.73 (m, 1 H), 6.14 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 3.82-3.80 (m, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.78-2.71 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.92-1.76 (m, 2 H), 1.55-1.46 (m, 3 H), 1.28-1.16 (m, 3 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.33-0.28 (m, 2 H), OH görünür değil. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 785.

14.54 dakikada kiral analiz (Metot 23).

### Örnek 49 ve Örnek 50

10 **[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomerleri (diastereoizomerler 1 ve 2)**



15 Kiral hazırlayıcı SFC ile Örnek 14'ün diastereoizomerlerinin karışımının saflaştırılması tekli diastereoizomerler verdi.

Başlık bileşiği (Örnek 49, tekli diastereoizomer 1), beyaz bir katı (18 mg, % 4) olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 6.7, 11.5 Hz, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.94-2.93 (m, 1 H), 2.62-2.56 (m, 1 H), 2.48 (dd, J = 1.4, 10.2 Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.86-1.75 (m, 2 H), 1.62-1.42 (m, 4 H), 0.92-0.83 (m, 1 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.56 dakikada 728.

3.68 dakikada kiral analiz (Metot 13).

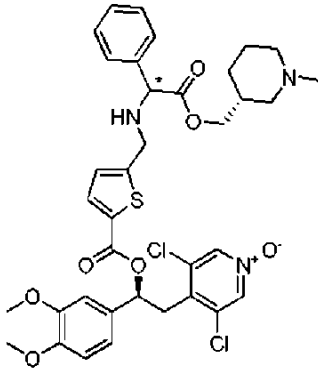
25 Başlık bileşiği (Örnek 50, Tekli diastereoizomer 2), açık kahverengi bir katı (20 mg, %

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.90 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 6.76-6.73 (m, 1 H), 6.14 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 3.82-3.80 (m, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.78-2.71 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.92-1.76 (m, 2 H), 1.55-1.46 (m, 3 H), 1.28-1.16 (m, 3 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.33-0.28 (m, 2 H), OH görünür değil. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 2.71 dakikada 785.

14.54 dakikada kiral analiz (Metot 23).

### Örnek 49 ve Örnek 50

10 **[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3R)-1-metil-3-piperidil]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomerleri (diastereoizomerler 1 ve 2)**



15 Kiral hazırlayıcı SFC ile Örnek 14'ün diastereoizomerlerinin karışımının saflaştırılması tekli diastereoizomerler verdi.

Başlık bileşiği (Örnek 49, tekli diastereoizomer 1), beyaz bir katı (18 mg, % 4) olarak elde edildi. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 6.7, 11.5 Hz, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.94-2.93 (m, 1 H), 2.62-2.56 (m, 1 H), 2.48 (dd, J = 1.4, 10.2 Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.86-1.75 (m, 2 H), 1.62-1.42 (m, 4 H), 0.92-0.83 (m, 1 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.56 dakikada 728.

3.68 dakikada kiral analiz (Metot 13).

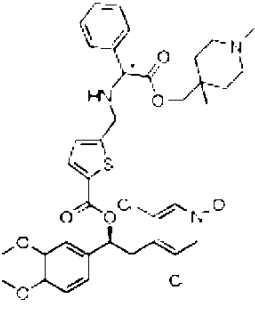
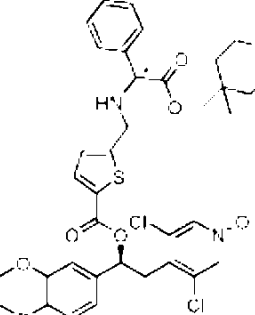
25 Başlık bileşiği (Örnek 50, Tekli diastereoizomer 2), açık kahverengi bir katı (20 mg, %

5) olarak elde edildi.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.96-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.07-3.85 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.95-2.88 (m, 1 H), 2.59-2.47 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.82-1.74 (m, 2 H), 1.60-1.42 (m, 4 H), 0.92-0.83 (m, 1 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.55 dakikada 728.

4.72 dakikada kiral analiz (Metot 13).

Aşağıdaki tabloda verilen bileşikler, Örnek 49 ve 50'de tarif edilen prosedüre göre kiral hazırlayıcı SFC ya da kiral hazırlayıcı HPLC yoluyla tekli diastereoizomerler olarak elde edildi.

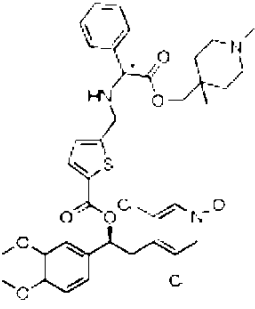
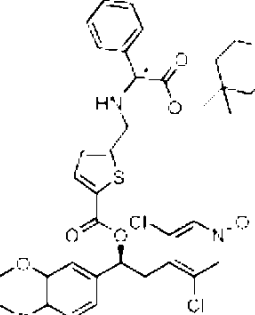
Yapı	Referans	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri (1)</p> 	Örnek 51 (diastereoizomer 1)	Örnek 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.6, 9.8 Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 3.99-3.85 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.8, 14.8 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1 H), 2.24-2.18 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.16-2.09 (m, 2 H), 1.50-1.35 (m, 2 H), 1.32-1.18 (m, 2 H), 0.81 (s, 3 H). Not: NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 742, 2.61 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 2.65 dakikada.
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	Örnek 52 (diastereoizomer 2)	Örnek 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.6, 9.8 Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 3.99-3.85 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.8, 14.8 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1 H), 2.24-2.18 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.16-2.09 (m, 2 H), 1.50-1.35 (m, 2 H), 1.32-1.18 (m, 2 H), 0.81 (s, 3 H). Not: NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 742, 2.61 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.37 dakikada.

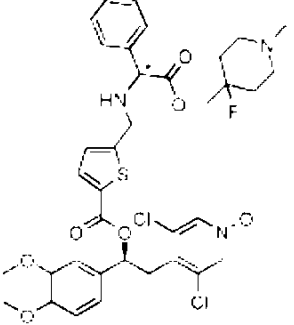
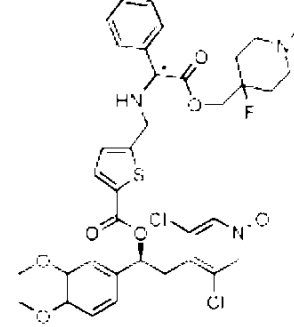
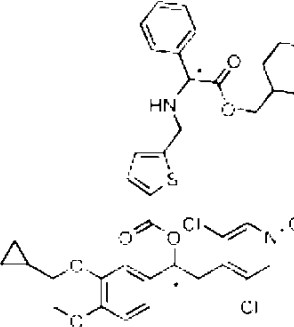
5) olarak elde edildi.

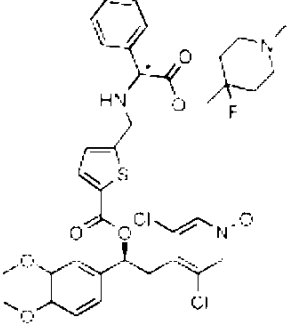
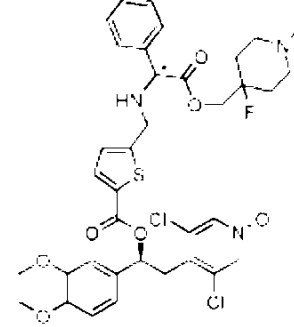
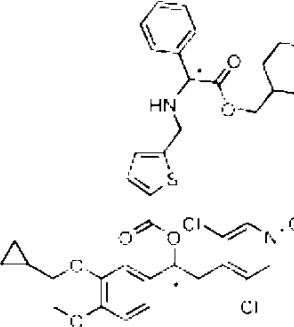
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.96-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.07-3.85 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.95-2.88 (m, 1 H), 2.59-2.47 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.82-1.74 (m, 2 H), 1.60-1.42 (m, 4 H), 0.92-0.83 (m, 1 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.55 dakikada 728.

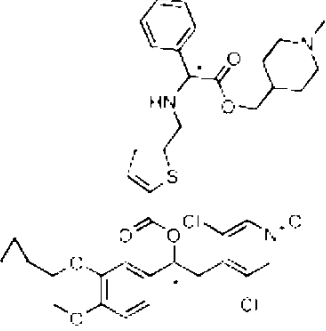
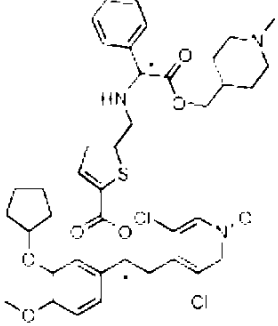
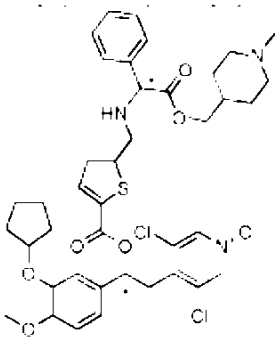
4.72 dakikada kiral analiz (Metot 13).

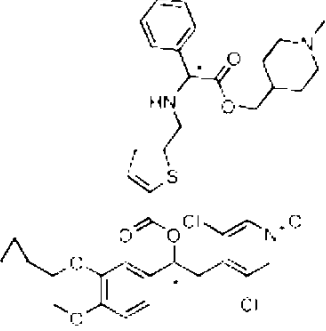
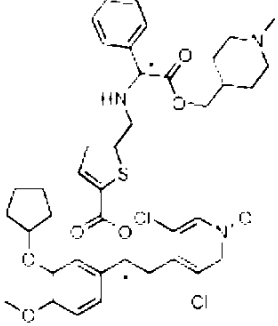
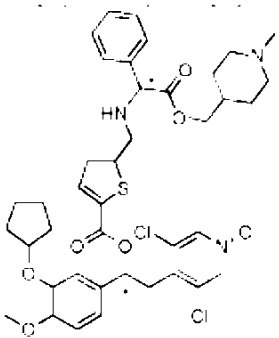
Aşağıdaki tabloda verilen bileşikler, Örnek 49 ve 50'de tarif edilen prosedüre göre kiral hazırlayıcı SFC ya da kiral hazırlayıcı HPLC yoluyla tekli diastereoizomerler olarak elde edildi.

Yapı	Referans	Prekürsör	Analitik Veriler
<p>[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat tekli diastereoizomeri (1)</p> 	Örnek 51 (diastereoizomer 1)	Örnek 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.6, 9.8 Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 3.99-3.85 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.8, 14.8 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1 H), 2.24-2.18 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.16-2.09 (m, 2 H), 1.50-1.35 (m, 2 H), 1.32-1.18 (m, 2 H), 0.81 (s, 3 H). Not: NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 742, 2.61 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 2.65 dakikada.
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5-[[[2-[(1,4-dimetil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	Örnek 52 (diastereoizomer 2)	Örnek 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.6, 9.8 Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 3.99-3.85 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.8, 14.8 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1 H), 2.24-2.18 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.16-2.09 (m, 2 H), 1.50-1.35 (m, 2 H), 1.32-1.18 (m, 2 H), 0.81 (s, 3 H). Not: NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH <sup>+</sup> ] = 742, 2.61 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.37 dakikada.

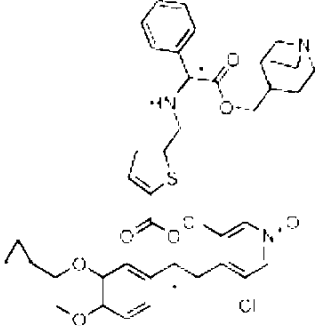
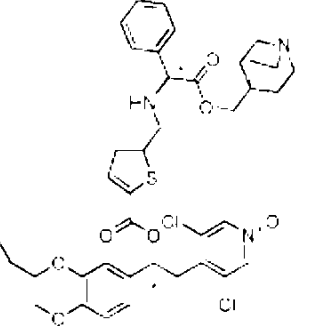
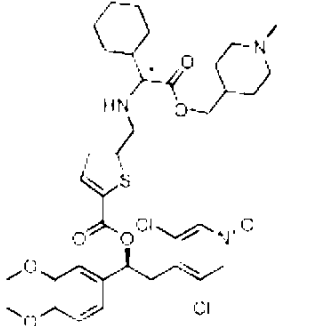
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1-1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 53</p>	<p>Örnek 3</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.17 (s, 2 H), 7.66 (d, <math>J = 4.1</math> Hz, 1 H), 7.39-7.34 (m, 5 H), 7.04-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.16 (dd, <math>J = 4.3, 9.5</math> Hz, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.19-4.13 (m, 1 H), 4.12-4.06 (m, 1 H), 3.95 (d, <math>J = 14.6</math> Hz, 1 H), 3.89 (d, <math>J = 15.0</math> Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, <math>J = 9.5, 14.3</math> Hz, 1 H), 3.32 (dd, <math>J = 4.4, 14.2</math> Hz, 1 H), 2.55-2.47 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.15-2.07 (m, 3 H), 1.78-1.49 (m, 4 H). LCMS (Metot 2): <math>[\text{MH}^+] = 746</math>, 3.19 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 2.68 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-2-1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 54</p>	<p>Örnek 3</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.18 (s, 2 H), 7.66 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 5 H), 7.04-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.19-4.12 (m, 1 H), 4.12-4.06 (m, 1 H), 3.95 (d, <math>J = 15.8</math> Hz, 1 H), 3.88 (d, <math>J = 14.4</math> Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, <math>J = 9.6, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.32 (dd, <math>J = 4.5, 14.1</math> Hz, 1 H), 2.56-2.47 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.16-2.07 (m, 3 H), 1.73-1.49 (m, 4 H). LCMS (Metot 2): <math>[\text{MH}^+] = 746</math>, 3.18 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.35 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 55</p>	<p>Örnek 4</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.19 (s, 2 H), 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.12 (dd, <math>J = 4.7, 9.5</math> Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.95-3.81 (m, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, <math>J = 9.6, 13.9</math> Hz, 1 H), 3.30 (dd, <math>J = 4.5, 14.1</math> Hz, 1 H), 2.71 (d, <math>J = 11.1</math> Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.85-1.77 (m, 2 H), 1.52-1.43 (m, 3 H), 1.27-1.10 (m, 4 H), 0.60-0.54 (m, 2 H), 0.32-0.27 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): <math>[\text{MH}^+] = 768</math>, 2.86 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 2.61 dakikada.</p>

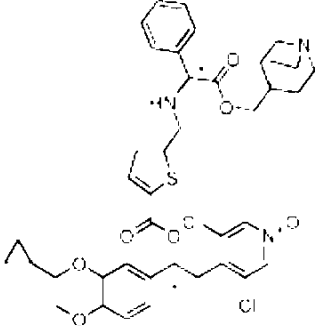
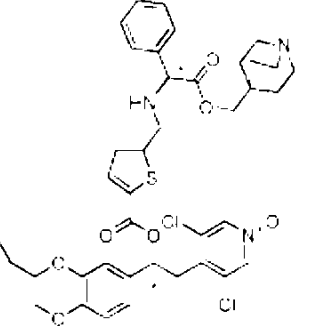
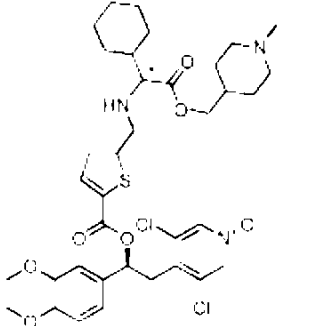
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-1)-1-metil-4-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 53</p>	<p>Örnek 3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 7.39-7.34 (m, 5 H), 7.04-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.16 (dd, J = 4.3, 9.5 Hz, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.19-4.13 (m, 1 H), 4.12-4.06 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.5, 14.3 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.4, 14.2 Hz, 1 H), 2.55-2.47 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.15-2.07 (m, 3 H), 1.78-1.49 (m, 4 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 746, 3.19 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 2.68 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(4-floro-2)-1-metil-4-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 54</p>	<p>Örnek 3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 5 H), 7.04-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.19-4.12 (m, 1 H), 4.12-4.06 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.56-2.47 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.16-2.07 (m, 3 H), 1.73-1.49 (m, 4 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 746, 3.18 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.35 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 55</p>	<p>Örnek 4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.12 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.95-3.81 (m, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.71 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.85-1.77 (m, 2 H), 1.52-1.43 (m, 3 H), 1.27-1.10 (m, 4 H), 0.60-0.54 (m, 2 H), 0.32-0.27 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 768, 2.86 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 2.61 dakikada.</p>

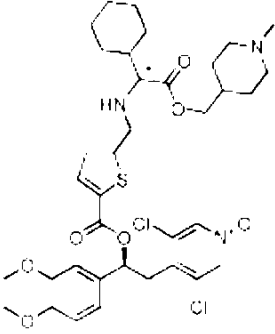
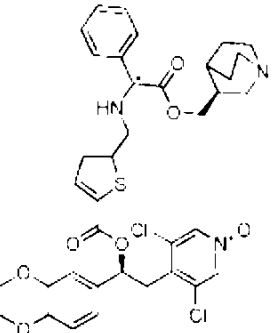
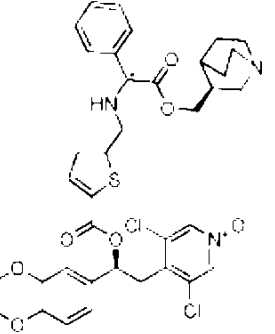
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-feniletil]amino]metil] karboksilat</p> 	<p>Örnek 56 Örnek 4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.38-7.35 (m, 4 H), 7.35-7.30 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H) H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.12 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.96-3.81 (m, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.70 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.51-1.43 (m, 3 H), 1.27-1.09 (m, 4 H), 0.60-0.54 (m, 2 H), 0.33-0.27 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 768, 2.87 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.17 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-feniletil]amino]metil] karboksilat</p> 	<p>Örnek 57 Örnek 6</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.35 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 2.0, 5.8 Hz, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H) H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.95-3.90 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.86-1.68 (m, 9 H), 1.64-1.59 (m, 2 H), 1.54-1.45 (m, 3 H), 1.24-1.13 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 782, 2.79 dakikada. Kiral analiz (Metot 20), 15.57 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-feniletil]amino]metil] karboksilat</p> 	<p>Örnek 58 Örnek 6</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.33 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 2.0, 6.1 Hz, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H) H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.95-3.90 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.91-1.69 (m, 9 H), 1.67-1.59 (m, 2 H), 1.53-1.46 (m, 3 H), 1.24-1.12 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 782, 2.8 dakikada. Kiral analiz (Metot 20), 20.22 dakikada.</p>

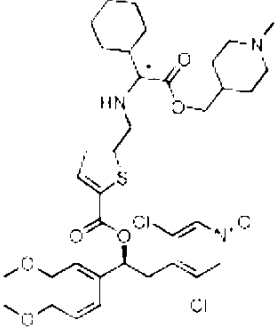
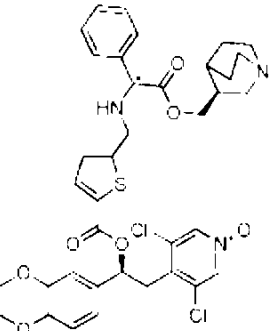
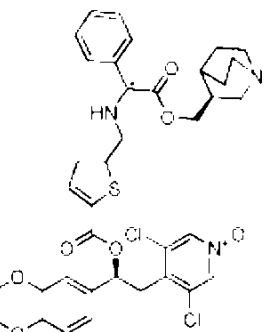
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-feniletil]amino]metil] karboksilat</p> 	<p>Örnek 56 Örnek 4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.38-7.35 (m, 4 H), 7.35-7.30 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H) H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.12 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.96-3.81 (m, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.70 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.51-1.43 (m, 3 H), 1.27-1.09 (m, 4 H), 0.60-0.54 (m, 2 H), 0.33-0.27 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 768, 2.87 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.17 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-feniletil]amino]metil] karboksilat</p> 	<p>Örnek 57 Örnek 6</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.35 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 2.0, 5.8 Hz, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H) H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.95-3.90 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.86-1.68 (m, 9 H), 1.64-1.59 (m, 2 H), 1.54-1.45 (m, 3 H), 1.24-1.13 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 782, 2.79 dakikada. Kiral analiz (Metot 20), 15.57 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [1-[3-(siklopentoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-feniletil]amino]metil] karboksilat</p> 	<p>Örnek 58 Örnek 6</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.33 (m, 5 H), 7.00 (dd, J = 2.0, 6.1 Hz, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H) H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.95-3.90 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.91-1.69 (m, 9 H), 1.67-1.59 (m, 2 H), 1.53-1.46 (m, 3 H), 1.24-1.12 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 782, 2.8 dakikada. Kiral analiz (Metot 20), 20.22 dakikada.</p>

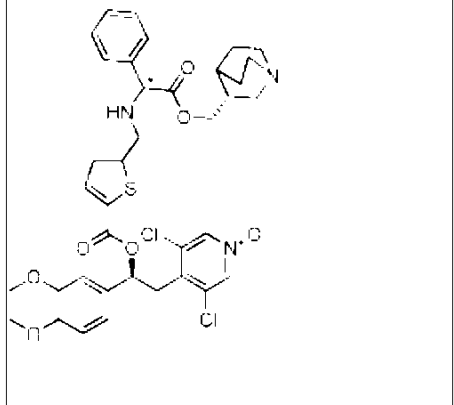
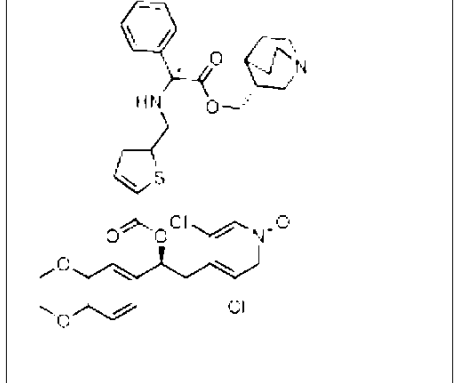
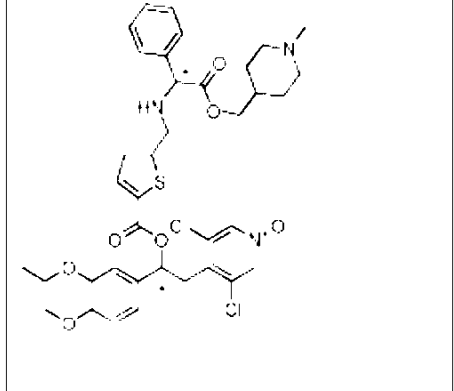


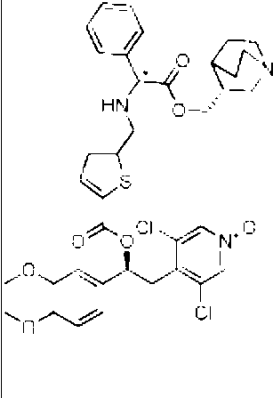
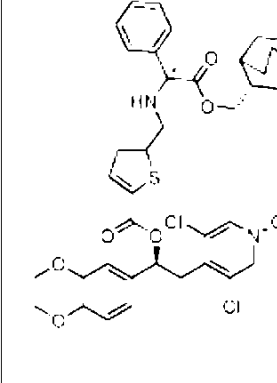
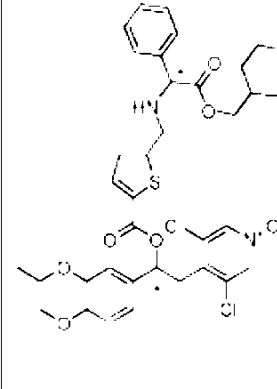
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 59 Örnek 8</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.37 (m, 4 H), 7.37-7.30 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2 H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3 H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.9, 29.9 Hz, 2 H), 3.63 (dd, J = 9.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.4, 14.1 Hz, 1 H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 6 H), 1.27-1.15 (m, 8 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.34-0.28 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 780, 2.85 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.80 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]aminolmetil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 60 Örnek 8</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 5.6 Hz, 4 H), 7.37-7.30 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.98-3.87 (m, 2 H), 3.84-3.82 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.73 (dd, J = 10.9, 27.2 Hz, 2 H), 3.63 (dd, J = 9.7, 14.2 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 6 H), 1.29-1.16 (m, 8 H), 0.62-0.55 (m, 2 H), 0.34-0.29 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 780, 2.85 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 4.04 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 61 Örnek 9</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): Δ 8.54 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.01-6.95 (m, 4 H), 6.12 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 4.7, 15.5 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.73-3.66 (m, 1 H), 3.56 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.33-3.27 (m, 1 H), 2.98 (dd, J = 6.6, 11.1 Hz, 1 H), 2.81 (dd, J = 5.3, 11.1 Hz, 1 H), 2.71 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.82-1.73 (m, 3 H), 1.69-1.62 (m, 2 H), 1.60-1.43 (m, 6 H), 1.23-0.99 (m, 7 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 734, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 2.47 dakikada.</p>

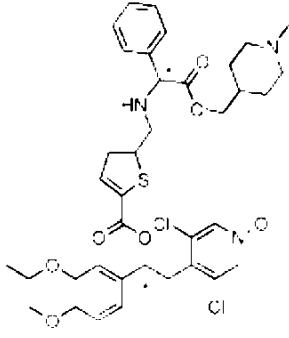
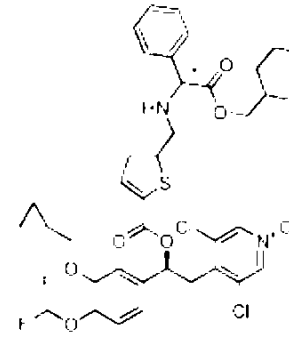
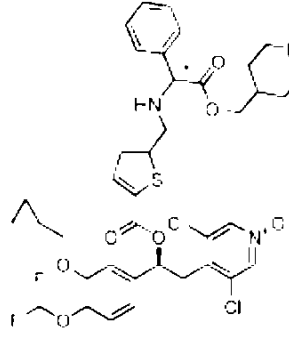
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 59 Örnek 8</p> <p>(diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 8</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.37 (m, 4 H), 7.37-7.30 (m, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2 H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3 H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.9, 29.9 Hz, 2 H), 3.63 (dd, J = 9.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.4, 14.1 Hz, 1 H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 6 H), 1.27-1.15 (m, 8 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.34-0.28 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 780, 2.85 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.80 dakikada.</p>
<p>Epimerik karışımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [1-[3-(siklopropilmetoksi)-4-metoksi-fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]aminolmetil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 60 Örnek 8</p> <p>(diastereoizomer 2)</p>	<p>Örnek 8</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 5.6 Hz, 4 H), 7.37-7.30 (m, 1 H), 7.03-6.98 (m, 2 H), 6.95-6.91 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.98-3.87 (m, 2 H), 3.84-3.82 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.73 (dd, J = 10.9, 27.2 Hz, 2 H), 3.63 (dd, J = 9.7, 14.2 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 6 H), 1.29-1.16 (m, 8 H), 0.62-0.55 (m, 2 H), 0.34-0.29 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 780, 2.85 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 4.04 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 61 Örnek 9</p> <p>(diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 9</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): Δ 8.54 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.01-6.95 (m, 4 H), 6.12 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 4.7, 15.5 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.73-3.66 (m, 1 H), 3.56 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.33-3.27 (m, 1 H), 2.98 (dd, J = 6.6, 11.1 Hz, 1 H), 2.81 (dd, J = 5.3, 11.1 Hz, 1 H), 2.71 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.82-1.73 (m, 3 H), 1.69-1.62 (m, 2 H), 1.60-1.43 (m, 6 H), 1.23-0.99 (m, 7 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 734, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 2.47 dakikada.</p>

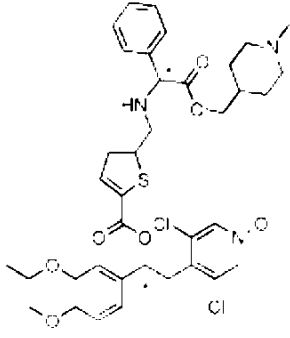
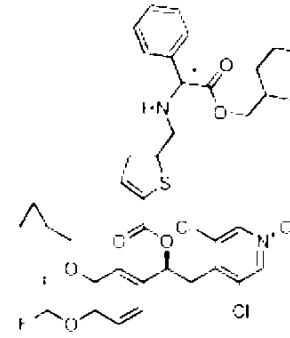
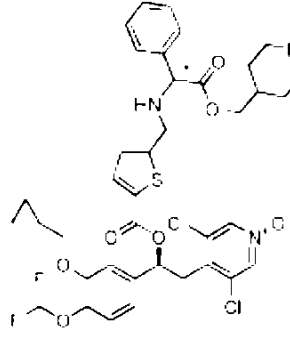
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino)metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 62</p>	<p>Örnek 9</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, DMSO): <math>\Delta</math> 8.53 (s, 2 H) H), 7.66 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.99-6.97 (m, 3 H), 6.13 (dd, <math>J = 4.2, 9.7</math> Hz, 1 H), 4.00 (d, <math>J = 15.4</math> Hz, 1 H), 3.90 (d, <math>J = 6.3</math> Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73-3.66 (m, 1 H), 3.58 (dd, <math>J = 9.7, 14.0</math> Hz, 1 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 3.01-2.93 (m, 1 H), 2.83-2.80 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.85-1.75 (m, 3 H), 1.73-1.63 (m, 2 H), 1.54-1.43 (m, 6 H), 1.21-0.94 (m, 7 H). LCMS (Metot 3): <math>[\text{MH}^+] = 734</math>, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.28 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 63</p>	<p>Örnek 10</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.16 (s, 2 H), 7.67 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.16 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.13-4.00 (m, 2 H), 3.97-3.87 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.65 (dd, <math>J = 9.5, 14.0</math> Hz, 1 H), 3.32 (dd, <math>J = 4.7, 14.0</math> Hz, 1 H), 2.85-2.78 (m, 1 H), 2.71-2.62 (m, 4 H), 2.28-2.17 (m, 1 H), 1.91-1.84 (m, 1 H), 1.54-1.49 (m, 2 H), 1.41-1.39 (m, 1 H), 1.29-1.24 (m, 2 H) H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): <math>[\text{MH}^+] = 740</math>, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 9.36 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 64</p>	<p>Örnek 10</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H) H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.11-4.07 (m, 2 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, <math>J = 9.6, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.34 (dd, <math>J = 4.5, 14.1</math> Hz, 1 H), 2.90-2.67 (m, 6 H), 1.92-1.86 (m, 2 H), 1.62-1.52 (m, 3 H), 1.45-1.39 (m, 1 H), 1.34-1.29 (m, 1 H). LCMS (Metot 3): <math>[\text{MH}^+] = 740</math>, 2.69 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 10.77 dakikada.</p>

<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-sikloheksil-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 62</p>	<p>Örnek 9</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, DMSO): <math>\Delta</math> 8.53 (s, 2 H) H), 7.66 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.99-6.97 (m, 3 H), 6.13 (dd, <math>J = 4.2, 9.7</math> Hz, 1 H), 4.00 (d, <math>J = 15.4</math> Hz, 1 H), 3.90 (d, <math>J = 6.3</math> Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73-3.66 (m, 1 H), 3.58 (dd, <math>J = 9.7, 14.0</math> Hz, 1 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 3.01-2.93 (m, 1 H), 2.83-2.80 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.85-1.75 (m, 3 H), 1.73-1.63 (m, 2 H), 1.54-1.43 (m, 6 H), 1.21-0.94 (m, 7 H). LCMS (Metot 3): <math>[\text{MH}^+] = 734</math>, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.28 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 63</p>	<p>Örnek 10</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.16 (s, 2 H), 7.67 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.16 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.13-4.00 (m, 2 H), 3.97-3.87 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.65 (dd, <math>J = 9.5, 14.0</math> Hz, 1 H), 3.32 (dd, <math>J = 4.7, 14.0</math> Hz, 1 H), 2.85-2.78 (m, 1 H), 2.71-2.62 (m, 4 H), 2.28-2.17 (m, 1 H), 1.91-1.84 (m, 1 H), 1.54-1.49 (m, 2 H), 1.41-1.39 (m, 1 H), 1.29-1.24 (m, 2 H) H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): <math>[\text{MH}^+] = 740</math>, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 9.36 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3S)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 64</p>	<p>Örnek 10</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H) H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.11-4.07 (m, 2 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, <math>J = 9.6, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.34 (dd, <math>J = 4.5, 14.1</math> Hz, 1 H), 2.90-2.67 (m, 6 H), 1.92-1.86 (m, 2 H), 1.62-1.52 (m, 3 H), 1.45-1.39 (m, 1 H), 1.34-1.29 (m, 1 H). LCMS (Metot 3): <math>[\text{MH}^+] = 740</math>, 2.69 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 10.77 dakikada.</p>

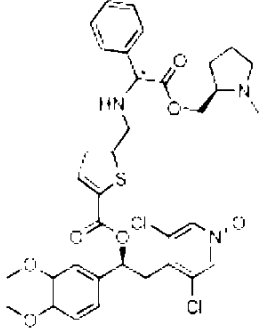
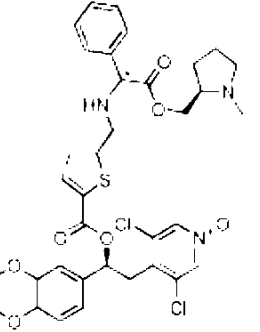
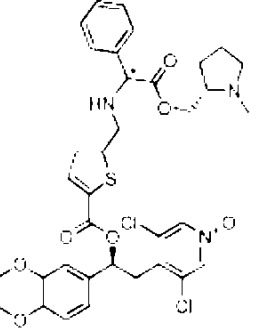
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 65 (diastereoizomer 11)</p>	<p>Örnek 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.11-4.08 (m, 2 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.84 (dd, J = 9.9, 13.6 Hz, 2 H), 2.76-2.64 (m, 4 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 1.90-1.81 (m, 1 H), 1.61-1.50 (m, 3 H), 1.44-1.25 (m, 2 H). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 740, 3.22 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 6.31 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 66 (diastereoizomer 11)</p>	<p>Örnek 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 5 H), 7.09-7.01 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.15-4.04 (m, 2 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.89-2.65 (m, 5 H), 2.31-2.23 (m, 1 H), 1.90 (dd, J = 8.4, 20.4 Hz, 1 H), 1.61-1.44 (m, 3 H), 1.34-1.26 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 740, 3.22 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 7.51 dakikada.</p>
<p>Epimerik karşımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 67 (diastereoizomer 12)</p>	<p>Örnek 12</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.29 (m, 5 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.10-3.95 (m, 2 H), 3.97-3.85 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.77 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.92-1.83 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 3 H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.29-1.08 (m, 2 H) H). NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 742, 3.38 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.71 dakikada.</p>

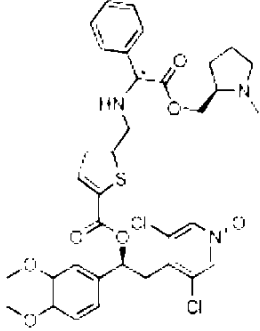
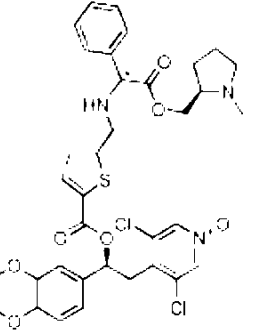
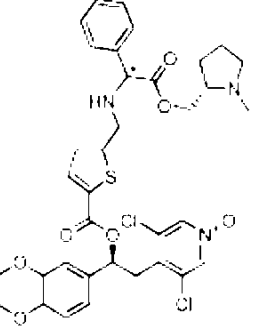
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 65 (diastereoizomer 11)</p>	<p>Örnek 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.11-4.08 (m, 2 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.84 (dd, J = 9.9, 13.6 Hz, 2 H), 2.76-2.64 (m, 4 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 1.90-1.81 (m, 1 H), 1.61-1.50 (m, 3 H), 1.44-1.25 (m, 2 H). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 740, 3.22 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 6.31 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-okso-1-fenil-2-[(3R)-kuinüklidin-3-il]metoksi]etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 66 (diastereoizomer 11)</p>	<p>Örnek 11</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 5 H), 7.09-7.01 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.15-4.04 (m, 2 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.89-2.65 (m, 5 H), 2.31-2.23 (m, 1 H), 1.90 (dd, J = 8.4, 20.4 Hz, 1 H), 1.61-1.44 (m, 3 H), 1.34-1.26 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 740, 3.22 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 7.51 dakikada.</p>
<p>Epimerik karşımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 67 (diastereoizomer 12)</p>	<p>Örnek 12</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.15 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.29 (m, 5 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.10-3.95 (m, 2 H), 3.97-3.85 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.77 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.92-1.83 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 3 H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.29-1.08 (m, 2 H). NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 742, 3.38 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.71 dakikada.</p>

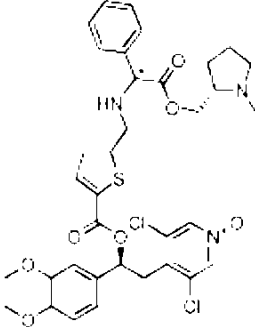
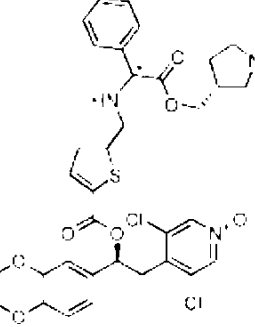
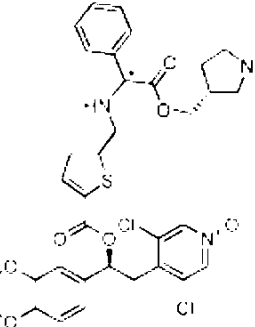
<p>Epimerik karşımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 68 (diastereoizomer 12)</p>	<p>Örnek 12</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.14 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 6.93-6.89 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.09-3.95 (m, 2 H), 3.93-3.88 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.62 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.80 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.06-1.96 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 742, 3.38 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.43 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)- 1-[3-(siklopropilmetoksi)-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 69 (diastereoizomer 11)</p>	<p>Örnek 13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.33 (m, 5 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 7.07 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.01-3.88 (m, 6 H), 3.64 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.88 (br s, 1 H), 2.76-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.55-1.46 (m, 3 H), 1.30-1.11 (m, 3 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 804, 2.99 dakikada. Kiral analiz (Metot 22), 9.65 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 1-[3-(siklopropilmetoksi)-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 70 (diastereoizomer 13)</p>	<p>Örnek 13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 7.07 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.88 (m, 6 H), 3.64 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.89 (br s, 1 H), 2.75-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.54-1.45 (m, 3 H), 1.30-1.11 (m, 3 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 804, 2.98 dakikada. Kiral analiz (Metot 22), 10 dakikada.</p>

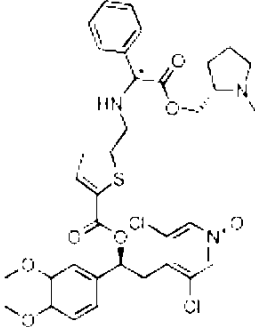
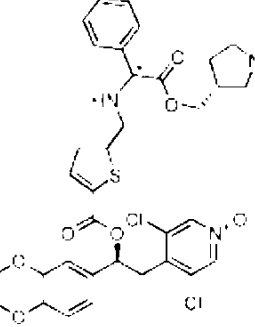
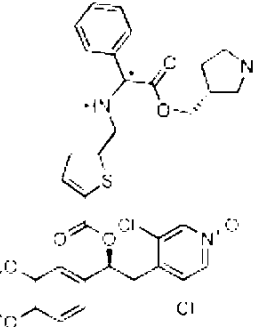
<p>Epimerik karşımın (2) tekli diastereoizomeri (2) [2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 68 (diastereoizomer 12)</p>	<p>Örnek 12</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.14 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 6.93-6.89 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.09-3.95 (m, 2 H), 3.93-3.88 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.62 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.80 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.06-1.96 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 3 H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 742, 3.38 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.43 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)- 1-[3-(siklopropilmetoksi)-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 69 (diastereoizomer 11)</p>	<p>Örnek 13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.33 (m, 5 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 7.07 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.01-3.88 (m, 6 H), 3.64 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.88 (br s, 1 H), 2.76-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.55-1.46 (m, 3 H), 1.30-1.11 (m, 3 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 804, 2.99 dakikada. Kiral analiz (Metot 22), 9.65 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 1-[3-(siklopropilmetoksi)-(diflorometoksi)fenil]-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletıl]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 70 (diastereoizomer 13)</p>	<p>Örnek 13</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 7.07 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 6.78 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.88 (m, 6 H), 3.64 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.89 (br s, 1 H), 2.75-2.69 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.54-1.45 (m, 3 H), 1.30-1.11 (m, 3 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 804, 2.98 dakikada. Kiral analiz (Metot 22), 10 dakikada.</p>

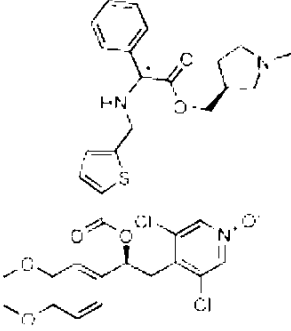
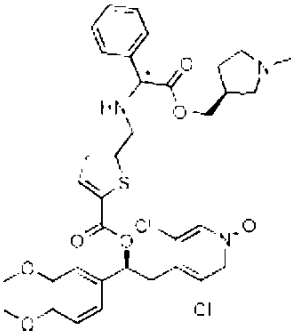
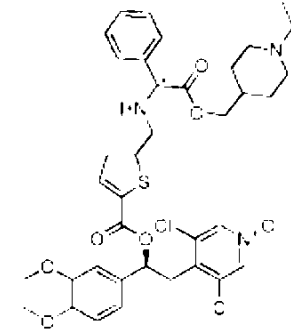


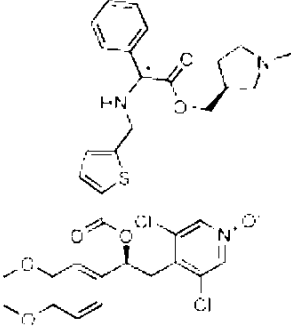
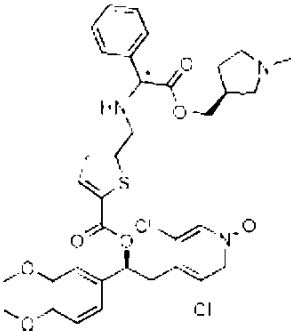
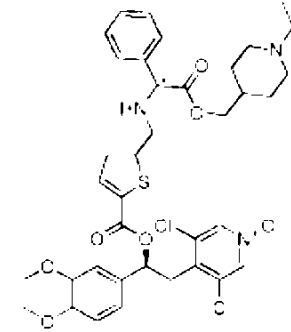
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 71 (diastereoizomer 15)</p>	<p>Örnek 15</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (dd, J = 4.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H) H), 6.19 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.12-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.93-2.87 (m, 1 H), 2.35 (dd, J = 6.6, 8.6 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.19-2.10 (m, 1 H), 1.84-1.75 (m, 1 H), 1.64-1.57 (m, 2 H) H), 1.48-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.72 dakikada. Kiral analiz (Metot 9), 4.04 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 72 (diastereoizomer 15)</p>	<p>Örnek 15</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.33 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.10-3.95 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.36 (ddd, J = 5.1, 8.6, 11.6 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.68 dakikada. Kiral analiz (Metot 9), 5.65 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 73 (diastereoizomer 16)</p>	<p>Örnek 16</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.96-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.11-4.00 (m, 2 H), 3.95 (dd, J = 15.2, 24.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.97-2.90 (m, 1 H), 2.43-2.34 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22-2.11 (m, 1 H), 1.85-1.74 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 2 H), 1.50-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 714, 3.67 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 2.18 dakikada.</p>

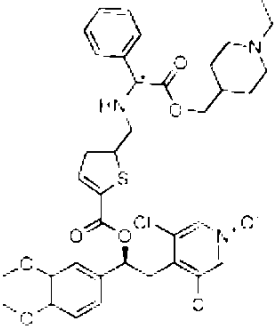
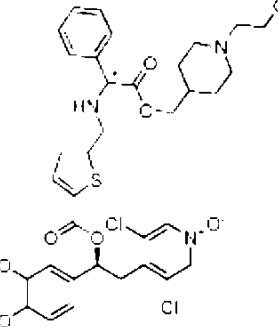
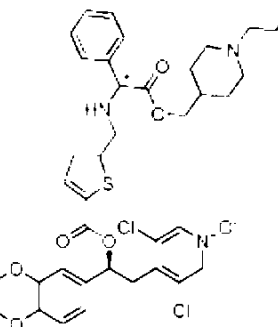
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 71 (diastereoizomer 15)</p>	<p>Örnek 15</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (dd, J = 4.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H) H), 6.19 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.12-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.93-2.87 (m, 1 H), 2.35 (dd, J = 6.6, 8.6 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.19-2.10 (m, 1 H), 1.84-1.75 (m, 1 H), 1.64-1.57 (m, 2 H) H), 1.48-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.72 dakikada. Kiral analiz (Metot 9), 4.04 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 72 (diastereoizomer 15)</p>	<p>Örnek 15</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.33 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.10-3.95 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.36 (ddd, J = 5.1, 8.6, 11.6 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.68 dakikada. Kiral analiz (Metot 9), 5.65 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 73 (diastereoizomer 16)</p>	<p>Örnek 16</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.96-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.11-4.00 (m, 2 H), 3.95 (dd, J = 15.2, 24.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.97-2.90 (m, 1 H), 2.43-2.34 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22-2.11 (m, 1 H), 1.85-1.74 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 2 H), 1.50-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 714, 3.67 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 2.18 dakikada.</p>

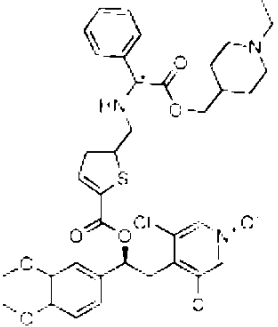
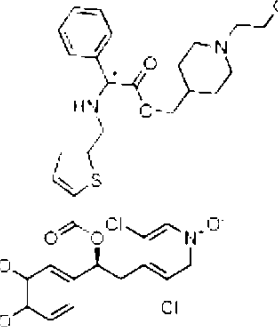
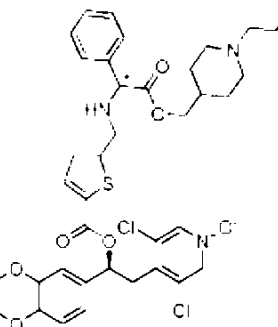
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 74 (diastereoizomer 16)</p>	<p>Örnek 16</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.33 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.12-4.02 (m, 2 H), 3.95 (dd, J = 15.6, 27.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.94-2.87 (m, 1 H), 2.40-2.28 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20-2.09 (m, 1 H), 1.86-1.76 (m, 1 H), 1.65-1.55 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.6 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.08 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 75 (diastereoizomer 17)</p>	<p>Örnek 17</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.02-3.98 (m, 2 H), 3.97-3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.45-2.33 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.14-2.10 (m, 1 H), 1.86-1.79 (m, 1 H), 1.42-1.29 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.52 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.57 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 76 (diastereoizomer 17)</p>	<p>Örnek 17</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 10.0 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.06-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.48-2.38 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22-2.14 (m, 1 H), 1.88-1.78 (m, 1 H), 1.43-1.34 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.53 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.54 dakikada.</p>

<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 74 (diastereoizomer 16)</p>	<p>Örnek 16</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.33 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.12-4.02 (m, 2 H), 3.95 (dd, J = 15.6, 27.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.94-2.87 (m, 1 H), 2.40-2.28 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20-2.09 (m, 1 H), 1.86-1.76 (m, 1 H), 1.65-1.55 (m, 2 H), 1.49-1.40 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.6 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.08 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 75 (diastereoizomer 17)</p>	<p>Örnek 17</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.02-3.98 (m, 2 H), 3.97-3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.45-2.33 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.14-2.10 (m, 1 H), 1.86-1.79 (m, 1 H), 1.42-1.29 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.52 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.57 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 76 (diastereoizomer 17)</p>	<p>Örnek 17</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 10.0 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.06-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.48-2.38 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22-2.14 (m, 1 H), 1.88-1.78 (m, 1 H), 1.43-1.34 (m, 1 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.53 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.54 dakikada.</p>

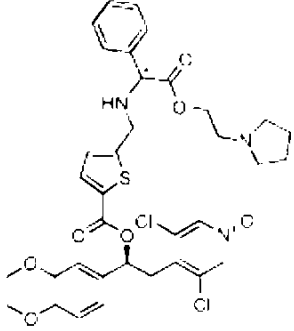
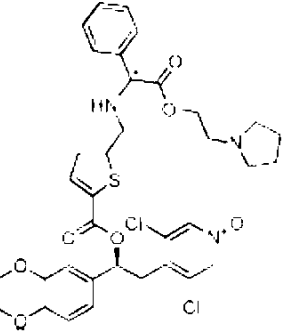
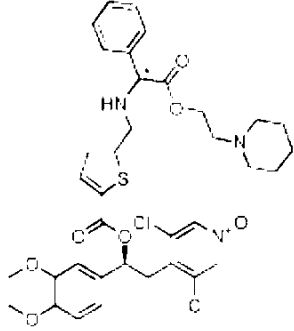
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 77 (diastereoizomer 18)</p>	<p>Örnek 18</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.08-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.74-2.35 (m, 5 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21-2.13 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 1 H), 1.43-1.34 (m, 1H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 2.64 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 78 (diastereoizomer 18)</p>	<p>Örnek 18</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.33 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.03-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.73-2.35 (m, 5 H), 2.23 (s, 3 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 1.89-1.79 (m, 1 H), 1.43-1.34 (m, 1 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.71 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.73 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 79 (diastereoizomer 19)</p>	<p>Örnek 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.96-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.99-3.89 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.87-2.80 (m, 3 H), 2.29 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.56-1.51 (m, 3 H), 1.19-1.11 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 7.16 dakikada.</p>

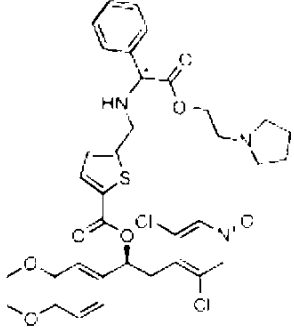
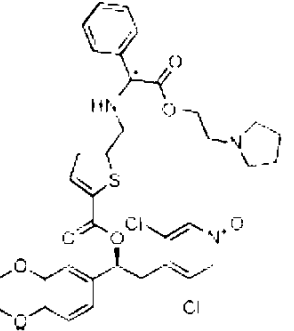
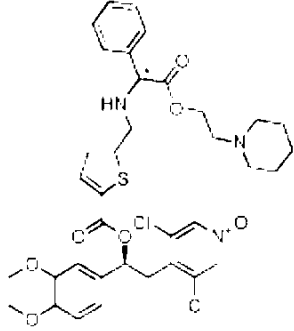
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 77 (diastereoizomer 18)</p>	<p>Örnek 18</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.08-3.90 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.74-2.35 (m, 5 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21-2.13 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 1 H), 1.43-1.34 (m, 1H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 2.64 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 78 (diastereoizomer 18)</p>	<p>Örnek 18</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.33 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.03-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.73-2.35 (m, 5 H), 2.23 (s, 3 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 1.89-1.79 (m, 1 H), 1.43-1.34 (m, 1 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.71 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.73 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(1-etil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 79 (diastereoizomer 19)</p>	<p>Örnek 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.96-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.99-3.89 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.87-2.80 (m, 3 H), 2.29 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.56-1.51 (m, 3 H), 1.19-1.11 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.7 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 7.16 dakikada.</p>

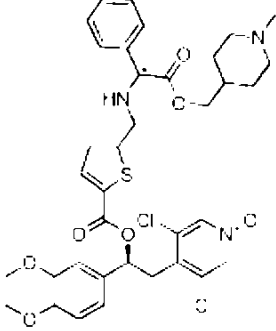
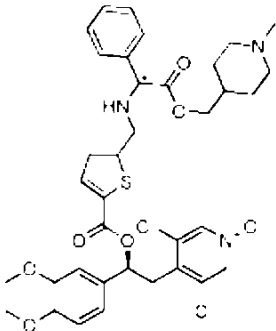
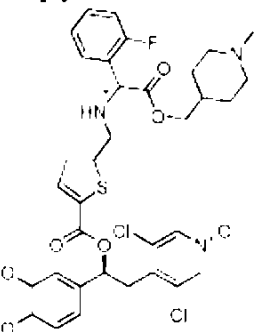
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-2-4-piperidil)metoksi]-2-feniletil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 80 (diastereoizomer 19)</p>	<p>Örnek 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 4 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H) H), 6.96-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.16, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.78 (m, 3 H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.85-1.75 (m, 2 H), 1.57-1.51 (m, 3 H), 1.21-1.11 (m, 2 H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.71 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 8.45 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(2-metoksietil)-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 81 (diastereoizomer 20)</p>	<p>Örnek 20</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.35 (dd, J = 5.2, 14.7 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.91-2.79 (m, 3 H), 2.44 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.94-1.85 (m, 2 H), 1.54-1.48 (m, 3 H), 1.21-1.10 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 772, 2.73 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 6.75 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(2-metoksietil)-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 82 (diastereoizomer 20)</p>	<p>Örnek 20</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.34 (dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.88-2.82 (m, 3 H), 2.44 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 1.95-1.84 (m, 2 H), 1.54-1.47 (m, 3 H), 1.20-1.08 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 772, 2.73 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 8.35 dakikada.</p>

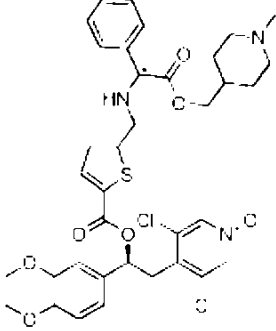
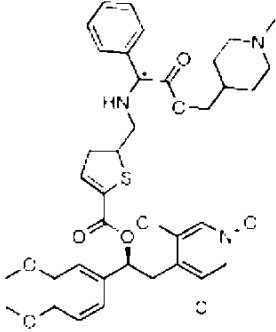
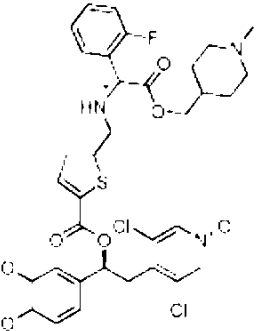
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-etil-2-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 80 (diastereoizomer 19)</p>	<p>Örnek 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 4 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H) H), 6.96-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.16, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.78 (m, 3 H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.85-1.75 (m, 2 H), 1.57-1.51 (m, 3 H), 1.21-1.11 (m, 2 H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.71 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 8.45 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(2-metoksietil)-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 81 (diastereoizomer 20)</p>	<p>Örnek 20</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.38-7.34 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.35 (dd, J = 5.2, 14.7 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.91-2.79 (m, 3 H), 2.44 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.94-1.85 (m, 2 H), 1.54-1.48 (m, 3 H), 1.21-1.10 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 772, 2.73 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 6.75 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(2-metoksietil)-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 82 (diastereoizomer 20)</p>	<p>Örnek 20</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.34 (dd, J = 5.0, 14.5 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.88-2.82 (m, 3 H), 2.44 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 1.95-1.84 (m, 2 H), 1.54-1.47 (m, 3 H), 1.20-1.08 (m, 2 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 772, 2.73 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 8.35 dakikada.</p>

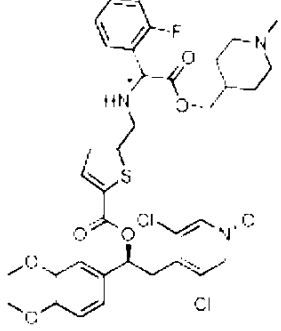
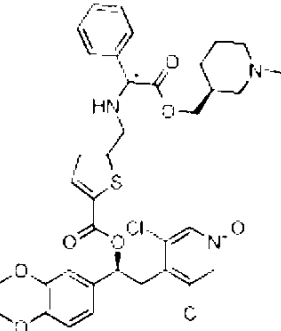
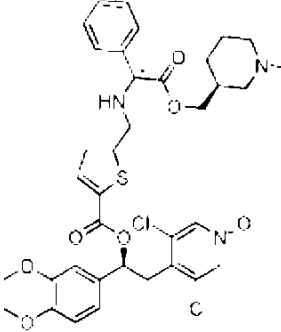


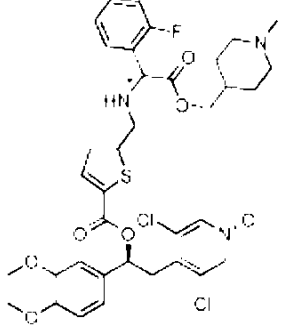
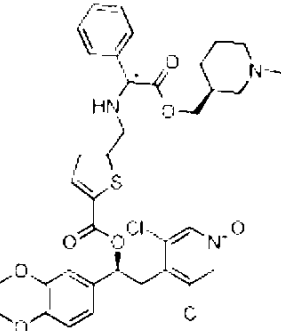
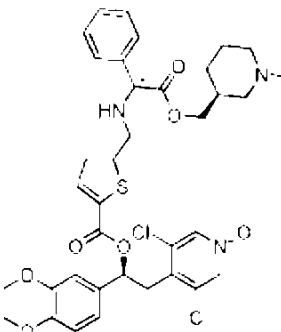
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-1-phenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 83 (diastereoizomer 21)</p>	<p>Örnek 21</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.20 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.23-4.17 (m, 2 H), 4.01-3.89 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.64 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 2 H), 2.45-2.40 (m, 4 H), 1.70-1.65 (m, 4 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 2.50 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-2-phenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 84 (diastereoizomer 21)</p>	<p>Örnek 21</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.24-4.15 (m, 2 H), 4.02-3.89 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.63 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 2 H), 2.45-2.40 (m, 4 H), 1.70-1.65 (m, 4 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.34 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-2-phenil-2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 85 (diastereoizomer 22) Karşılık gelen diastereoizomer 1, Kiral analiz (Metot 14), 3.19 dakikada. İzole edilmedi</p>	<p>Örnek 22</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.19 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 4.03-3.91 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.48 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 2.35-2.25 (m, 4 H), 1.51-1.36 (m, 6 H). NH gözlenmedi LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.67 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.84 dakikada.</p>

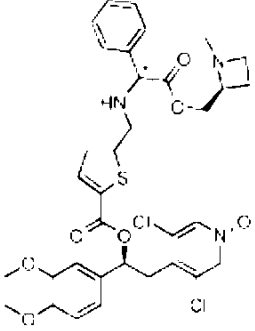
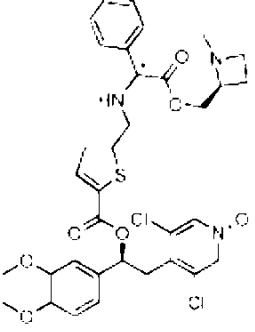
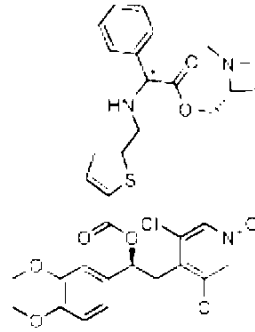
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 83 (diastereoizomer 21)</p>	<p>Örnek 21</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.20 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.23-4.17 (m, 2 H), 4.01-3.89 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.64 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 2 H), 2.45-2.40 (m, 4 H), 1.70-1.65 (m, 4 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 2.50 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 84 (diastereoizomer 21)</p>	<p>Örnek 21</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.24-4.15 (m, 2 H), 4.02-3.89 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.63 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 2 H), 2.45-2.40 (m, 4 H), 1.70-1.65 (m, 4 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 714, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.34 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-okso-1-fenil-2-[2-(1-piperidil)etoksi]etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 85 (diastereoizomer 22) Karşılık gelen diastereoizomer 1, Kiral analiz (Metot 14), 3.19 dakikada. İzole edilmedi</p>	<p>Örnek 22</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.19 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 4.03-3.91 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.48 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 2.35-2.25 (m, 4 H), 1.51-1.36 (m, 6 H). NH gözlenmedi LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.67 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.84 dakikada.</p>

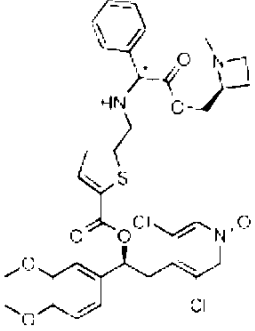
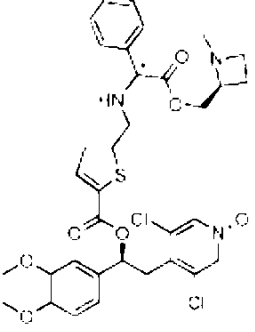
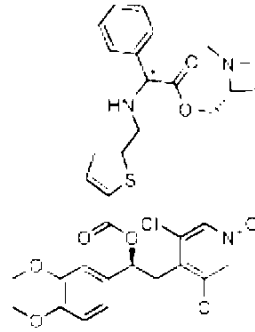
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-1)metil-4-piperidil)metoksi]-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 86 (diastereoizomer 23)</p>	<p>Örnek 23</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.35 (m, 5 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.98-3.91 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.81 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.89-1.82 (m, 2 H), 1.53-1.52 (m, 3 H), 1.29-1.20 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.55 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 6.14 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-2)metil-4-piperidil)metoksi]-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 87 (diastereoizomer 23)</p>	<p>Örnek 23</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.36 (m, 5 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.99-3.92 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.92-1.87 (m, 2 H), 1.54-1.54 (m, 3 H), 1.35-1.20 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.57 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 7.21 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-1)florofenil]-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 88 (diastereoizomer 24)</p>	<p>Örnek 24</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.28 (m, 2 H), 7.15 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 3.99-3.93 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.83-2.75 (m, 2 H), 2.64-2.62 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.87-1.78 (m, 2 H), 1.57-1.50 (m, 2 H), 1.25-1.19 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 746, 2.65 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 9.19 dakikada.</p>

<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-1)metil-4-piperidil)metoksi]-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 86 (diastereoizomer 23)</p>	<p>Örnek 23</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.35 (m, 5 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.98-3.91 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.81 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.89-1.82 (m, 2 H), 1.53-1.52 (m, 3 H), 1.29-1.20 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.55 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 6.14 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-2)metil-4-piperidil)metoksi]-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 87 (diastereoizomer 23)</p>	<p>Örnek 23</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.36 (m, 5 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.99-3.92 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.92-1.87 (m, 2 H), 1.54-1.54 (m, 3 H), 1.35-1.20 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.57 dakikada. Kiral analiz (Metot 12), 7.21 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-1)florofenil]-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 88 (diastereoizomer 24)</p>	<p>Örnek 24</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.28 (m, 2 H), 7.15 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 3.99-3.93 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.83-2.75 (m, 2 H), 2.64-2.62 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.87-1.78 (m, 2 H), 1.57-1.50 (m, 2 H), 1.25-1.19 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 746, 2.65 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 9.19 dakikada.</p>

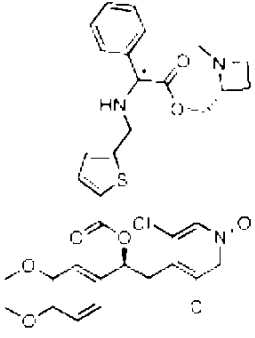
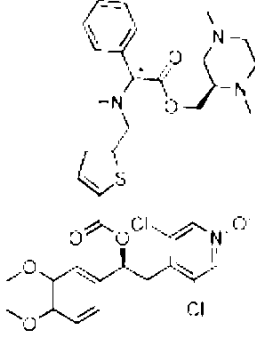
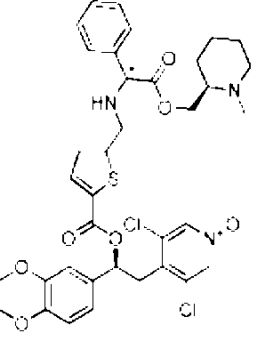
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-2) florofenil]-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 89 (diastereoizomer 24)</p>	<p>Örnek 24</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.16 (s, 2 H), 7.66 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.42 (ddd, <math>J = 7.5, 7.5, 1.9</math> Hz, 1 H), 7.39-7.31 (m, 1 H), 7.20 (ddd, <math>J = 3.7, 3.7, 7.5</math> Hz, 1 H), 7.16-7.09 (m, 1 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.97-3.90 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd, <math>J = 9.9, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.31 (dd, <math>J = 4.5, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.08-2.78 (m, 1 H), 2.82-2.74 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.91-1.86 (m, 2 H), 1.51-1.45 (m, 2 H), 1.27-1.15 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 2): <math>[\text{MH}^+] = 746</math>, 3.65 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 11.13 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 90 (diastereoizomer 26)</p>	<p>Örnek 26</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.42-7.37 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, <math>J = 4.5, 9.3</math> Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.07-3.98 (m, 1 H), 3.96-3.87 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, <math>J = 9.9, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.35 (dd, <math>J = 4.7, 14.0</math> Hz, 1 H), 2.86 (br s, 1 H), 2.60-2.48 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.62-1.43 (m, 4 H), 0.94-0.85 (m, 1 H). LCMS (Metot 2): <math>[\text{MH}^+] = 728</math>, 3.19 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 1.64 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 91 (diastereoizomer 26)</p>	<p>Örnek 26</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.18 (s, 2 H), 7.70 (d, <math>J = 3.6</math> Hz, 1 H), 7.41 (d, <math>J = 4.3</math> Hz, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, <math>J = 4.8, 10.0</math> Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.68 (dd, <math>J = 9.1, 13.9</math> Hz, 1 H), 3.35 (dd, <math>J = 6.7, 15.1</math> Hz, 1 H), 2.82 (s, 1 H), 2.58 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 1 H), 2.49 (dd, <math>J = 4.2, 7.9</math> Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86-1.77 (m, 2 H), 1.62-1.43 (m, 4 H), 0.96-0.83 (m, 1 H). LCMS (Metot 2): <math>[\text{MH}^+] = 728</math>, 3.18 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.28min.</p>

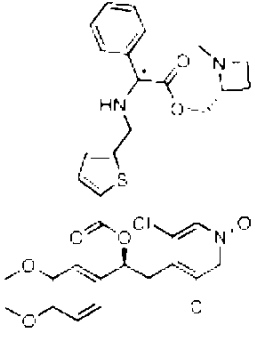
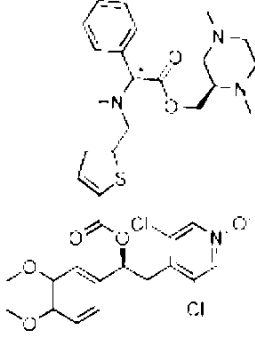
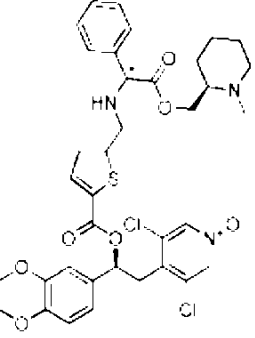
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-2)florofenil]-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 89 (diastereoizomer 24)</p>	<p>Örnek 24</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.16 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.39-7.31 (m, 1 H), 7.20 (ddd, J = 3.7, 3.7, 7.5 Hz, 1 H), 7.16-7.09 (m, 1 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.97-3.90 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.08-2.78 (m, 1 H), 2.82-2.74 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.91-1.86 (m, 2 H), 1.51-1.45 (m, 2 H), 1.27-1.15 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 746, 3.65 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 11.13 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metil-3-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 90 (diastereoizomer 26)</p>	<p>Örnek 26</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.37 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.07-3.98 (m, 1 H), 3.96-3.87 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.86 (br s, 1 H), 2.60-2.48 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.62-1.43 (m, 4 H), 0.94-0.85 (m, 1 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.19 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 1.64 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-2)metil-3-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 91 (diastereoizomer 26)</p>	<p>Örnek 26</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.8, 10.0 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.1, 13.9 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 6.7, 15.1 Hz, 1 H), 2.82 (s, 1 H), 2.58 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.49 (dd, J = 4.2, 7.9 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86-1.77 (m, 2 H), 1.62-1.43 (m, 4 H), 0.96-0.83 (m, 1 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.18 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.28min.</p>

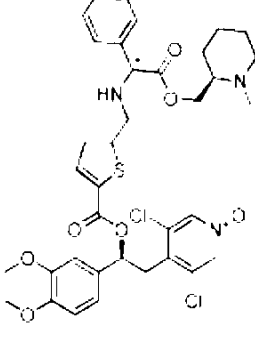
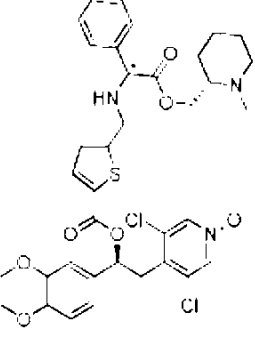
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetididin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 92 (diastereoizomer 27)</p>	<p>Örnek 27</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.14 (dd, J = 3.9, 11.5 Hz, 1 H), 4.01-3.90 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.25-3.19 (m, 1 H), 3.14-3.08 (m, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.91-1.77 (m, 2 H). NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 21), 12.85 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetididin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 93 (diastereoizomer 27)</p>	<p>Örnek 27</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.19 (dd, J = 3.9, 11.5 Hz, 1 H), 4.02-3.90 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1 H), 3.21-3.16 (m, 1 H), 3.09-3.00 (m, 1 H), 2.72-2.65 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.88-1.76 (m, 2 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.59 dakikada. Kiral analiz (Metot 21), 16.73 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilazetididin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 94 (diastereoizomer 28)</p>	<p>Örnek 28</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.20 (dd, J = 3.8, 11.4 Hz, 1 H), 4.02-3.90 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.22-3.16 (m, 1 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 2.69 (ddd, J = 6.6, 8.0, 9.3 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.91-1.76 (m, 2 H). Not: NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.56 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.44 dakikada.</p>

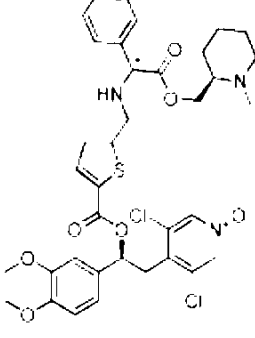
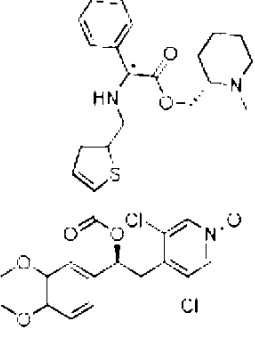
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetididin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 92 (diastereoizomer 27)</p>	<p>Örnek 27</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.14 (dd, J = 3.9, 11.5 Hz, 1 H), 4.01-3.90 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.5, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.25-3.19 (m, 1 H), 3.14-3.08 (m, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.91-1.77 (m, 2 H). NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 21), 12.85 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2S)-1-metilazetididin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 93 (diastereoizomer 27)</p>	<p>Örnek 27</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.19 (dd, J = 3.9, 11.5 Hz, 1 H), 4.02-3.90 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1 H), 3.21-3.16 (m, 1 H), 3.09-3.00 (m, 1 H), 2.72-2.65 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.88-1.76 (m, 2 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.59 dakikada. Kiral analiz (Metot 21), 16.73 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metilazetididin-2-il] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 94 (diastereoizomer 28)</p>	<p>Örnek 28</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.34 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.20 (dd, J = 3.8, 11.4 Hz, 1 H), 4.02-3.90 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.22-3.16 (m, 1 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 2.69 (ddd, J = 6.6, 8.0, 9.3 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.91-1.76 (m, 2 H). Not: NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.56 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 3.44 dakikada.</p>

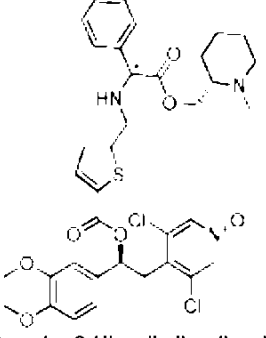
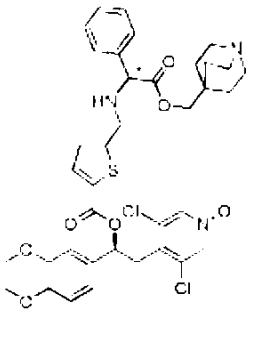
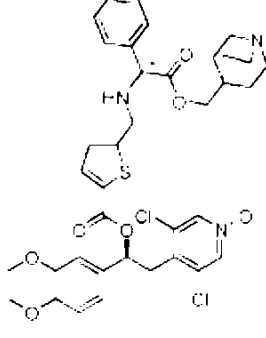


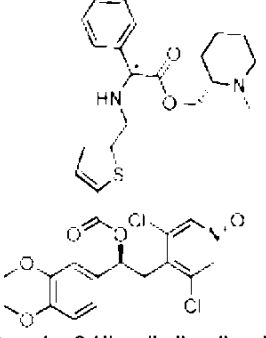
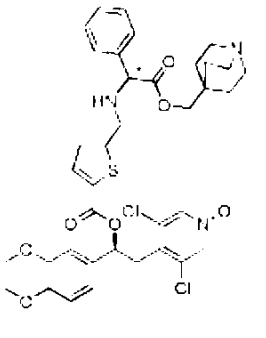
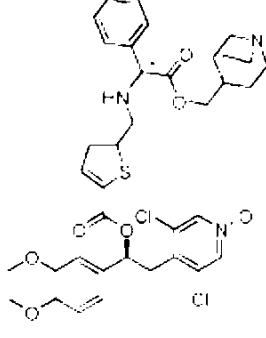
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-(2-metilazetididin-2-il) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 95 (diastereoizomer 28)</p>	<p>Örnek 28</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.40 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.19-4.12 (m, 1 H), 4.01-3.89 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.25-3.20 (m, 1 H), 3.15-3.07 (m, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.91-1.76 (m, 2 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.56 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.30min.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-(1,4-dimetilpiperazin-2-il) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 96 (diastereoizomer 29) Karşılık gelen diastereoizomer 2, Kiral analiz (Metot 7), 8.00 dakikada. İzole edilmedi</p>	<p>Örnek 29</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.07 (s, 2 H), 7.57 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 5 H), 6.96-6.89 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.07 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.08-3.95 (m, 2 H), 3.90-3.78 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 3.23 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.73 (s, 1 H), 2.56-2.48 (m, 1 H), 2.42-2.31 (m, 2 H), 2.17-2.07 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.93-1.89 (m, 1 H), 1.68-1.60 (m, 1 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 743, 2.66 dakikada. Kiral analiz (Metot 7), 6.67 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-metil-2-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 97 (diastereoizomer 1) Aşağıda Örnek 31'den tekli diastereoizomer 1 olarak elde edilebilen Örnek 30'un tekli diastereoizomeri 1 (1. elüte)</p>	<p>Örnek 30 ya da Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.15-4.07 (m, 2 H), 4.01-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.77-2.71 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.03-1.99 (m, 1 H), 1.66-1.61 (m, 1 H), 1.56-1.40 (m, 3 H), 1.32-1.25 (m, 1 H), 1.24-1.16 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.77 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 6.09 dakikada.</p>

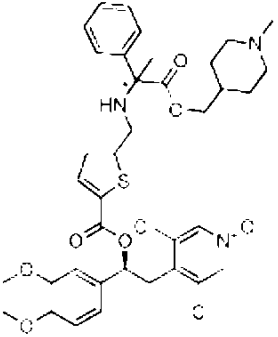
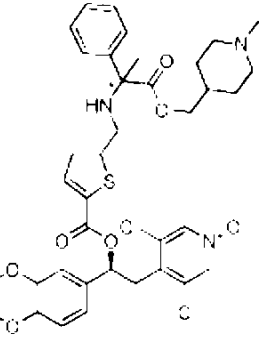
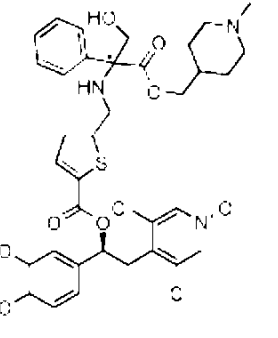
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-(2-metilazetidini-2-il) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 95 (diastereoizomer 28)</p>	<p>Örnek 28</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.40 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.19-4.12 (m, 1 H), 4.01-3.89 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.25-3.20 (m, 1 H), 3.15-3.07 (m, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.91-1.76 (m, 2 H). NH görünür değil LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 700, 2.56 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.30min.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-(1,4-dimetilpiperazin-2-il) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 96 (diastereoizomer 29) Karşılık gelen diastereoizomer 2, Kiral analiz (Metot 7), 8.00 dakikada. İzole edilmedi</p>	<p>Örnek 29</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.07 (s, 2 H), 7.57 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 5 H), 6.96-6.89 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.07 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.08-3.95 (m, 2 H), 3.90-3.78 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 3.23 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.73 (s, 1 H), 2.56-2.48 (m, 1 H), 2.42-2.31 (m, 2 H), 2.17-2.07 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.93-1.89 (m, 1 H), 1.68-1.60 (m, 1 H). LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 743, 2.66 dakikada. Kiral analiz (Metot 7), 6.67 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(2R)-1-(2-metil-2-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 97 (diastereoizomer 1) Aşağıda Örnek 31'den tekli diastereoizomer 1 olarak elde edilebilen Örnek 30'un tekli diastereoizomeri 1 (1. elüte)</p>	<p>Örnek 30 ya da Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.15-4.07 (m, 2 H), 4.01-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.77-2.71 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.03-1.99 (m, 1 H), 1.66-1.61 (m, 1 H), 1.56-1.40 (m, 3 H), 1.32-1.25 (m, 1 H), 1.24-1.16 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.77 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 6.09 dakikada.</p>

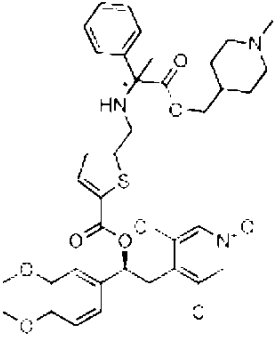
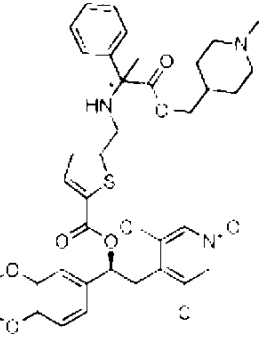
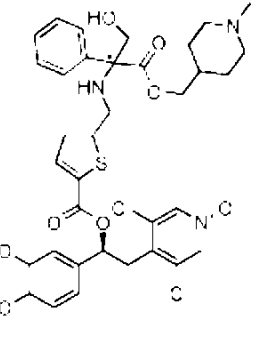
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 98 (diastereoizomer 2) Aşağıda Örnek 31'den tekli diastereoizomer 4 olarak elde edilebilen Örnek 30'un tekli diastereoizomeri 2 (4. elüte)</p>	<p>Örnek 30 ya da Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.12 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 4.02-3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.75-2.70 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.70-1.61 (m, 1 H), 1.56-1.49 (m, 2 H), 1.47-1.17 (m, 4 H), 0.97-0.89 (m, 1 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 8.21 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p>  <p>Örnek 31'in ikinci elüte edilen tekli diastereoizomeri</p>	<p>Örnek 99 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.12 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 4.03-3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.75-2.69 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.03-2.01 (m, 2 H), 1.67-1.62 (m, 1 H), 1.56-1.51 (m, 2 H), 1.48-1.37 (m, 1 H), 1.26-1.18 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.77 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 6.11 dakikada. Kiral analizde elüte olan Örnek 97 ve Örnek 98'e uygun, Örnek 31'den 99 ve 100 bileşiklerinin kiral ayrıştırması sırasında iki başka bileşik saptandı, 6.09 ve 8.21 dakikada (Metot 6)</p>

<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2R)-1-metil-2-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 98 (diastereoizomer 2) Aşağıda Örnek 31'den tekli diastereoizomer 4 olarak elde edilebilen Örnek 30'un tekli diastereoizomeri 2 (4. elüte)</p>	<p>Örnek 30 ya da Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.12 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 4.02-3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.75-2.70 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.70-1.61 (m, 1 H), 1.56-1.49 (m, 2 H), 1.47-1.17 (m, 4 H), 0.97-0.89 (m, 1 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 8.21 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-metil-2-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p>  <p>Örnek 31'in ikinci elüte edilen tekli diastereoizomeri</p>	<p>Örnek 99 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.12 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 4.03-3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.75-2.69 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.03-2.01 (m, 2 H), 1.67-1.62 (m, 1 H), 1.56-1.51 (m, 2 H), 1.48-1.37 (m, 1 H), 1.26-1.18 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.77 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 6.11 dakikada. Kiral analizde elüte olan Örnek 97 ve Örnek 98'e uygun, Örnek 31'den 99 ve 100 bileşiklerinin kiral ayrıştırması sırasında iki başka bileşik saptandı, 6.09 ve 8.21 dakikada (Metot 6)</p>

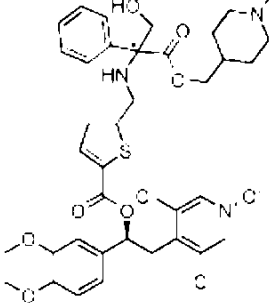
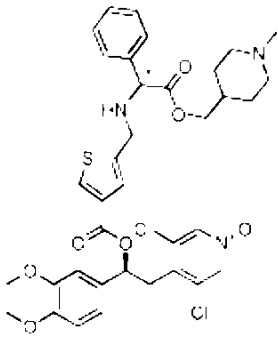
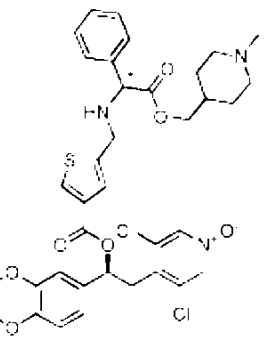
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-(2-metil-2-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p>  <p>Örnek 31'in üçüncü elite olan tekli diastereoizomeri</p>	<p>Örnek 100 (diastereoizomer 31)</p> <p>Kiral analizde elüte olan Örnek 97 ve Örnek 98'e uygun, Örnek 31'den 99 ve 100 bileşiklerinin kiral ayrıştırması sırasında iki başka bileşik saptandı. 6.09 ve 8.21 dakikada (Metot 6)</p>	<p>Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.37 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.16-4.08 (m, 2 H), 4.01-3.91 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.78-2.73 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.05-1.98 (m, 2 H), 1.65-1.63 (m, 1 H), 1.56-1.42 (m, 3 H), 1.26-1.17 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 6.63 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-oksokso-1-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 101 (diastereoizomer 33)</p>	<p>Örnek 33</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.30 (m, 5 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.4, 9.4 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.93 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77-3.61 (m, 4 H), 3.32 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1 H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 6 H), 1.28-1.20 (m, 6 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 740, 2.57 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.36 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-oksokso-1-2-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etillaminolmetil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 102 (diastereoizomer 33)</p>	<p>Örnek 33</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 5 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.89 (m, 2 H), 6.18-6.13 (m, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.77-3.62 (m, 4 H), 3.32 (dd, J = 4.6, 14.5 Hz, 1 H), 2.72 (t, J = 7.9 Hz, 6 H), 1.28-1.21 (m, 6 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 740, 2.56 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 3.14 dakikada.</p>

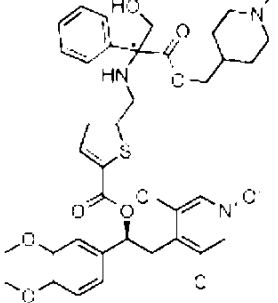
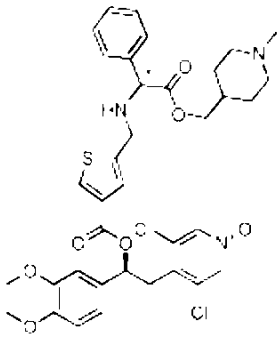
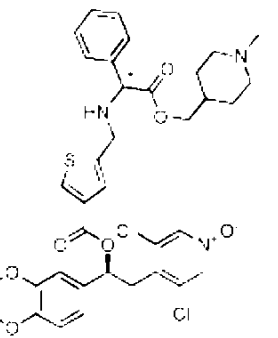
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[[[(2S)-1-(2-metil-2-piperidil] metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p>  <p>Örnek 31'in üçüncü elite olan tekli diastereoizomeri</p>	<p>Örnek 100 (diastereoizomer 31)</p> <p>Kiral analizde elüte olan Örnek 97 ve Örnek 98'e uygun, Örnek 31'den 99 ve 100 bileşiklerinin kiral ayrıştırması sırasında iki başka bileşik saptandı. 6.09 ve 8.21 dakikada (Metot 6)</p>	<p>Örnek 31</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.37 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.16-4.08 (m, 2 H), 4.01-3.91 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.78-2.73 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.05-1.98 (m, 2 H), 1.65-1.63 (m, 1 H), 1.56-1.42 (m, 3 H), 1.26-1.17 (m, 2 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 728, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 6), 6.63 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-oksokso-1-1-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 101 (diastereoizomer 33)</p>	<p>Örnek 33</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.30 (m, 5 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.4, 9.4 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.93 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77-3.61 (m, 4 H), 3.32 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1 H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 6 H), 1.28-1.20 (m, 6 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 740, 2.57 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.36 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-oksokso-1-2-fenil-2-(kuinüklidin-4-ilmetoksi)etillaminolmetil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 102 (diastereoizomer 33)</p>	<p>Örnek 33</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 5 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.94-6.89 (m, 2 H), 6.18-6.13 (m, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.77-3.62 (m, 4 H), 3.32 (dd, J = 4.6, 14.5 Hz, 1 H), 2.72 (t, J = 7.9 Hz, 6 H), 1.28-1.21 (m, 6 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 740, 2.56 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 3.14 dakikada.</p>

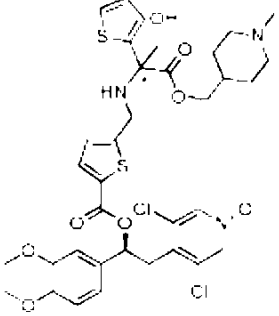
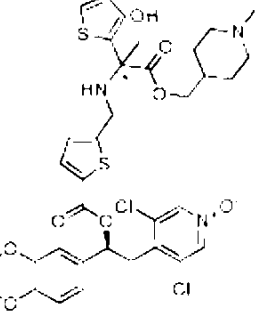
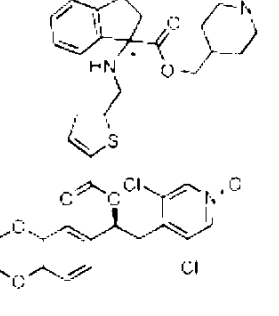
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 103 (diastereoizomer 34)</p>	<p>Örnek 34</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 3.99 (dd, <math>J = 3.3, 6.1</math> Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, <math>J = 9.6, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.35 (dd, <math>J = 4.5, 14.1</math> Hz, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77 (d, <math>J = 11.4</math> Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.61-1.53 (m, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): <math>[\text{MH}^+] = 742</math>, 2.64 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 1.62min.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 104 (diastereoizomer 34)</p>	<p>Örnek 34</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.18 (s, 2 H), 7.68 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.52 (d, <math>J = 7.8</math> Hz, 2 H), 7.40 (dd, <math>J = 7.5, 7.5</math> Hz, 2 H), 7.32 (dd, <math>J = 7.3, 7.3</math> Hz, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.95 (dd, <math>J = 2.1, 5.9</math> Hz, 2 H), 6.18 (dd, <math>J = 4.5, 9.6</math> Hz, 1 H), 4.01-3.95 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, <math>J = 9.7, 14.0</math> Hz, 1 H), 3.35 (dd, <math>J = 4.4, 14.0</math> Hz, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 2.76 (d, <math>J = 11.1</math> Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.56 (dd, <math>J = 10.7, 10.7</math> Hz, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): <math>[\text{MH}^+] = 742</math>, 2.64 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.81 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 105 (diastereoizomer 35)</p>	<p>Örnek 35</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.21 (s, 2 H), 7.68 (dd, <math>J = 3.0, 3.0</math> Hz, 1 H), 7.49 (dd, <math>J = 1.4, 7.2</math> Hz, 2 H), 7.42-7.34 (m, 3 H), 7.09-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, <math>J = 4.7, 9.5</math> Hz, 1 H), 4.17 (d, <math>J = 10.6</math> Hz, 1 H), 4.05-3.89 (m, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.77-3.65 (m, 2 H), 3.38-3.33 (m, 1 H), 3.26-3.09 (m, 2 H), 2.76 (d, <math>J = 10.1</math> Hz, 2 H), 2.19 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 2 H), 1.59-1.57 (m, 3 H), 1.26-1.22 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): <math>[\text{MH}^+] = 758</math>, 2.45 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.38 dakikada.</p>

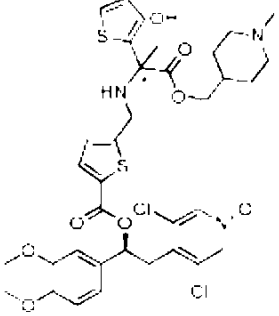
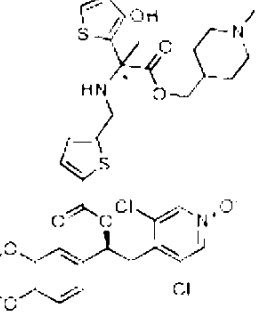
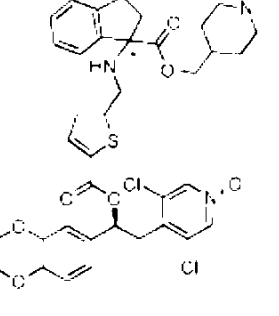
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 103 (diastereoizomer 34)</p>	<p>Örnek 34</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 3.3, 6.1 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.61-1.53 (m, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.64 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 1.62min.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 104 (diastereoizomer 34)</p>	<p>Örnek 34</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.40 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2 H), 7.32 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.95 (dd, J = 2.1, 5.9 Hz, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.01-3.95 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 2.76 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.56 (dd, J = 10.7, 10.7 Hz, 3 H), 1.31-1.18 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 742, 2.64 dakikada. Kiral analiz (Metot 15), 2.81 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 105 (diastereoizomer 35)</p>	<p>Örnek 35</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.68 (dd, J = 3.0, 3.0 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 1.4, 7.2 Hz, 2 H), 7.42-7.34 (m, 3 H), 7.09-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 4.05-3.89 (m, 4 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.77-3.65 (m, 2 H), 3.38-3.33 (m, 1 H), 3.26-3.09 (m, 2 H), 2.76 (d, J = 10.1 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 2 H), 1.59-1.57 (m, 3 H), 1.26-1.22 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.45 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 3.38 dakikada.</p>

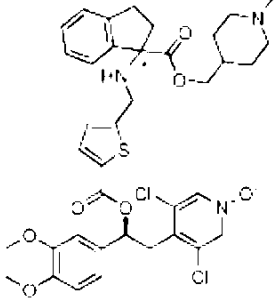
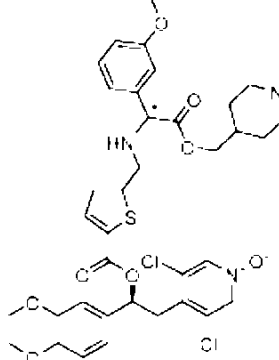
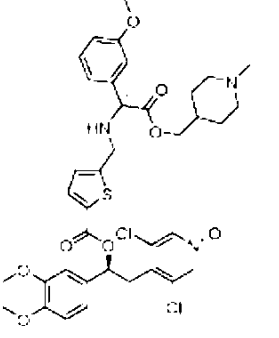


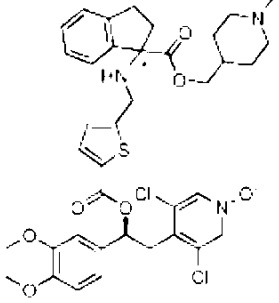
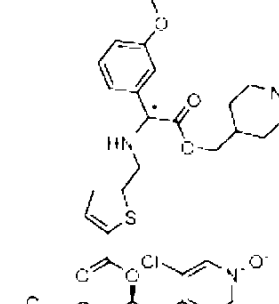
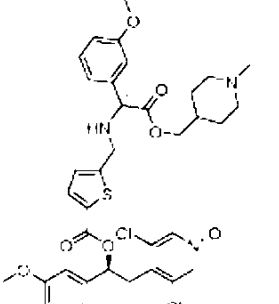
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 106 (diastereoizomer 35)</p>	<p>Örnek 35</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{CN}</math>): <math>\Delta</math> 8.20 (s, 2 H), 7.67 (d, <math>J = 3.8</math> Hz, 1 H), 7.49 (d, <math>J = 7.3</math> Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.08-7.03 (m, 2 H), 6.98-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, <math>J = 4.4, 9.7</math> Hz, 1 H), 4.18 (d, <math>J = 11.1</math> Hz, 1 H), 4.07-3.87 (m, 5 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75-3.65 (m, 1 H), 3.36 (dd, <math>J = 4.7, 14.3</math> Hz, 1 H), 3.16 (dd, <math>J = 20.6, 64.4</math> Hz, 2 H), 2.75 (d, <math>J = 11.1</math> Hz, 2 H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (dd, <math>J = 11.4, 11.4</math> Hz, 2 H), 1.59-1.52 (m, 3 H), 1.28-1.17 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): <math>[\text{MH}^+] = 758</math>, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 4.17 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat</p> 	<p>Örnek 107 (diastereoizomer 36)</p>	<p>Örnek 36</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, DMSO): <math>\Delta</math> 8.56 (s, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 7.40-7.35 (m, 6 H), 7.26 (s, 1 H), 7.06-6.98 (m, 3 H), 6.15 (dd, <math>J = 4.3, 9.3</math> Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.91-3.81 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.59 (dd, <math>J = 9.6, 13.9</math> Hz, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 3.32 (dd, <math>J = 4.3, 13.9</math> Hz, 1 H), 2.66 (d, <math>J = 11.1</math> Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.77-1.69 (m, 2 H), 1.51-1.40 (m, <math>J = 3.5, 6.8</math> Hz, 3 H), 1.15-1.05 (m, 2 H). LCMS (Metot 4): <math>[\text{MH}^+] = 728</math>, 3.29 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.00 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat</p> 	<p>Örnek 108 (diastereoizomer 36)</p>	<p>Örnek 36</p>	<p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, DMSO): <math>\Delta</math> 8.57 (s, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 7.41-7.35 (m, 6 H), 7.25 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.15 (dd, <math>J = 4.4, 9.5</math> Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.60 (dd, <math>J = 9.6, 14.1</math> Hz, 1 H), 3.32 (dd, <math>J = 4.4, 14.3</math> Hz, 1 H), 2.77-2.69 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.86-1.85 (m, 2 H), 1.49-1.42 (m, 3 H), 1.18-1.05 (m, 2 H). LCMS (Metot 4): <math>[\text{MH}^+] = 728</math>, 3.29 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 7.45 dakikada.</p>

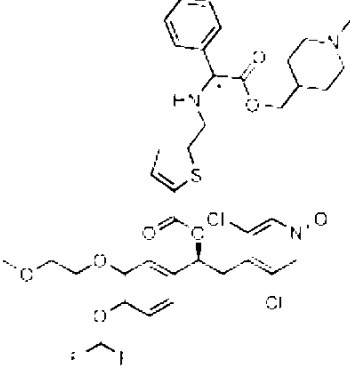
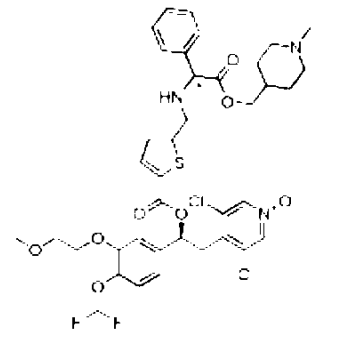
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 106 (diastereoizomer 35)</p>	<p>Örnek 35</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.20 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.08-7.03 (m, 2 H), 6.98-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.18 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.07-3.87 (m, 5 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75-3.65 (m, 1 H), 3.36 (dd, J = 4.7, 14.3 Hz, 1 H), 3.16 (dd, J = 20.6, 64.4 Hz, 2 H), 2.75 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (dd, J = 11.4, 11.4 Hz, 2 H), 1.59-1.52 (m, 3 H), 1.28-1.17 (m, 2 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.58 dakikada. Kiral analiz (Metot 14), 4.17 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat</p> 	<p>Örnek 107 (diastereoizomer 36)</p>	<p>Örnek 36</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): Δ 8.56 (s, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 7.40-7.35 (m, 6 H), 7.26 (s, 1 H), 7.06-6.98 (m, 3 H), 6.15 (dd, J = 4.3, 9.3 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.91-3.81 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.59 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.3, 13.9 Hz, 1 H), 2.66 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.77-1.69 (m, 2 H), 1.51-1.40 (m, J = 3.5, 6.8 Hz, 3 H), 1.15-1.05 (m, 2 H). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.29 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 3.00 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(1-(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-3-karboksilat</p> 	<p>Örnek 108 (diastereoizomer 36)</p>	<p>Örnek 36</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): Δ 8.57 (s, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 7.41-7.35 (m, 6 H), 7.25 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.15 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.60 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1 H), 2.77-2.69 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.86-1.85 (m, 2 H), 1.49-1.42 (m, 3 H), 1.18-1.05 (m, 2 H). LCMS (Metot 4): [MH<sup>+</sup>] = 728, 3.29 dakikada. Kiral analiz (Metot 10), 7.45 dakikada.</p>

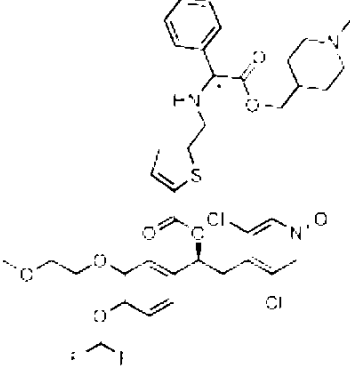
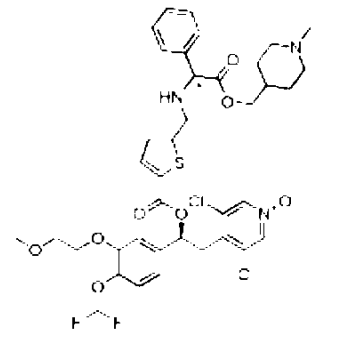
<p>Tekli diastereoizomer 1 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat format tuzu</p> 	<p>Örnek 109 (diastereoizomer 37)</p>	<p>Örnek 37</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 1.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 1.3, 3.5 Hz, 1 H), 7.06-6.96 (m, 3 H), 6.95-6.89 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 5.1, 10.0 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.9, 10.9 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.06-3.98 (m, 2 H), 3.90-3.85 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.2, 13.8 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 5.2, 14.5 Hz, 1 H), 3.11-3.02 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.35-2.25 (m, 2 H), 1.79-1.52 (m, 6 H), NH ya da OH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 764, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.48 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereomer 2 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat format tuzu</p> 	<p>Örnek 110 (diastereoizomer 37)</p>	<p>Örnek 37</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 1.1, 5.1 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 1.2, 3.6 Hz, 1 H), 7.05-6.98 (m, 3 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 6.16 (dd, J = 4.3, 10.1 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.7, 11.5 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.04-3.97 (m, 2 H), 3.91-3.84 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.0, 14.4 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.11-3.02 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.30 (t, J = 13.4 Hz, 2 H), 1.75-1.51 (m, 6 H), NH ya da OH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 764, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 6.23 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 111 (diastereoizomer 38)</p>	<p>Örnek 38</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.812 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.29-7.26 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 6.99-6.95 (m, 2 H), 6.88-6.82 (m, 2 H), 6.21 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.99-3.93 (m, 2 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.12-3.06 (m, 2 H), 2.98-2.85 (m, 2 H), 2.72 (dt, J = 6.6, 13.3 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.22 (dt, J = 7.7, 13.1 Hz, 1 H), 2.07-1.96 (m, 2 H), 1.67-1.33 (m, 5 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 754, 2.54 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 11.17 dakikada.</p>

<p>Tekli diastereoizomer 1 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat format tuzu</p> 	<p>Örnek 109 (diastereoizomer 37)</p>	<p>Örnek 37</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 1.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 1.3, 3.5 Hz, 1 H), 7.06-6.96 (m, 3 H), 6.95-6.89 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 5.1, 10.0 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.9, 10.9 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.06-3.98 (m, 2 H), 3.90-3.85 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.2, 13.8 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 5.2, 14.5 Hz, 1 H), 3.11-3.02 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.35-2.25 (m, 2 H), 1.79-1.52 (m, 6 H), NH ya da OH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 764, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 4.48 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereomer 2 [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-(2-tienil)etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat format tuzu</p> 	<p>Örnek 110 (diastereoizomer 37)</p>	<p>Örnek 37</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 1.1, 5.1 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 1.2, 3.6 Hz, 1 H), 7.05-6.98 (m, 3 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 6.16 (dd, J = 4.3, 10.1 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 4.7, 11.5 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.04-3.97 (m, 2 H), 3.91-3.84 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.0, 14.4 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.11-3.02 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.30 (t, J = 13.4 Hz, 2 H), 1.75-1.51 (m, 6 H), NH ya da OH gözlenmedi. LCMS (Metot 3): [MH<sup>+</sup>] = 764, 2.74 dakikada. Kiral analiz (Metot 13), 6.23 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil)metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 111 (diastereoizomer 38)</p>	<p>Örnek 38</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.812 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.29-7.26 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 6.99-6.95 (m, 2 H), 6.88-6.82 (m, 2 H), 6.21 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.99-3.93 (m, 2 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.12-3.06 (m, 2 H), 2.98-2.85 (m, 2 H), 2.72 (dt, J = 6.6, 13.3 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.22 (dt, J = 7.7, 13.1 Hz, 1 H), 2.07-1.96 (m, 2 H), 1.67-1.33 (m, 5 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 754, 2.54 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 11.17 dakikada.</p>

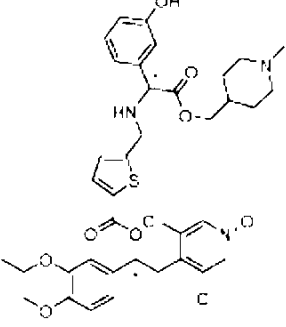
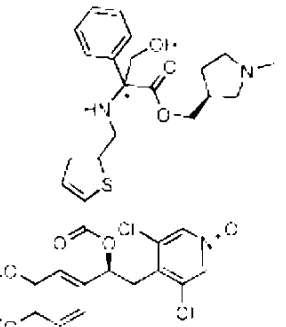
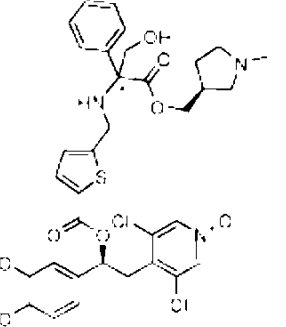
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-2)metil-4-piperidil]metoksikarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 112 (diastereoizomer 38)</p>	<p>Örnek 38</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.12 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.29-7.27 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 7.00-6.95 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.91-3.80 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.09 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 2 H), 2.83-2.78 (m, 2 H), 2.75 (dt, J = 6.6, 13.5 Hz, 1 H), 2.26-2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.90-1.81 (m, 2 H), 1.62-1.50 (m, 3 H), 1.32-1.24 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 754, 2.55 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 12.30 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-1)metoksifenil]-2-[(1-metil-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 121 (diastereoizomer 119)</p>	<p>Örnek 119</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.16 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.96-6.90 (m, 3 H), 6.87 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.93-3.88 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.93-2.86 (m, 1 H), 2.73-2.67 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.81-1.71 (m, 2 H), 1.51-1.44 (m, 3 H), 1.21-1.08 (m, 2 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.78 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 10.19 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-2)metoksifenil]-2-[(1-metil-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 122 (diastereoizomer 119)</p>	<p>Örnek 119</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.16 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 6.96-6.90 (m, 4 H), 6.90-6.86 (m, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.94-3.88 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.89-2.89 (m, 1 H), 2.74-2.68 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.80-1.72 (m, 2 H), 1.52-1.45 (m, 3 H), 1.21-1.12 (m, 2 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.77 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 12.38 dakikada.</p>

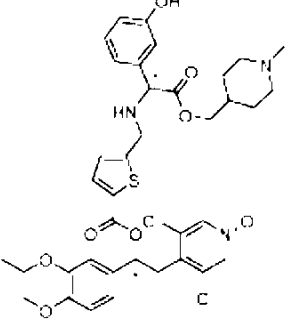
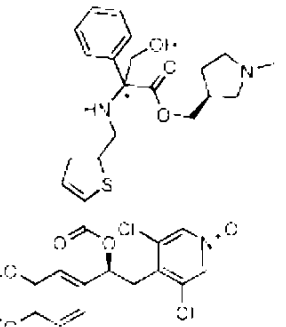
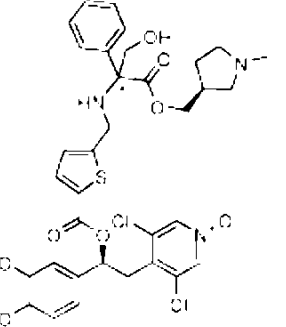
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2- (3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4- il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-2) metil-4-piperidil] metoksikarbonil]indan-1-il]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 112 (diastereoizomer 38)</p>	<p>Örnek 38</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.12 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.29-7.27 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 7.00-6.95 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.91-3.80 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.09 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 2 H), 2.83-2.78 (m, 2 H), 2.75 (dt, J = 6.6, 13.5 Hz, 1 H), 2.26-2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.90-1.81 (m, 2 H), 1.62-1.50 (m, 3 H), 1.32-1.24 (m, 2 H), NH görünür değil. LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 754, 2.55 dakikada. Kiral analiz (Metot 11), 12.30 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2- (3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4- il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-1) metoksifenil]-2-[(1-metil-4- piperidil)metoksi]-2-okso-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 121 (diastereoizomer 119)</p>	<p>Örnek 119</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.16 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.96-6.90 (m, 3 H), 6.87 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.93-3.88 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 2.93-2.86 (m, 1 H), 2.73-2.67 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.81-1.71 (m, 2 H), 1.51-1.44 (m, 3 H), 1.21-1.08 (m, 2 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.78 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 10.19 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2- (3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4- il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(3-2) metoksifenil]-2-[(1-metil-4- piperidil)metoksi]-2-okso-etil] amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 122 (diastereoizomer 119)</p>	<p>Örnek 119</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.16 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 6.96-6.90 (m, 4 H), 6.90-6.86 (m, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.94-3.88 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.89-2.89 (m, 1 H), 2.74-2.68 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.80-1.72 (m, 2 H), 1.52-1.45 (m, 3 H), 1.21-1.12 (m, 2 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.77 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 12.38 dakikada.</p>

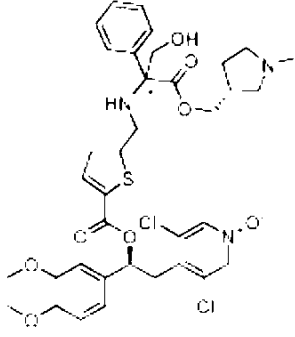
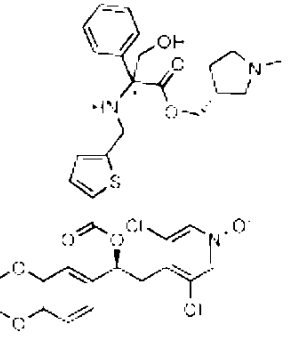
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 123 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 113</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.36 (m, 4 H), 7.36-7.31 (m, 1 H), 7.20- 7.14 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.76 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 3.94 (d, J = 15.2 Hz, 2 H), 3.89 (d, J = 17.6 Hz, 2 H), 3.69 (t, J = 4.5 Hz, 2 H), 3.62 (dd, J = 9.3, 14.3 Hz, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.96-2.78 (m, 1 H), 2.73-2.66 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.81-1.71 (m, 2 H), 1.51-1.43 (m, 3 H), 1.21 - 1.08 (m, 2 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 808, 2.90 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 2.46 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 124 (diastereoizomer 2)</p>	<p>Örnek 113</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.29 (m, 5 H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.96-6.93 (m, 1 H), 6.76 (t, J = 75.9 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 3.99-3.85 (m, 4 H), 3.69 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.62 (dd, J = 9.7, 14.2 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.33 (dd, J = 5.2, 13.5 Hz, 1 H), 2.75-2.68 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.53-1.44 (m, 3 H), 1.22-1.09 (m, 2 H). LCMS [(Metot 4)]: [MH<sup>+</sup>] = 808, 3.64 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 3.59 dakikada.</p>

<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 123 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 113</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.36 (m, 4 H), 7.36-7.31 (m, 1 H), 7.20- 7.14 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.76 (t, J = 75.4 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 3.94 (d, J = 15.2 Hz, 2 H), 3.89 (d, J = 17.6 Hz, 2 H), 3.69 (t, J = 4.5 Hz, 2 H), 3.62 (dd, J = 9.3, 14.3 Hz, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.96-2.78 (m, 1 H), 2.73-2.66 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.81-1.71 (m, 2 H), 1.51-1.43 (m, 3 H), 1.21 - 1.08 (m, 2 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 808, 2.90 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 2.46 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-il)-1-[4-(diflorometoksi)-3-(2-metoksietoksi)fenil]etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-karboksilat</p> 	<p>Örnek 124 (diastereoizomer 2)</p>	<p>Örnek 113</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.17 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.29 (m, 5 H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.96-6.93 (m, 1 H), 6.76 (t, J = 75.9 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 3.99-3.85 (m, 4 H), 3.69 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.62 (dd, J = 9.7, 14.2 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.33 (dd, J = 5.2, 13.5 Hz, 1 H), 2.75-2.68 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.53-1.44 (m, 3 H), 1.22-1.09 (m, 2 H). LCMS [(Metot 4)]: [MH<sup>+</sup>] = 808, 3.64 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 3.59 dakikada.</p>



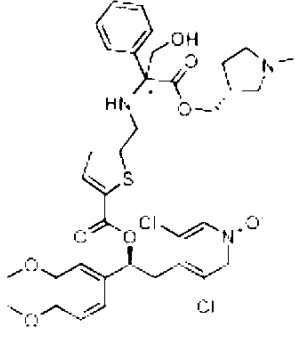
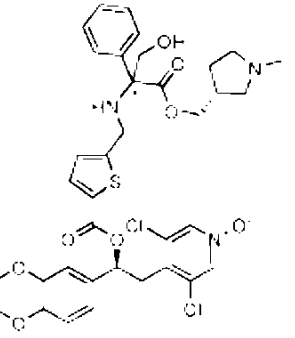
<p>Epimerik karşımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 125 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 120</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.02-6.99 (m, 2 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 6.76-6.73 (m, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 4.11-4.00 (m, 2 H), 3.97-3.88 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.70 (m, 1 H), 2.77-2.72 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 3 H), 1.35 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 3 H), 1.29-1.14 (m, 2 H), OH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.62 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 10.87 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 126 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 115</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.08 (s, 2 H), 7.56 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.38 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.07 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 4.9, 10.7 Hz, 1 H), 4.03-3.99 (m, 2 H), 3.94 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 3.57 (dd, J = 8.8, 14.6 Hz, 1 H), 3.24 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.96-2.96 (br m, 1 H), 2.59-2.46 (m, 2 H), 2.44-2.36 (m, 1 H), 2.23 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.90-1.78 (m, 2 H), 1.52-1.42 (m, 1 H). NH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.71 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 2.84 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 127 (diastereoizomer 2)</p>	<p>Örnek 115</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.11 (s, 2 H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.40 (m, 2 H), 7.34-7.25 (m, 3 H), 7.00-6.94 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.09 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (dd, J = 4.0, 10.9 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.00-3.91 (m, 1 H), 3.88 (dd, J = 4.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.73-3.63 (m, 2 H), 3.60 (dd, J = 9.9, 13.6 Hz, 1 H), 3.27 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.07-3.00 (m, 1 H), 2.70-2.63 (m, 1 H), 2.49-2.40 (m, 2 H), 2.28-2.15 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.94-1.83 (m, 2 H), 1.64-1.54 (m, 1 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.71 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 3.82 dakikada.</p>

<p>Epimerik karşımın (2) tekli diastereoizomeri (1) [2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3-etoksi-4-metoksi-fenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroksifenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 125 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 120</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.18 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.02-6.99 (m, 2 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 6.76-6.73 (m, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 4.11-4.00 (m, 2 H), 3.97-3.88 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.89-2.70 (m, 1 H), 2.77-2.72 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 3 H), 1.35 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 3 H), 1.29-1.14 (m, 2 H), OH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 758, 2.62 dakikada. Kiral analiz [(Metot 11)], 10.87 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 126 (diastereoizomer 1)</p>	<p>Örnek 115</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.08 (s, 2 H), 7.56 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.38 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.07 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 4.9, 10.7 Hz, 1 H), 4.03-3.99 (m, 2 H), 3.94 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 3.57 (dd, J = 8.8, 14.6 Hz, 1 H), 3.24 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.96-2.96 (br m, 1 H), 2.59-2.46 (m, 2 H), 2.44-2.36 (m, 1 H), 2.23 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.90-1.78 (m, 2 H), 1.52-1.42 (m, 1 H). NH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.71 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 2.84 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(2-hidroksimetil)-2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil]tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 127 (diastereoizomer 2)</p>	<p>Örnek 115</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.11 (s, 2 H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.40 (m, 2 H), 7.34-7.25 (m, 3 H), 7.00-6.94 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.09 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.39 (dd, J = 4.0, 10.9 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.00-3.91 (m, 1 H), 3.88 (dd, J = 4.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.73-3.63 (m, 2 H), 3.60 (dd, J = 9.9, 13.6 Hz, 1 H), 3.27 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.07-3.00 (m, 1 H), 2.70-2.63 (m, 1 H), 2.49-2.40 (m, 2 H), 2.28-2.15 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.94-1.83 (m, 2 H), 1.64-1.54 (m, 1 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.71 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 3.82 dakikada.</p>

<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[1-(1-hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 128 (diastereoizomer 116)</p>	<p>Örnek 116</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.7 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 3.6, 10.9 Hz, 1 H), 4.18 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 4.7, 10.9 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82-3.73 (m, 2 H), 3.69 (dd, J = 9.7, 14.1 Hz, 1 H), 3.36 (dd, J = 4.5, 14.2 Hz, 1 H), 3.14 (s, 1 H), 2.80-2.74 (m, 1 H), 2.60-2.51 (m, 2 H), 2.34 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1 H), 2.29-2.24 (m, 1 H), 2.28 -2.20 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.74-1.65 (m, 1 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 3.04 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[1-(2-hidroksimetil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p> 	<p>Örnek 129 (diastereoizomer 116)</p>	<p>Örnek 116</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 4.9, 10.7 Hz, 1 H), 4.16-4.11 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81-3.75 (m, 2 H), 3.69 (dd, J = 9.0, 13.7 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1 H), 3.11 (s, 1 H), 2.71-2.65 (m, 1 H), 2.62-2.58 (m, 1 H), 2.57-2.47 (m, 1 H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.22-2.20 (m, 2 H), 1.64-1.54 (m, 1 H). NH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 4.13 dakikada.</p>

### Etki Süresi (DoA)

Örnek 87 ve 78'deki bileşiklerle, sırasıyla örnek 146 ve 142'deki bileşik olan örnek 87c ve 78c'deki karşılaştırma amaçlı bileşiklerin etki sürelerinin (DoA) karşılaştırması, bizim beklemedeki ortak başvurumuz PCT/EP2014/07657'de ifşa edilmiştir ve burada tekrar edilmiştir; ve örnek 105'teki bileşiğin, örnek 29'daki bileşik olan örnek 105c'deki bileşiklerle karşılaştırması, beklemedeki ortak başvurumuz PCT/EP2015/06241'de ifşa edilmiştir ve burada tekrar edilmiştir ve DoA bakımından örnek 87 ve 78'in antibronkospastik ajanlar olarak ürün olduğunu ortaya koymaktadır.

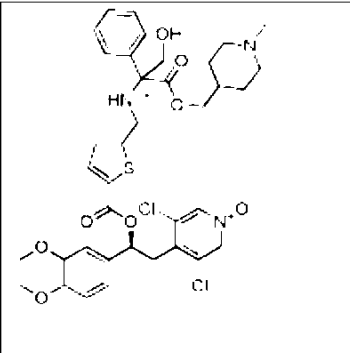
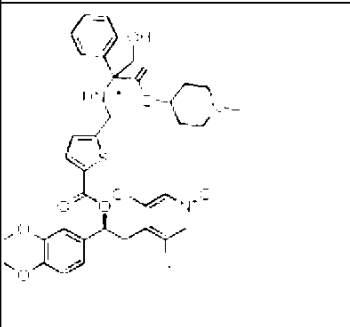
<p>Tekli diastereoizomer (1) [(1S)- 2- (3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium- 4- il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[1-1) (hidroksimetil)-2-[(3R)-1- metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso- 1- fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 128 (diastereoizomer 116)</p>	<p>Örnek 116</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.7 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 3.6, 10.9 Hz, 1 H), 4.18 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 4.7, 10.9 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82-3.73 (m, 2 H), 3.69 (dd, J = 9.7, 14.1 Hz, 1 H), 3.36 (dd, J = 4.5, 14.2 Hz, 1 H), 3.14 (s, 1 H), 2.80-2.74 (m, 1 H), 2.60-2.51 (m, 2 H), 2.34 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1 H), 2.29-2.24 (m, 1 H), 2.28 -2.20 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.74-1.65 (m, 1 H). LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 3.04 dakikada.</p>
<p>Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 2- (3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium- 4- il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[1-2) (hidroksimetil)-2-[(3R)-1- metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2-okso- 1- fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2- karboksilat</p> 	<p>Örnek 129 (diastereoizomer 116)</p>	<p>Örnek 116</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): Δ 8.21 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 4.9, 10.7 Hz, 1 H), 4.16-4.11 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81-3.75 (m, 2 H), 3.69 (dd, J = 9.0, 13.7 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1 H), 3.11 (s, 1 H), 2.71-2.65 (m, 1 H), 2.62-2.58 (m, 1 H), 2.57-2.47 (m, 1 H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.22-2.20 (m, 2 H), 1.64-1.54 (m, 1 H). NH gözlenmedi. LCMS [(Metot 3)]: [MH<sup>+</sup>] = 744, 2.69 dakikada. Kiral analiz [(Metot 14)], 4.13 dakikada.</p>

### Etki Süresi (DoA)

Örnek 87 ve 78'deki bileşiklerle, sırasıyla örnek 146 ve 142'deki bileşik olan örnek 87c ve 78c'deki karşılaştırma amaçlı bileşiklerin etki sürelerinin (DoA) karşılaştırması, bizim beklemedeki ortak başvurumuz PCT/EP2014/07657'de ifşa edilmiştir ve burada tekrar edilmiştir; ve örnek 105'teki bileşiğin, örnek 29'daki bileşik olan örnek 105c'deki bileşiklerle karşılaştırması, beklemedeki ortak başvurumuz PCT/EP2015/06241'de ifşa edilmiştir ve burada tekrar edilmiştir ve DoA bakımından örnek 87 ve 78'in antibronkospastik ajanlar olarak ürün olduğunu ortaya koymaktadır.

Bileşik	Kimyasal yapı	M3 K <sub>i</sub> <sup>***</sup> (nM)	M3 IC <sub>50</sub> <sup>***</sup> (nM)	Sub- maksimal inhibisyonu dozu* (nmol/kg)	Inhibisyon, 16 h **
Örnek 87 Tekli diastereoizomer (2) [(1 S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino] metil]tiyofen-2- karboksilat		0.7	1.3	10	>90%
Örnek 87c (Örnek 146 PCT/EP2014/076572) Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) oksij]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat		0.3	0.5	30	<10%
Örnek 78 Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)- 1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2- okso-1-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat		0.59	1.19	30 nmol/kg	51%
Örnek 78c (Örnek 142 PCT/EP2014/076572) Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin- 3-il] oksi-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat		0.54	1.08	100 nmol/kg	26%

Bileşik	Kimyasal yapı	M3 K <sub>i</sub> <sup>***</sup> (nM)	M3 IC <sub>50</sub> <sup>***</sup> (nM)	Sub- maksimal inhibisyonu dozu* (nmol/kg)	Inhibisyon, 16 h **
Örnek 87 Tekli diastereoizomer (2) [(1 S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) metoksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino] metil]tiyofen-2- karboksilat		0.7	1.3	10	>90%
Örnek 87c (Örnek 146 PCT/EP2014/076572) Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil) oksij]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil]tiyofen-2-karboksilat		0.3	0.5	30	<10%
Örnek 78 Tekli diastereoizomer (2) [(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)- 1-metilpirrolidin-3-il]metoksi]-2- okso-1-fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat		0.59	1.19	30 nmol/kg	51%
Örnek 78c (Örnek 142 PCT/EP2014/076572) Tekli diastereoizomer (2) [(1S)- 2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil) etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin- 3-il] oksi-2-okso-1-fenil-etil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat		0.54	1.08	100 nmol/kg	26%

<p>Örnek 105 Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5- dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)- 1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1- fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p>		0.85	1.7	30	88%
<p>Örnek 105c (Örnek 29 PCT/EP2015/062417) Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5- dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)- 1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oksi]-2-okso-1-fenil- etil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p>		0.23	0.45	10	35%
<p>* 1 saat sonra bronkospazmda yaklaşık % 80 (sub-maksimal) inhibisyon üreten doz ** Sol tarafta sütunda gösterildiği gibi sub-maksimal inhibisyon dozunun uygulanmasından 16 saat sonra *** Aşağıda M3 reseptör radyoligand bağlanma analiz protokolüne göre belirlenmiştir</p>					

### Örnek 87c (Karşılaştırmalı)

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat**

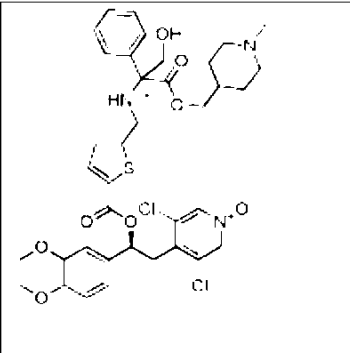
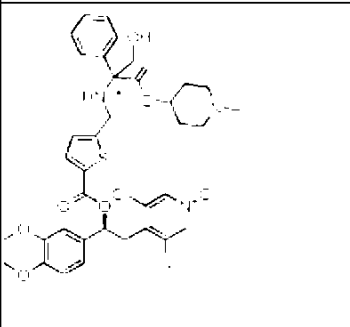
#### 5 tekli diastereoizomeri

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.44-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.81-4.73 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 14.9, 25.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.56-2.11 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 1 H), 1.77-1.59 (m, 2 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.61 dakikada 714.

2.50 dakikada kiral analiz (Metot 15). (1-metil-4-piperidil)-metanol yerine prekürsör olarak 1-metil-piperidin-4-ol'dan başlayarak, örnek 87 için olana benzer bir metot vasıtasıyla tekli diastereoizomer olarak elde edildi.

#### 15 Örnek 78c (Karşılaştırmalı)

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oksi-2-okso-1-fenil-etil] amino] metil] tiyofen-2-**

<p>Örnek 105 Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5- dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)- 1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1- fenil-etil]amino]metil] tiyofen-2-karboksilat</p>		0.85	1.7	30	88%
<p>Örnek 105c (Örnek 29 PCT/EP2015/062417) Tekli diastereoizomer (1) [(1S)-2-(3,5- dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)- 1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oksi]-2-okso-1-fenil- etil] amino]metil]tiyofen-2- karboksilat</p>		0.23	0.45	10	35%
<p>* 1 saat sonra bronkospazmda yaklaşık % 80 (sub-maksimal) inhibisyon üreten doz ** Sol tarafta sütunda gösterildiği gibi sub-maksimal inhibisyon dozunun uygulanmasından 16 saat sonra *** Aşağıda M3 reseptör radyoligand bağlanma analiz protokolüne göre belirlenmiştir</p>					

### Örnek 87c (Karşılaştırmalı)

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oksi]-2-okso-1-fenil-etil] amino] metil] tiyofen-2-karboksilat**

#### 5 tekli diastereoizomeri

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.44-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.81-4.73 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 14.9, 25.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.56-2.11 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 1 H), 1.77-1.59 (m, 2 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), NH gözlenmedi. LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.61 dakikada 714.

2.50 dakikada kiral analiz (Metot 15). (1-metil-4-piperidil)-metanol yerine prekürsör olarak 1-metil-piperidin-4-ol'dan başlayarak, örnek 87 için olana benzer bir metot vasıtasıyla tekli diastereoizomer olarak elde edildi.

#### 15 Örnek 78c (Karşılaştırmalı)

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksido-piridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil]5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oksi-2-okso-1-fenil-etil] amino] metil] tiyofen-2-**



**karboksilat tekli diastereoizomeri**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.62 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.42 (m, 4 H), 7.42-7.36 (m, 1 H), 7.08-7.06 (m, 2 H), 7.04-7.00 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1 H), 5.17-5.10 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.97-3.85 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.56 (m, 2 H), 3.34 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.75-2.60 (m, 3 H), 2.36-2.23 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.21-2.10 (m, 1 H), 1.56-1.47 (m, 1 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.59 dakikada 700.

1.90 dakikada kiral analiz (Metot 15). [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]-metanol yerine (3S)-1-metilpirrolidin-3-ol'dan başlayarak, örnek 78 için olana benzer bir metot vasıtasıyla tekli diastereoizomer olarak elde edildi.

**Örnek 105c (Karşılaştırmalı)**

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil] tiyofen-2- karboksilat tekli diastereoizomeri 1**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.52-7.48 (m, 2 H), 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.92-4.85 (m, 1 H), 4.17 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.79-3.64 (m, 2 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.11-3.11 (m, 2 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.32 (s, 1 H), 2.23 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90-1.79 (m, 2 H), 1.72-1.58 (m, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.13 dakikada 744.

2.28 dakikada kiral analiz (Metot 8). (1-metil-4-piperidil)-metanol yerine prekürsör olarak 1-metil-piperidin-4-ol'dan başlayarak, örnek 105 için olana benzer bir metot vasıtasıyla tekli diastereoizomer olarak elde edildi.

**Bronkospazm protokolü - İnhibisyon Yüzdesi****Hayvanlar**

Erkek CD Sprague Dawley ratlar (220-250 g), Charles River Laboratories Italy (Calco, Lecco)'dan satın alındı. Kullanımdan önce hayvanlar en az 5 gün boyunca lokal vivaryum koşullarına alıştırdı (oda sıcaklığı 20-24°C; nispi nem: % 40-70), standart rat yemeğine ve yumuşak musluk suyuna serbest erişim. Tüm prosedürler, hayvan araştırması yürütmek için etik kılavuzlarına göre hayvan ameliyathanelerinde

### **karboksilat tekli diastereoizomeri**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.62 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.42 (m, 4 H), 7.42-7.36 (m, 1 H), 7.08-7.06 (m, 2 H), 7.04-7.00 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1 H), 5.17-5.10 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.97-3.85 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.56 (m, 2 H), 3.34 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.75-2.60 (m, 3 H), 2.36-2.23 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.21-2.10 (m, 1 H), 1.56-1.47 (m, 1 H). LCMS (Metot 1): [MH<sup>+</sup>] = 2.59 dakikada 700.

1.90 dakikada kiral analiz (Metot 15). [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]-metanol yerine (3S)-1-metilpirrolidin-3-ol'dan başlayarak, örnek 78 için olana benzer bir metot vasıtasıyla tekli diastereoizomer olarak elde edildi.

### **Örnek 105c (Karşılaştırmalı)**

**[(1S)-2-(3,5-dikloro-1-oksidopiridin-1-ium-4-il)-1-(3,4-dimetoksifenil)etil] 5-[[[1-(hidroksimetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)metoksi]-2-okso-1-fenil-etil]amino] metil] tiyofen-2- karboksilat tekli diastereoizomeri 1**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.52-7.48 (m, 2 H), 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.92-4.85 (m, 1 H), 4.17 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.00-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.79-3.64 (m, 2 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.11-3.11 (m, 2 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.32 (s, 1 H), 2.23 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90-1.79 (m, 2 H), 1.72-1.58 (m, 2 H). LCMS (Metot 2): [MH<sup>+</sup>] = 3.13 dakikada 744.

2.28 dakikada kiral analiz (Metot 8). (1-metil-4-piperidil)-metanol yerine prekürsör olarak 1-metil-piperidin- 4-ol'dan başlayarak, örnek 105 için olana benzer bir metot vasıtasıyla tekli diastereoizomer olarak elde edildi.

### **Bronkospazm protokolü - İnhibisyon Yüzdesi**

#### **Hayvanlar**

Erkek CD Sprague Dawley ratlar (220-250 g), Charles River Laboratories Italy (Calco, Lecco)'dan satın alındı. Kullanımdan önce hayvanlar en az 5 gün boyunca lokal vivaryum koşullarına alıştırdı (oda sıcaklığı 20-24°C; nispi nem: % 40-70), standart rat yemeğine ve yumuşak musluk suyuna serbest erişim. Tüm prosedürler, hayvan araştırması yürütmek için etik kılavuzlarına göre hayvan ameliyathanelerinde

gerçekleştirildi (D. L.vo 116/92).

### **Test bileşikleri ile tedavi**

Potensin değerlendirilmesi için deneysel bronkospazmın indüklenmesinden 1 saat önce 1nmol/kg-100nmol/kg aralığında farklı dozlarda intratrakeal (i.t.) olarak test bileşikleri uygulandı. Etki süresinin değerlendirilmesi için deneysel bronkospazm indüklenmeden 16 saat önce intratrakeal (i.t.) olarak test bileşikleri 1. saatte % 80 bronkospazm inhibisyonu sergileyen dozla uygulandı. Hayvanlara üretanla (1.2 g/kg, i.p.) anestezi uygulandı ve trakeyi görselleştirmek için ve doğrudan trake içerisine isteğe göre hazırlanmış küçük çaplı bir kanül ucunun sokulması için ağız içerisine laringoskop yürütüldü ve bifurkasyonun 1-2 mm üzerine konumlandırıldı. Test bileşikleri  $10^{-2}$  M düzeyinde % 100 dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözündürüldü. Hedef konsantrasyon DMSO stokunun salin içerisinde seyreltilmesi ile elde edildi. Test bileşikler, 125 µl'lik bir hacimle trake içerisine lokal olarak akıtıldı.

### **Deney Prosedürü**

Uygulanmalarından sonra 1-16 saat arasında test bileşiklerinin rezidüel inhibitör aktivitesini değerlendirmek amacıyla ratlar cerrahi olarak hazırlandı. Ratlarda Cch-indüklü bronkokonstriksiyonu değerlendirmek amacıyla, fizyolojik solüsyonun infüzyonu durduruldu ve aynı kanül kullanılarak şahdamarı içerisine bronkospastik ajan enjekte edildi. Bronkokonstriktör ajanın tam uygulamasını sağlamak için kanülün salinle yıkanmasından hemen sonra, salin infüzyonu tekrar başlatıldı. Vücut sıcaklığı ısıtılmış bir örtü vasıtasıyla 37°C'de sabit tutuldu.

Kanül vasıtasıyla trakeye girildi küçük hayvana yönelik sabit hacimli bir solunum cihazıyla akciğerlere suni olarak hava verildi (rodent ventilator mod. 7025, Ugo Basile, Comerio, Varese, Italy), 80 vuruş/dakikalık frekans ve 2.5 ml/kg'lık tidal hacim. Spontan nefes almadan kaçınmak amacıyla, hayvanlara intravenöz (i.v.) olarak panküronyum bromür (2 mg/kg) enjekte edildi. Bronkokonstriksiyon Cch 50 µg/kg i.v. enjeksiyon yoluyla indüklendi. Kontrol deneylerinde, bu dozdan tekrarlı enjeksiyonlar yeniden üretilebilir kısa süren (1-2 dakika süre) bronkospazmlar üretti. Tidal hacimdeki bir azalma olarak nicel hale getirilmiş bronkokonstriksiyon Konzett & Roessler in Konzett H. ve Roessler R. (1940). Versuchsanordnung zu untersuchungen an der bronchialmuskulatur. Arch. Exp. Path. Pharmac.; 195:71-74 yayınında tarif edilen metoda göre değerlendirildi.

gerçekleştirildi (D. L.vo 116/92).

### **Test bileşikleri ile tedavi**

Potensin değerlendirilmesi için deneysel bronkospazmın indüklenmesinden 1 saat önce 1nmol/kg-100nmol/kg aralığında farklı dozlarda intratrakeal (i.t.) olarak test bileşikleri uygulandı. Etki süresinin değerlendirilmesi için deneysel bronkospazm indüklenmeden 16 saat önce intratrakeal (i.t.) olarak test bileşikleri 1. saatte % 80 bronkospazm inhibisyonu sergileyen dozla uygulandı. Hayvanlara üretanla (1.2 g/kg, i.p.) anestezi uygulandı ve trakeyi görselleştirmek için ve doğrudan trake içerisine isteğe göre hazırlanmış küçük çaplı bir kanül ucunun sokulması için ağız içerisine laringoskop yürütüldü ve bifurkasyonun 1-2 mm üzerine konumlandırıldı. Test bileşikleri  $10^{-2}$  M düzeyinde % 100 dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözündürüldü. Hedef konsantrasyon DMSO stokunun salin içerisinde seyreltilmesi ile elde edildi. Test bileşikler, 125 µl'lik bir hacimle trake içerisine lokal olarak akıtıldı.

### **Deney Prosedürü**

Uygulanmalarından sonra 1-16 saat arasında test bileşiklerinin rezidüel inhibitör aktivitesini değerlendirmek amacıyla ratlar cerrahi olarak hazırlandı. Ratlarda Cch-indüklü bronkokonstriksiyonu değerlendirmek amacıyla, fizyolojik solüsyonun infüzyonu durduruldu ve aynı kanül kullanılarak şahdamarı içerisine bronkospastik ajan enjekte edildi. Bronkokonstriktör ajanın tam uygulamasını sağlamak için kanülün salinle yıkanmasından hemen sonra, salin infüzyonu tekrar başlatıldı. Vücut sıcaklığı ısıtılmış bir örtü vasıtasıyla 37°C'de sabit tutuldu.

Kanül vasıtasıyla trakeye girildi küçük hayvana yönelik sabit hacimli bir solunum cihazıyla akciğerlere suni olarak hava verildi (rodent ventilator mod. 7025, Ugo Basile, Comerio, Varese, Italy), 80 vuruş/dakikalık frekans ve 2.5 ml/kg'lık tidal hacim. Spontan nefes almadan kaçınmak amacıyla, hayvanlara intravenöz (i.v.) olarak panküronyum bromür (2 mg/kg) enjekte edildi. Bronkokonstriksiyon Cch 50 µg/kg i.v. enjeksiyon yoluyla indüklendi. Kontrol deneylerinde, bu dozdan tekrarlı enjeksiyonlar yeniden üretilebilir kısa süren (1-2 dakika süre) bronkospazmlar üretti. Tidal hacimdeki bir azalma olarak nicel hale getirilmiş bronkokonstriksiyon Konzett & Roessler in Konzett H. ve Roessler R. (1940). Versuchsanordnung zu untersuchungen an der bronchialmuskulatur. Arch. Exp. Path. Pharmac.; 195:71-74 yayınında tarif edilen metoda göre değerlendirildi.

Sistemik kan basıncı ve havayolu direncindeki değişimler, bir köprü amplifikatörüne (PowerLab; Ugo Basile, Italy) bağlanan dijital bir basınç transdüseri ile izlendi ve Chart 5 yazılımı (Ugo Basile, Italy) kullanarak kaydedildi.

5 Suni nefes alma ve kan basıncının stabilizasyonunda sonra, 3 stabil ve tekrarlanabilir bazal tepki elde edilene kadar hayvanlara her 3 dakikada Cch enjekte edildi (i.v.). Yüklemler 10 sayısını hiç geçmedi. Test bileşiklerinin etkisi, zamanla eşleşmiş, vehikül ile tedavi edilmiş hayvanlarda (kontroller) Cch'nin uyandırdığı bronkokonstriksiyonun % olarak inhibisyonu olarak ifade edildi.

## **BULUŞ BİLEŞİKLERİNİN FARMAKOLOJİK AKTİVİTESİ**

### 10 **PDE4 inhibitör aktivitesinin in vitro belirlenmesi**

Buluş bileşikleri için PDE4 inhibitör aktivitesinin belirlenmesi in vitro olarak aşağıda rapor edilen protokollerden birine göre gerçekleştirilebilir:

#### **PDE4B2 HTRF analizi:**

15 PDE4B2 aktivitesi, Perkin Elmer'den LANCE Ultra cAMP homojen zamanlı çözülmüş floresans rezonans enerji transferi (TR-FRET) analizi kullanarak saptanır. Bu analiz, öropiyum (Eu) şelat etiketli cAMP izleyici ve ULight™ boya ile etiketlenmiş cAMP-spesifik monoklonal antikolar (mAb) üzerindeki alanları bağlamak için örnek cAMP arasındaki rekabete dayanmaktadır. Bu analiz, 10 µl hacimde 384 kuyucuklu düşük hacimli plakalarda gerçekleştirilir. İnsan rekombinan PDE4B2 (80 pM), test bileşikleri 20 ile birlikte ya da olmadan 1 x HBSS, 5 mM HEPES, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, % 0.1 BSA, pH 7.4 içeren tampon içerisinde 3 nM cAMP ile 2 saat boyunca inkübe edilir. Enzimatik reaksiyonlar, öropiyum (Eu) şelat etiketli cAMP izleyici ve ULight™ boyuya ile etiketlenen cAMP-spesifik monoklonal antikolar (mAB) içeren kombine Stop/Saptama 25 Örnekler daha sonra plakalar bir EnVision okuyucu üzerinde 340 nm'de eksitasyon ve 665 nm ve 615 nm'de emisyonunda okunmadan önce 1 saat boyunca inkübe edilir. IC<sub>50</sub> değerleri, lineer olmayan bir eğri uydurma programı kullanarak rekabet eğrilerinden belirlenir.

#### **PDE4 hücresiz analiz protokolü**

30 PDE4 aktivitesi, U937 insan monositik süpernatantların hücre lizatında belirlenir. Hücreler kültive edilir, toplanır ve süpernatant fraksiyonu esasen Torphy TJ et al J.

Sistemik kan basıncı ve havayolu direncindeki değişimler, bir köprü amplifikatörüne (PowerLab; Ugo Basile, Italy) bağlanan dijital bir basınç transdüseri ile izlendi ve Chart 5 yazılımı (Ugo Basile, Italy) kullanarak kaydedildi.

5 Suni nefes alma ve kan basıncının stabilizasyonunda sonra, 3 stabil ve tekrarlanabilir bazal tepki elde edilene kadar hayvanlara her 3 dakikada Cch enjekte edildi (i.v.). Yüklemler 10 sayısını hiç geçmedi. Test bileşiklerinin etkisi, zamanla eşleşmiş, vehikül ile tedavi edilmiş hayvanlarda (kontroller) Cch'nin uyandırdığı bronkokonstriksiyonun % olarak inhibisyonu olarak ifade edildi.

## **BULUŞ BİLEŞİKLERİNİN FARMAKOLOJİK AKTİVİTESİ**

### **10 PDE4 inhibitör aktivitesinin in vitro belirlenmesi**

Buluş bileşikleri için PDE4 inhibitör aktivitesinin belirlenmesi in vitro olarak aşağıda rapor edilen protokollerden birine göre gerçekleştirilebilir:

#### **PDE4B2 HTRF analizi:**

15 PDE4B2 aktivitesi, Perkin Elmer'den LANCE Ultra cAMP homojen zamanlı çözülmüş floresans rezonans enerji transferi (TR-FRET) analizi kullanarak saptanır. Bu analiz, öropiyum (Eu) şelat etiketli cAMP izleyici ve ULight™ boya ile etiketlenmiş cAMP-spesifik monoklonal antikolar (mAb) üzerindeki alanları bağlamak için örnek cAMP arasındaki rekabete dayanmaktadır. Bu analiz, 10 µl hacimde 384 kuyucuklu düşük hacimli plakalarda gerçekleştirilir. İnsan rekombinan PDE4B2 (80 pM), test bileşikleri 20 ile birlikte ya da olmadan 1 x HBSS, 5 mM HEPES, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, % 0.1 BSA, pH 7.4 içeren tampon içerisinde 3 nM cAMP ile 2 saat boyunca inkübe edilir. Enzimatik reaksiyonlar, öropiyum (Eu) şelat etiketli cAMP izleyici ve ULight™ boyuya ile etiketlenen cAMP-spesifik monoklonal antikolar (mAB) içeren kombine Stop/Saptama 25 Örnekler daha sonra plakalar bir EnVision okuyucu üzerinde 340 nm'de eksitasyon ve 665 nm ve 615 nm'de emisyonunda okunmadan önce 1 saat boyunca inkübe edilir. IC<sub>50</sub> değerleri, lineer olmayan bir eğri uydurma programı kullanarak rekabet eğrilerinden belirlenir.

#### **PDE4 hücresiz analiz protokolü**

30 PDE4 aktivitesi, U937 insan monositik süpernatantların hücre lizatında belirlenir. Hücreler kültive edilir, toplanır ve süpernatant fraksiyonu esasen Torphy TJ et al J.

Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 263:1195-1205 yayınında tarif edildiği gibi hazırlanır.

U937 hücreleri % 10 fetal bovin serumu ve 100 µg/mL Pen-strep (Gibco) ile takviye edilen GlutaMAX™-I ortamla RPMI 1640 içerisinde 37°C'de % 5 CO<sub>2</sub> içerisinde yetiştirilir.

5 Hücreler toplanır ve soğuk PBS içerisinde santrifüjasyon (150 x g, 8 dak) yoluyla iki kez yıkanır. Yıkanan hücreler, son konsantrasyon 20 x 10<sup>6</sup> hücre /mL olacak şekilde soğuk Krebs-Ringer-Henseleit tampon içerisinde yeniden süspansiyon haline getirilir ve sonike edilir. 20 dakika boyunca 15000 x g hızla santrifüjasyondan sonra, süpernatantlar toplanır, numuneler ayrılır ve -80°C'de saklanır.

10 PDE4 aktivitesi, inkübasyon karışımlarından cAMP'ın kaybolması analiz edilerek hücre süpernatantlarında belirlenir.

Test bileşiklerinin konsantrasyonu 10<sup>-12</sup> M ve 10<sup>-6</sup> M aralığındadır. Reaksiyonlar, enzim sıcaklık inaktivasyonu (100°C'de 2.5 dakika) ile durdurulur ve rezidüel cAMP içeriği, tedarikçinin talimatları izlenerek PerkinElmer'den 'LANCE cAMP Analizi' kullanarak

15 belirlenir.

Sonuçlar, cAMP kaybolmasının % 50 inhibisyonuna (IC<sub>50</sub>) yol açan test bileşiği molar konsantrasyonunun ortalama ± standart sapması olarak ifade edilmiştir.

PDE4 aktivitesinin yüzdelik inhibisyonu, % 0 olarak sıcaklıkla inaktive edilen örneklerde cAMP gözden kaybolması ve % 100 olarak inhibitörlerin bulunmaması

20 durumunda cAMP gözden kaybolması varsayımıyla hesaplanır.

Yukarıda rapor edilen protokollerden birinde test edildiği zaman buluşun bileşikleri 100 nM'den düşük bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir.

### **M3 antagonizminin in vitro belirlenmesi**

Buluş bileşikleri için M3 antagonizminin in vitro olarak belirlenmesi aşağıda rapor

25 edilen protokollerden birine göre gerçekleştirilebilir:

#### **M3 Reseptör radyoligand bağlanma analizi:**

Perkin Elmer'den insan M3 reseptör membranları (15 µg/kuyucuk) test bileşikleriyle ya da test bileşikleri olmadan 0.52 nM Skopolamin Metil Klorür, [N-metil-3H] ya da spesifik olmayan bağlanmanın saptanması için doygun bir Atropin konsantrasyonu (5 µM) ile

30 inkübe edilir. Bu analiz, 250 µl'lik bir hacimde 96 kuyucuklu polipropilen plakalarda

Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 263:1195-1205 yayınında tarif edildiği gibi hazırlanır.

U937 hücreleri % 10 fetal bovin serumu ve 100 µg/mL Pen-strep (Gibco) ile takviye edilen GlutaMAX™-I ortamla RPMI 1640 içerisinde 37°C'de % 5 CO<sub>2</sub> içerisinde yetiştirilir.

5 Hücreler toplanır ve soğuk PBS içerisinde santrifüjasyon (150 x g, 8 dak) yoluyla iki kez yıkanır. Yıkanan hücreler, son konsantrasyon 20 x 10<sup>6</sup> hücre /mL olacak şekilde soğuk Krebs-Ringer-Henseleit tampon içerisinde yeniden süspansiyon haline getirilir ve sonike edilir. 20 dakika boyunca 15000 x g hızla santrifüjasyondan sonra, süpernatantlar toplanır, numuneler ayrılır ve -80°C'de saklanır.

10 PDE4 aktivitesi, inkübasyon karışımlarından cAMP'ın kaybolması analiz edilerek hücre süpernatantlarında belirlenir.

Test bileşiklerinin konsantrasyonu 10<sup>-12</sup> M ve 10<sup>-6</sup> M aralığındadır. Reaksiyonlar, enzim sıcaklık inaktivasyonu (100°C'de 2.5 dakika) ile durdurulur ve rezidüel cAMP içeriği, tedarikçinin talimatları izlenerek PerkinElmer'den 'LANCE cAMP Analizi' kullanarak  
15 belirlenir.

Sonuçlar, cAMP kaybolmasının % 50 inhibisyonuna (IC<sub>50</sub>) yol açan test bileşiği molar konsantrasyonunun ortalama ± standart sapması olarak ifade edilmiştir.

PDE4 aktivitesinin yüzdelik inhibisyonu, % 0 olarak sıcaklıkla inaktive edilen örneklerde cAMP gözden kaybolması ve % 100 olarak inhibitörlerin bulunmaması  
20 durumunda cAMP gözden kaybolması varsayımıyla hesaplanır.

Yukarıda rapor edilen protokollerden birinde test edildiği zaman buluşun bileşikleri 100 nM'den düşük bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir.

### **M3 antagonizminin in vitro belirlenmesi**

Buluş bileşikleri için M3 antagonizminin in vitro olarak belirlenmesi aşağıda rapor  
25 edilen protokollerden birine göre gerçekleştirilebilir:

#### **M3 Reseptör radyoligand bağlanma analizi:**

Perkin Elmer'den insan M3 reseptör membranları (15 µg/kuyucuk) test bileşikleriyle ya da test bileşikleri olmadan 0.52 nM Skopolamin Metil Klorür, [N-metil-3H] ya da spesifik olmayan bağlanmanın saptanması için doygun bir Atropin konsantrasyonu (5 µM) ile  
30 inkübe edilir. Bu analiz, 250 µl'lik bir hacimde 96 kuyucuklu polipropilen plakalarda



gerçekleştirilir. Kullanılan analiz tamponu 50 Tris-HCl, 154 mM NaCl (pH 7.4). DMSO'nun son analiz konsantrasyonu % 0.5'tir (h/h). Plakalar tecrit edilir ve bir orbital karıştırıcı (düşük hız) üzerinde oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilir. Membranlar, 200 µl analiz tamponuyla dört kez yıkanan bir filtre manifoldu kullanarak, % 0.5 polietilenimin (h/h) ile önceden işleme tabi tutulan 96 kuyucuklu unifilter GF/C filtre plakaları üzerinde toplanır. Plakalar, 50 µl mikrosint-0 eklenmeden önce kurutulur, daha sonra bir Trilux Microbeta sintilasyon sayacında okunur. IC50 değerleri, lineer olmayan bir eğri uydurma programı kullanarak rekabet eğrilerinden belirlenir. Ki değerleri, Cheng ve Prusoff eşitliğiyle IC50 değerlerinden hesaplanır.

### 10 **M3 Bağlanma analizi:**

İnsan M3-reseptörünü (Swissprot P20309) eksprese eden CHO-K1 klon hücreleri, Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup> olmayan fosfat tamponlu salin içerisinde hasat edilmiş ve 3 dakika boyunca 1500 rpm hızla santrifüjasyon yoluyla toplanmıştır. Peletler bir boz sıcaklığında tampon A'da (15 mM Tris-HCl pH 7.4, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA) yeniden süspansiyon haline getirilmiş ve bir PBI politron (15 s boyunca 5'e ayarlı) ile homojenize edilmiştir. Ham membran fraksiyonu, 4°C'de 20 dakika boyunca 40000 g hızla ardışık iki santrifüjasyon adımıyla toplanmış, tampon A'da bir yıkama adımıyla ayrıştırılmıştır. Elde edilen peletler nihai olarak tampon B'de (75 mM Tris HCl pH 7.4, 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 250 mM sükroz) yeniden süspansiyon haline getirilmiş ve numuneler -80°C'de saklanmıştır.

Deney günü, dondurulan membranlar tampon C (50 mM Tris-HCl pH 7.4, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA) içerisinde yeniden süspansiyon haline getirilmiştir. M3 bağlanma alanlarını etiketlemek için selektif olmayan muskarinik radyoligand [<sup>3</sup>H]-N-metil skopolamin (Mol. Pharmacol. 45:899-907) kullanılmıştır. Bağlanma deneyleri, 0.1-0.3 nM'de radyoligand konsantrasyonunda 96 kuyucuklu plakalarda çift kopya olarak (on nokta konsantrasyon eğrileri) gerçekleştirilmiştir. Spesifik olmayan bağlanma, soğuk N-metil skopolamin 10 µM varlığında belirlenmiştir. Örnekler (son hacim 0.75 mL) 90 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Reaksiyon, GF/B Unifilter plakalar içerisinde hızlı filtrasyon yoluyla sonlandırılmış ve bir Packard Filtermate Harvester kullanarak ve iki yıkama (0.75 mL) gerçekleştirilmiştir. Filtreler üzerindeki radyoaktivite, bir mikropilaka sintilasyon sayacı TriCarb 2500 (PerkinElmer) vasıtasıyla ölçülmüştür.

Yukarıda rapor edilen protokollerden birinde test edildiği zaman buluşun bileşikleri 100

gerçekleştirilir. Kullanılan analiz tamponu 50 Tris-HCl, 154 mM NaCl (pH 7.4). DMSO'nun son analiz konsantrasyonu % 0.5'tir (h/h). Plakalar tecrit edilir ve bir orbital karıştırıcı (düşük hız) üzerinde oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilir. Membranlar, 200 µl analiz tamponuyla dört kez yıkanan bir filtre manifoldu kullanarak, % 0.5 polietilenimin (h/h) ile önceden işleme tabi tutulan 96 kuyucuklu unifilter GF/C filtre plakaları üzerinde toplanır. Plakalar, 50 µl mikrosint-0 eklenmeden önce kurutulur, daha sonra bir Trilux Microbeta sintilasyon sayacında okunur. IC50 değerleri, lineer olmayan bir eğri uydurma programı kullanarak rekabet eğrilerinden belirlenir. Ki değerleri, Cheng ve Prusoff eşitliğiyle IC50 değerlerinden hesaplanır.

### 10 **M3 Bağlanma analizi:**

İnsan M3-reseptörünü (Swissprot P20309) eksprese eden CHO-K1 klon hücreleri, Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup> olmayan fosfat tamponlu salin içerisinde hasat edilmiş ve 3 dakika boyunca 1500 rpm hızla santrifüjasyon yoluyla toplanmıştır. Peletler bir boz sıcaklığında tampon A'da (15 mM Tris-HCl pH 7.4, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA) yeniden süspansiyon haline getirilmiş ve bir PBI politron (15 s boyunca 5'e ayarlı) ile homojenize edilmiştir. Ham membran fraksiyonu, 4°C'de 20 dakika boyunca 40000 g hızla ardışık iki santrifüjasyon adımıyla toplanmış, tampon A'da bir yıkama adımıyla ayrıştırılmıştır. Elde edilen peletler nihai olarak tampon B'de (75 mM Tris HCl pH 7.4, 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 250 mM sükroz) yeniden süspansiyon haline getirilmiş ve numuneler -80°C'de saklanmıştır.

Deney günü, dondurulan membranlar tampon C (50 mM Tris-HCl pH 7.4, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA) içerisinde yeniden süspansiyon haline getirilmiştir. M3 bağlanma alanlarını etiketlemek için selektif olmayan muskarinik radyoligand [<sup>3</sup>H]-N-metil skopolamin (Mol. Pharmacol. 45:899-907) kullanılmıştır. Bağlanma deneyleri, 0.1-0.3 nM'de radyoligand konsantrasyonunda 96 kuyucuklu plakalarda çift kopya olarak (on nokta konsantrasyon eğrileri) gerçekleştirilmiştir. Spesifik olmayan bağlanma, soğuk N-metil skopolamin 10 µM varlığında belirlenmiştir. Örnekler (son hacim 0.75 mL) 90 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Reaksiyon, GF/B Unifilter plakalar içerisinde hızlı filtrasyon yoluyla sonlandırılmış ve bir Packard Filtermate Harvester kullanarak ve iki yıkama (0.75 mL) gerçekleştirilmiştir. Filtreler üzerindeki radyoaktivite, bir mikropilaka sintilasyon sayacı TriCarb 2500 (PerkinElmer) vasıtasıyla ölçülmüştür.

Yukarıda rapor edilen protokollerden birinde test edildiği zaman buluşun bileşikleri 100

nM'den düşük bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir.

Buluşun bileşikleri hem PDE4 hücresiz hem de M3 bağlanma analizlerinde 100 nM'den az bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir, tercihen 10 nM'den, hatta 1 nM'den az bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir. Daha aktif bileşiklerle kıyaslandığı zaman düşük aktiviteye sahip olan 5 bileşikler, in vivo olarak kendi farmakolojik profilleri dikkate alınarak ve spesifik olarak bahsedilen iyileştirilmiş etki süresini sergilediği zaman gelişim için tercih edilebilir.

Aşağıdaki tabloda, aşağıdaki aralıklara göre sınıflandırılan IC<sub>50</sub> verileri yukarıdaki metotlarda test edilen bileşikler için rapor edilmektedir:

+: 10-100 nM aralığında M3 IC<sub>50</sub>

10 ++: 1-10 nM aralığında M3 IC<sub>50</sub>

+++ : M3 IC<sub>50</sub> <=1 nM

+: 10-100 nM aralığında PDE4B2 IC<sub>50</sub>

++: 1-10 nM aralığında PDE4B2 IC<sub>50</sub>

+++ : PDE4B2 IC<sub>50</sub> <=1 nM

Ör. no	M3 IC <sub>50</sub> aktivitesi	PDE4B2 IC <sub>50</sub> aktivitesi
1	+	++
2	+	++
3	++	++
4	++	+++
5	++	++
6	++	+++
7	+	++
8	+++	+++
9	+	++
10	++	+++
11	++	+++
12	++	+++
13	++	++
14	++	++
15	++	++
16	++	++
17	++	++
18	++	++
19	+	+++

nM'den düşük bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir.

Buluşun bileşikleri hem PDE4 hücresiz hem de M3 bağlanma analizlerinde 100 nM'den az bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir, tercihen 10 nM'den, hatta 1 nM'den az bir IC<sub>50</sub> değeri sergilemiştir. Daha aktif bileşiklerle kıyaslandığı zaman düşük aktiviteye sahip olan bileşikler, in vivo olarak kendi farmakolojik profilleri dikkate alınarak ve spesifik olarak bahsedilen iyileştirilmiş etki süresini sergilediği zaman gelişim için tercih edilebilir.

Aşağıdaki tabloda, aşağıdaki aralıklara göre sınıflandırılan IC<sub>50</sub> verileri yukarıdaki metotlarda test edilen bileşikler için rapor edilmektedir:

+: 10-100 nM aralığında M3 IC<sub>50</sub>

10 ++: 1-10 nM aralığında M3 IC<sub>50</sub>

+++ : M3 IC<sub>50</sub> <=1 nM

+: 10-100 nM aralığında PDE4B2 IC<sub>50</sub>

++: 1-10 nM aralığında PDE4B2 IC<sub>50</sub>

+++ : PDE4B2 IC<sub>50</sub> <=1 nM

Ör. no	M3 IC <sub>50</sub> aktivitesi	PDE4B2 IC <sub>50</sub> aktivitesi
1	+	++
2	+	++
3	++	++
4	++	+++
5	++	++
6	++	+++
7	+	++
8	+++	+++
9	+	++
10	++	+++
11	++	+++
12	++	+++
13	++	++
14	++	++
15	++	++
16	++	++
17	++	++
18	++	++
19	+	+++

21	+	++
22	+	++
23	++	++
24	++	++
25	++	++
26	++	++
27	++	++
28	+++	++
29	+	++
30	+	++
31	+	++
32	+	++
33	+++	+++
34	++	++
35	++	+++
36	++	++
37	++	+++
38	++	++
41	++	+++
42	+	++
44	++	++
45	+++	++
46	++	++
47	++	++
48	+	+++
49	+	++
50	++	+++
52	+	++
53	+	++
54	+++	++
55	+	+++
56	+++	+++
57	+	++
58	++	+++
59	++	+++
60	+++	+++
62	+	+++
63	+	++
64	+++	+++
65	+	++
66	++	++

21	+	++
22	+	++
23	++	++
24	++	++
25	++	++
26	++	++
27	++	++
28	+++	++
29	+	++
30	+	++
31	+	++
32	+	++
33	+++	+++
34	++	++
35	++	+++
36	++	++
37	++	+++
38	++	++
41	++	+++
42	+	++
44	++	++
45	+++	++
46	++	++
47	++	++
48	+	+++
49	+	++
50	++	+++
52	+	++
53	+	++
54	+++	++
55	+	+++
56	+++	+++
57	+	++
58	++	+++
59	++	+++
60	+++	+++
62	+	+++
63	+	++
64	+++	+++
65	+	++
66	++	++

67	+	+++
68	++	+++
69	++	+++
70	+	++
71	++	++
72	+++	++
73	+	++
74	+++	++
75	+	++
76	++	++
77	+	++
78	++	+++
79	+	+++
80	++	+++
82	+	++
83	+	++
84	++	++
85	++	++
86	+	++
87	++	++
88	+	+++
89	++	+++
90	+	+++
91	++	+++
92	+	++
93	+++	++
94	++	++
95	+++	++
97	++	+++
99	++	+++
101	++	++
102	+++	+++
103	++	++
104	+	+++
105	++	++
106	+	++
107	+	+++
108	+++	+++
109	++	+++
111	+	+++
112	++	+++

67	+	+++
68	++	+++
69	++	+++
70	+	++
71	++	++
72	+++	++
73	+	++
74	+++	++
75	+	++
76	++	++
77	+	++
78	++	+++
79	+	+++
80	++	+++
82	+	++
83	+	++
84	++	++
85	++	++
86	+	++
87	++	++
88	+	+++
89	++	+++
90	+	+++
91	++	+++
92	+	++
93	+++	++
94	++	++
95	+++	++
97	++	+++
99	++	+++
101	++	++
102	+++	+++
103	++	++
104	+	+++
105	++	++
106	+	++
107	+	+++
108	+++	+++
109	++	+++
111	+	+++
112	++	+++



113	++	++
114	+	++
115	++	++
116	++	++
117	+++	++
118	+	+++
119	++	++
120	+	+++
121	+	++
122	++	+++
123	+	++
124	++	++
125	+	+++
126	+++	++
127	+	+++
128	+++	++
129	+	++
* M3 Reseptör radyoligand bağlanma analizi ** PDE4B2 HTRF analizi		

113	++	++
114	+	++
115	++	++
116	++	++
117	+++	++
118	+	+++
119	++	++
120	+	+++
121	+	++
122	++	+++
123	+	++
124	++	++
125	+	+++
126	+++	++
127	+	+++
128	+++	++
129	+	++
* M3 Reseptör radyoligand bağlanma analizi		
** PDE4B2 HTRF analizi		

## TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar 5 referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

### Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2014086852 A [0018]
- WO 2014086849 A [0018] [0101] [0206] [0207]
- WO 2014086855 A [0018]
- WO 2015082616 A [0018]
- WO 2015082619 A [0018]
- US 2014155427 A1 [0210]
- EP 2014076572 W [0320]
- EP 2015062417 W [0320]

### Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **T.W. GREEN.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1999 [0125]
- Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook. Mack Pub, [0129]
- **KONZETT H. ; ROESSLER R.** Versuchsanordnung zu untersuchungen an der bronchialmuskulatur. Arch.Exp.Path.Pharmak., 1940, vol. 195, 71-74 [0330]
- **TORPHY TJ et al.** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, vol. 263, 1195-1205 [0335]
- Mol. Pharmacol., vol. 45, 899-907 [0346]

## TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar 5 referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

### Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2014086852 A [0018]
- WO 2014086849 A [0018] [0101] [0206] [0207]
- WO 2014086855 A [0018]
- WO 2015082616 A [0018]
- WO 2015082619 A [0018]
- US 2014155427 A1 [0210]
- EP 2014076572 W [0320]
- EP 2015062417 W [0320]

### Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **T.W. GREEN.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1999 [0125]
- Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook. Mack Pub, [0129]
- **KONZETT H. ; ROESSLER R.** Versuchsanordnung zu untersuchungen an der bronchialmuskulatur. Arch.Exp.Path.Pharmak., 1940, vol. 195, 71-74 [0330]
- **TORPHY TJ et al.** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, vol. 263, 1195-1205 [0335]
- Mol. Pharmacol., vol. 45, 899-907 [0346]