



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201718549 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：105125345

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 09 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30) 優先權：2015/08/11

美國

62/203,791

(71) 申請人：V I I V 醫療保健英國 (NO. 5) 有限公司 (英國) VIIV HEALTHCARE UK (NO. 5) LIMITED (GB)

英國

(72) 發明人：伊斯曼 凱爾 J EASTMAN, KYLE J. (US)；凱多 約翰 F KADOW, JOHN F.

(US)；奈度 B 那拉辛胡路 NAIDU, B. NARASIMHULU (US)；帕賽拉 凱爾

E PARCELLA, KYLE E. (US)；王濤 WANG, TAO (US)；尹志偉 YIN, ZHIWEI

(US)；張中興 ZHANG ZHONG XING (CN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 123 頁

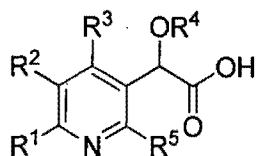
(54) 名稱

做為人類免疫缺陷病毒複製抑制劑之 5 - (N - 苯甲基四氫異喹啉 - 6 - 基) 吡啶 - 3 - 基乙酸衍生物

5-(N-BENZYL TETRAHYDROISOQUINOLIN-6-YL) PYRIDIN-3-YL ACETIC ACID DERIVATIVES AS INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS REPLICATION

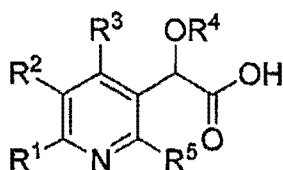
(57) 摘要

本文揭示式 I 化合物(包括醫藥上可接受之鹽)、包含該等化合物之醫藥組合物、製備該等化合物之方法，及其於抑制 HIV 整合酶及治療感染 HIV 或 AIDS 者之用途。



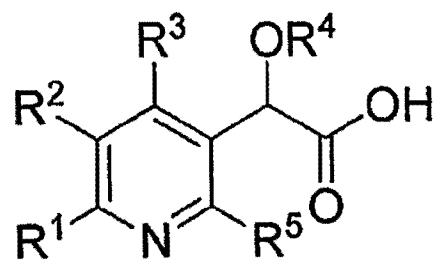
I

Disclosed are compounds of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions comprising the compounds, methods for making the compounds and their use in inhibiting HIV integrase and treating those infected with HIV or AIDS.



I

特徵化學式：



I

發明摘要

※ 申請案號： 105125345

※ 申請日： 105/08/09

※IPC 分類： *G07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

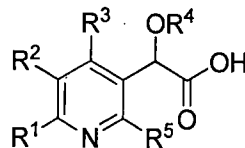
【發明名稱】

做為人類免疫缺陷病毒複製抑制劑之5-(N-苯甲基四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基乙酸衍生物

5-(N-BENZYL TETRAHYDROISOQUINOLIN-6-YL) PYRIDIN-3-YL ACETIC ACID DERIVATIVES AS INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS REPLICATION

【中文】

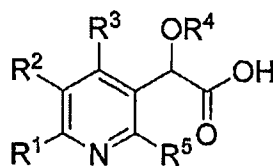
本文揭示式I化合物(包括醫藥上可接受之鹽)、包含該等化合物之醫藥組合物、製備該等化合物之方法，及其於抑制HIV整合酶及治療感染HIV或AIDS者之用途。



I

【英文】

Disclosed are compounds of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions comprising the compounds, methods for making the compounds and their use in inhibiting HIV integrase and treating those infected with HIV or AIDS.



I

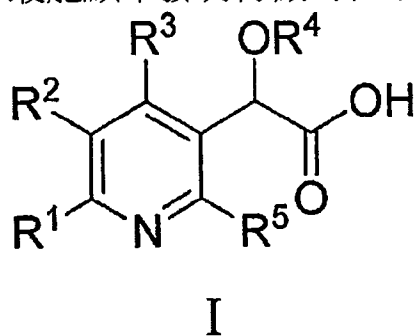
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

做為人類免疫缺陷病毒複製抑制劑之5-(N-苯甲基四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基乙酸衍生物

5-(N-BENZYL TETRAHYDROISOQUINOLIN-6-YL) PYRIDIN-3-YL ACETIC ACID DERIVATIVES AS INHIBITORS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS REPLICATION

相關申請案交叉參考

本申請案主張於2015年8月11日提出申請之美國臨時申請案第62/203,791號之權益。

【技術領域】

本發明係關於化合物、組合物及用於治療人類免疫缺陷病毒(HIV)感染之方法。更特定而言，本發明提供HIV之新穎抑制劑、含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療HIV感染之方法。本發明亦係關於製備下文所述化合物之方法。

【先前技術】

人類免疫缺陷病毒(HIV)鑑別為負責獲得性免疫缺陷症候群(AIDS) (一種特徵在於免疫系統破壞及不能抵抗威脅生命之伺機性感染之致命疾病)之致病因子。最近統計學指示，世界範圍內估計3530萬人感染該病毒(UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013)。除已感染之大量個體外，該病毒繼續傳播。來自2013之估計指向僅當年即有接近340萬新感染。在同一年，存在約160萬例與HIV及AIDS相關之死亡。

HIV感染之個體之當前療法由經核准抗反轉錄病毒試劑之組合組

成。目前兩打以上藥物核准做為單一藥劑或做為固定劑量組合或單一錠劑方案用於HIV感染，後兩個含有2至4種核准藥劑。該等藥劑屬多個不同種類，其靶向病毒酶或病毒複製循環期間之病毒蛋白之功能。因此，藥劑分類為核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)、整合酶抑制劑(INI)或進入抑制劑(一者馬拉維洛(maraviroc)靶向宿主CCR5蛋白，而另一者恩夫韋肽(enfuvirtide)係靶向病毒gp160蛋白之gp41區之肽)。另外，無抗病毒活性之藥物動力學增強子(即，科比司他(cobicistat)，以商品名TYBOST™ (科比司他)錠劑購自Gilead Sciences)最近經核准與可受益於加強之某些抗反轉錄病毒藥劑(ARV)組合使用。

在美國，其中組合療法廣泛可用，HIV相關死亡之數目顯著下降(Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 853-860)。

不幸的是，並非所有患者皆有反應且大量對此療法失敗。事實上，初始研究表明，約30-50%患者最終對抑制組合中之至少一種藥物失敗。在大部分情形下，治療失敗係由病毒抗性之出現引起。病毒抗性又係由以下引起：感染過程期間之HIV-1之複製速率、以及與病毒聚合酶相關之相對高病毒突變速率及缺乏服用處方醫藥之HIV感染個體之黏著性。顯然，需要較佳具有抵抗已對目前核准之藥物具有抗性之病毒的活性之新抗病毒藥劑。其他重要因子包括較目前核准之藥物中之許多者改良安全性及更便利投藥方案。

已揭示抑制HIV複製之化合物。參見(例如)以下專利申請案：

WO2007131350 、 WO2009062285 、 WO2009062288 、
 WO2009062289 、 WO2009062308 、 WO2010130034 、
 WO2010130842 、 WO2011015641 、 WO2011076765 、

WO2012033735 、 WO2013123148 、 WO2013134113 、
WO2014164467、WO2014159959及WO2015126726。

業內現在需要新穎且可用於治療HIV之額外化合物。另外，該等化合物可期望地為醫藥使用提供優點，例如，關於其作用機制、結合、抑制效能、靶選擇性、溶解性、安全性概況或生物利用度中之一或多者。亦需要新調配物及利用該等化合物之治療方法。

【發明內容】

本發明涵蓋式I化合物(包括醫藥上可接受之鹽)、以及醫藥組合物、及其於抑制HIV及治療感染HIV或AIDS之彼等中之用途。

由於本發明，現可提供新穎且可用於治療HIV之化合物。另外，該等化合物可為醫藥使用提供優點，例如，關於其作用機制、結合、抑制效能、靶選擇性、溶解性、安全性概況或生物利用度中之一或多者。

本發明亦提供包含本發明化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)及醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑之醫藥組合物。

另外，本發明提供治療HIV感染之方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物。

另外，本發明提供抑制HIV整合酶之方法。

根據本發明，亦提供製備本發明化合物之方法。

本發明係關於下文闡述之該等以及其他重要目的。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

除非另有說明，否則該等術語具有以下含義。

「烷基」意指包括1至10個碳、且較佳1至6個碳之直鏈或具支鏈飽和烴。

「烯基」意指包括2至10個碳及至少一個雙鍵且視情況經0至3個鹵基或烷氧基取代之直鏈或具支鏈烷基。

「炔基」意指包括2至10個碳、較佳2至6個碳、含有至少一個三鍵且視情況經0至3個鹵基或烷氧基取代之直鏈或具支鏈烷基。

「芳基」意指包括1至3個稠合及/或鍵結且至少一個或其組合係芳香族之環的碳環基團。非芳香族碳環部分(若存在)包括C₃至C₇烷基。芳香族基團之實例包括(但不限於)二氫茛基、茛基、萘基、苯基、四氫萘基及環丙基苯基。芳基可經由基團中之任何可取代之碳原子附接至母體結構。

「芳基烷基」係經由烷基部分附接至1至2個芳基且連接至母體結構之C₁-C₅烷基。實例包括(但不限於)-(CH₂)_nPh (其中n = 1-5)、-CH(CH₃)Ph、-CH(Ph)₂。

「芳基氧基」係藉由氧附接至母體結構之芳基。

「環烷基」意指由3至7個碳構成之單環狀環系統。

「鹵基」包括氟、氯、溴及碘。

「鹵烷基」及「鹵烷氧基」包括自單鹵基至全鹵基之所有鹵化異構物。

「雜芳基」係如下文所定義雜環基之亞組且包括1至3個環，其中至少一個或其組合係芳香族且芳香族基團含有至少一個選自氧、氮或硫之群之原子。

「雜環基或雜環」意指1至3個包括碳及至少一個獨立地選自氧、氮及硫之其他原子之環的環狀基團。環可經由直接或螺附接橋接、稠合及/或鍵結，選擇係一個或其組合為芳香族。實例包括(但不限於)氮雜吡啶、氮雜吡啶啉、氮雜環丁烷、苯并咪唑、苯并二氧雜環戊烯基、苯并異噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并噻吩、苯并噁唑、呋唑、吡唑、吡啶、二鹵基苯并二氧雜環戊烯基、二氫苯并咪唑、二氫

-苯并[1,4]噁嗪、1,3-二氫苯并[c]噁吩2,2-二氧化物、2,3-二氫苯并[d]異噁唑1,1-二氧化物、3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶及其區域異構物變體、6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪及其區域異構物變體、呋喃基苯基、咪唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、吲唑、吲哚、吲哚啉、異喹啉、異喹啉酮、異噁唑啉1,1-二氧化物、嗎啉、2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷、噁二唑-苯基、噁唑、苯基氮雜環丁烷、苯基吲唑、苯基六氫吡啶、苯基六氫吡嗪、苯基噁唑、苯基吡咯啉、六氫吡啶、吡啶、吡啶基苯基、吡啶基吡咯啉、嘧啶、嘧啶基苯基、吡唑-苯基、吡咯啉、吡咯啉-2-酮、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶及其區域異構物變體、吡咯、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶及其區域異構物變體、喹啉、喹啉、喹啉啉、四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫-1,8-萘啉、四氫喹啉、4,5,6,7-四氫噁吩并[3,2-c]吡啶、1,2,5-噁二唑啉1,1-二氧化物、噁吩、噁吩基苯基、三唑或三唑酮。除非另外明確闡述，否則雜環基可經由產生穩定化合物之基團中之任何適宜原子附接至母體結構。

應理解，所注意雜環實例之亞組涵蓋區域異構物。例如，「氮雜吲哚」係指以下區域異構物中之任一者：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶及1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。另外，如(例如)「5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪及其區域異構物變體」中之「區域異構物變體」記號亦可涵蓋7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-c]嗒嗪、1H-吡咯并[2,3-d]嗒嗪、5H-吡咯并[3,2-c]嗒嗪及5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶。類似地，6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪及其區域異構物變體可涵蓋6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶及6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-c]嗒嗪。亦應理解，無「區域異構物變體」記號並不以任何方式將申請專利範圍之範疇限於僅所述實例。

「雜環基烷基」係經由C₁-C₅烷基附接至母體結構之雜環基部

分。實例包括(但不限於) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^Z$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{R}^Z)$ ，其中 $n = 1-5$ 且 R^Z 選自苯并咪唑、咪唑、吡唑、異噁唑、苯基-吡唑、吡啶、喹啉、噻唑、三唑、三唑酮、噁二唑。

具有烴部分(例如烷氧基)之術語包括具有指示數目之碳原子之烴部分之直鏈及具支鏈異構物。

鍵結及位置鍵結關係係如由有機化學之從業人員所理解穩定之彼等。

括號內及多括號內術語意欲向熟習此項技術者闡明鍵結關係。舉例而言，諸如((R)烷基)等術語意指進一步經取代基R取代之烷基取代基。

化學圖式圖解說明為在可變位置處鍵結於多環系統(例如二環系統)上之取代基意欲鍵結至繪示其所附加之環。括號內及多括號內術語意欲向熟習此項技術者闡明鍵結關係。舉例而言，諸如((R)烷基)等術語意指進一步經取代基R取代之烷基取代基。

在提及式I化合物與至少一種抗HIV藥劑之投與時「組合」、「共投與」、「並行」及類似術語意指組份係組合抗反轉錄病毒療法或高度活性抗反轉錄病毒療法(「HAART」)之部分，如由AIDS及HIV感染領域中之從業人員所瞭解。

「治療有效」意指為患者提供益處所需藥劑之量，如AIDS及HIV感染領域中之從業人員所瞭解。一般而言，治療之目標係抑制病毒負荷、恢復及保存免疫功能、改良生活品質及降低HIV相關之發病率及死亡率。

「患者」意指感染HIV病毒之人。

如AIDS及HIV感染之領域中之從業人員所瞭解來使用「治療」、「療法」、「方案」、「HCV感染」、「ARC」、「AIDS」及相關術語。

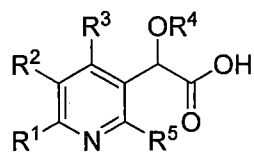
本文中未明確闡述之彼等術語將具有業內通常瞭解及接受之含義。

本發明包括化合物之所有醫藥上可接受之鹽形式。醫藥上可接受之鹽係抗衡離子並不顯著有助於化合物之生理活性或毒性且由此用作藥理學等效物之彼等。該等鹽可根據採用市售試劑之常見有機技術製得。一些陰離子鹽形式包括乙酸鹽、醋硬脂酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物、氯化物、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、葡糖醛酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、碘化物、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及昔萘酸鹽。一些陽離子鹽形式包括銨鹽、鋁鹽、苜星青黴素 (benzathine) 鹽、鉍鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、鋰鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、4-苯基環己胺鹽、六氫吡嗪鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺基丁三醇鹽及鋅鹽。

本發明化合物中之一些以立體異構物形式存在。本發明包括化合物之所有立體異構物形式，包括鏡像異構物及非鏡像異構物。製備及分離立體異構物之方法為業內已知。本發明包括化合物之所有互變異構物形式。本發明包括阻轉異構物及旋轉異構物。

本發明意欲包括出現於本發明化合物中之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但具有不同質量數之彼等原子。概括舉例而言但不加以限制，氫之同位素包含氕及氘。碳之同位素包括¹³C及¹⁴C。同位素標記之本發明化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與本文中所述方法類似之方法使用適當同位素標記試劑代替原本採用之未標記試劑來製備。該等化合物可具有多種潛在應用，例如做為測定生物學活性之標準及試劑。在穩定同位素之情形下，該等化合物可具有有利地改良生物學、藥理學或藥物動力學性質之潛力。

在本發明之態樣中，提供式I化合物：



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

R^5 係烷基；

R^6 選自 Ar^1 、(Ar^1)烷基、(吡啶基)烷基、氰基環烷基或(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基；且

Ar^1 係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之態樣中， R^2 係經1個 R^6 取代基取代之四氫異喹啉基。

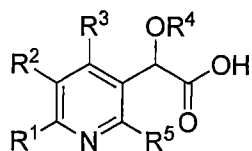
在本發明之態樣中， R^3 係經0至3個選自以下之取代基取代之六氫吡啶基：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基。

在本發明之態樣中， R^6 係(Ar^1)烷基。

在本發明之態樣中， R^6 係 Ar^1 、(吡啶基)烷基、(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基或氰基環烷基。

在本發明之態樣中， Ar^1 係經0至3個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基。

在本發明之態樣中，提供式I化合物：



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 係經0至3個選自以下之取代基取代之六氫吡啶基：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

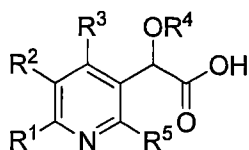
R^5 係烷基；

R^6 選自 Ar^1 、(Ar^1)烷基、(吡啶基)烷基、氰基環烷基或(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基；且

Ar^1 係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之態樣中，提供式I化合物：



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

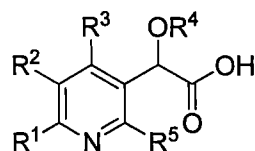
R^5 係烷基；

R^6 係(Ar^1)烷基；且

Ar^1 係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之態樣中，提供式I化合物：



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下

之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

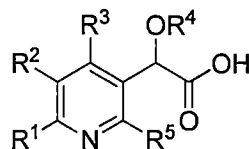
R^5 係烷基；

R^6 選自 Ar^1 、(吡啶基)烷基、(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基或氰基環烷基；且

Ar^1 係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之態樣中，提供式I化合物：



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

R^5 係烷基；

R^6 選自 Ar^1 、(Ar^1)烷基、(吡啶基)烷基、氰基環烷基或(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基；且

Ar^1 係經0至3個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷

基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

對於特定式I化合物，可變取代基(包括 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 Ar^1)之任何情況之範疇可獨立於可變取代基之任何其他情況之範疇使用。因此，本發明包括不同態樣之組合。

在本發明之態樣中，提供可用於治療HIV感染之組合物，其包含治療量之式I化合物及醫藥上可接受之載劑。在本發明之態樣中，組合物進一步包含治療有效量之至少一種用於治療AIDS或HIV感染之選自以下之其他藥劑及醫藥上可接受之載劑：核苷HIV反轉錄酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV附著抑制劑、CCR5抑制劑、CXCR4抑制劑、HIV出芽或成熟抑制劑及HIV整合酶抑制劑。在本發明之態樣中，其他藥劑係德羅格韋。

在本發明之態樣中，提供治療HIV感染之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。在本發明之態樣中，該方法進一步包含投與治療有效量之至少一種用於治療AIDS或HIV感染之選自以下之其他藥劑：核苷HIV反轉錄酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV附著抑制劑、CCR5抑制劑、CXCR4抑制劑、HIV出芽或成熟抑制劑及HIV整合酶抑制劑。在本發明之態樣中，其他藥劑係德羅格韋。在本發明之態樣中，其他藥劑係在式I化合物之前、同時或之後投與患者。

根據本發明之較佳化合物包括以下：

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-3-((6-(5-(第三丁氧基(羧基)甲基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)苯甲酸；

(S)-2-(5-(2-([1,1'-聯苯]-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(2S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(1-苯基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(5-(2-([1,1'-聯苯]-4-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-

(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-(第三丁基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3,4,5-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-4-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-異丙基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,4-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-5-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-異丙基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-乙基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氰基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氰基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氟基-2-氟苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氟基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氟基-2-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2,3-二甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙

酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-異丙基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-(第三丁基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙

酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(5-(2-(2-(苯甲基氧基)-3,5-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4,5-二氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-(2-羥基乙氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯-6-乙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四

氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,5-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-乙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-(二氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)

乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-乙氧基-2,4-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-3-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-2-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2,6-二氟苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-氟苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-異丙基-2-甲氧基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯甲基))-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙

酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-異丙基-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-羥基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,3-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-乙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-異丙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-

基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-異丙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-異丁氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-異丙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(吡啶-6-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(5-(2-(3,4-雙(二氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-苯氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-異丙氧基-2,6-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-(1-氰基環丙基)苯甲基)-1,2,3,4-四

氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(壬基氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基-5-(2-(2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基))-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基))-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基))-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基))-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基))-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基))-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基))-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸；
及

(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基))-2-甲基吡啶-3-基)乙酸；及其醫藥上可接受之鹽。

本文所述之本發明化合物通常可以醫藥組合物形式投與。該等組合物包括治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑，且可含有習用賦形劑及/或稀釋劑。治療有效量係提供有意義之患者益處所需之量。醫藥上可接受之載劑係具有可接受之安全性概況之彼等習用已知載劑。組合物涵蓋所有常用固體及液體形式，包括膠囊、錠劑、菱形錠劑及粉末、以及液體懸浮液、糖漿、酏劑及溶液。組合物係使用可用調配技術及通常用於組合物中之賦形劑(例如結合及潤濕劑)及媒劑(例如水及醇)來製得。參見(例如)

Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)。

通常以每個劑量提供約1至1000毫克(「mg」)活性成份之劑量單位及組合物調配之固體組合物係典型的。劑量之一些實例係1 mg、10 mg、100 mg、250 mg、500 mg及1000 mg。通常,其他抗反轉錄病毒藥劑可以類似於臨床上使用之該種類之藥劑之單位範圍存在。通常,其係約0.25-1000 mg/單位。

液體組合物通常在劑量單位範圍內。通常,液體組合物在約1-100毫克/毫升(「mg/mL」)之單位劑量範圍內。劑量之一些實例係1 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mL、50 mg/mL及100 mg/mL。通常,其他抗反轉錄病毒藥劑可以類似於臨床上使用之該種類之藥劑之單位範圍存在。通常,其係約1-100 mg/mL。

本發明涵蓋所有習用投與模式;經口及非經腸方法較佳。通常,劑量方案可類似於臨床上使用之其他抗反轉錄病毒藥劑。通常,日劑量為每日約1-100毫克/公斤(「mg/kg」)體重。通常,經口需要更多化合物且非經腸需要較少。然而,具體劑量方案將藉由醫師使用合理醫學判斷來確定。

本發明化合物期望地具有抵抗HIV之活性。因此,本發明之另一態樣係一種治療人類患者之HIV感染之方法,其包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑。

本發明亦涵蓋以組合療法給予該化合物之方法。亦即,該化合物可與可用於治療AIDS及HIV感染之其他藥劑連合但分開使用。該化合物亦可用於組合療法中,其中該化合物及一或多種其他藥劑在物理上一起以固定劑量組合(FDC)。該等藥劑中之一些包括HIV附著抑制劑、CCR5抑制劑、CXCR4抑制劑、HIV細胞融合抑制劑、HIV整合酶

抑制劑、HIV核苷反轉錄酶抑制劑、HIV非核苷反轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、出芽及成熟抑制劑、HIV衣殼抑制劑、抗感染劑及免疫調節劑，例如PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、抗體及諸如此類。在該等組合方法中，通常會連合其他藥劑以約1-100 mg/kg體重之日劑量給予式I化合物。通常會以治療使用量給予其他藥劑。然而，特定劑量方案將由醫師使用合理醫學判斷確定。

核苷HIV反轉錄酶抑制劑之實例包括阿巴卡韋(abacavir)、去羥肌苷(didanosine)、恩曲他濱(emtricitabine)、拉米夫定(lamivudine)、司他夫定(stavudine)、泰諾福韋(tenofovir)、紮昔他濱(zalcitabine)及齊多夫定(zidovudine)。

非核苷HIV反轉錄酶抑制劑之實例包括地拉韋定(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、依曲韋林(etrivirine)、奈韋拉平(nevirapine)及利匹韋林(rilpivirine)。

HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、達如那韋(darunavir)、福沙那韋(fosamprenavir)、茚地那韋(indinavir)、洛匹那韋(lopinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)及替拉那韋(tipranavir)。

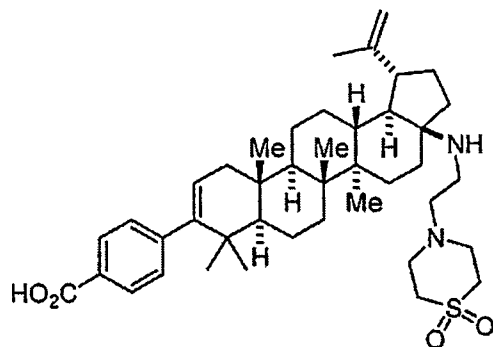
HIV融合抑制劑之實例係恩夫韋肽或T-1249。

HIV進入抑制劑之實例係馬拉維洛。

HIV整合酶抑制劑之實例包括德羅格韋、埃替格韋(elvitegravir)或雷特格韋(raltegravir)。

HIV附著抑制劑之實例係福特賽韋(fostemsavir)。

HIV成熟抑制劑之實例係BMS-955176，其具有以下結構：



因此，如上文所述，本文涵蓋式I化合物以及一或多種可用於治療AIDS之藥劑之組合。例如，無論在暴露前及/或暴露後之時期，本發明之化合物可有效地與有效量之AIDS抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗組合投與，例如以下非限制性表中之彼等：

抗病毒劑

藥物名稱	製造商	適應症
利匹韋林	Tibotec	HIV感染、AIDS、ARC (非核苷反轉錄酶抑制劑)
COMPLERA®	Gilead	HIV感染、AIDS、ARC；與恩曲他濱、利匹韋林及富馬酸泰諾福韋酯組合
097	Hoechst/Bayer	HIV感染、AIDS、ARC (非核苷反轉錄酶(RT)抑制劑)
安普那韋 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑)
阿巴卡韋(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC (RT抑制劑)
醋孟南(Acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韋(Acyclovir)	Burroughs Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC
AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC

阿德福韋酯(Adefovir dipivoxil) AL-721 α 干擾素	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV感染 ARC、PGL HIV陽性、AIDS
安莎黴素(Ansamycin) LM 427	Glaxo Wellcome	卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、HIV與反轉錄病毒組合
中和pH之抗體 不穩定之 α 異常干擾素	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
AR177 β -氟-ddA CI-1012 西多福韋(Cidofovir)	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS、ARC
硫酸凝膠多糖 巨細胞病毒免疫球蛋白	Aronex Pharm Nat'l Cancer Institute Warner-Lambert	HIV感染、AIDS、ARC AIDS相關疾病 HIV-1感染
賽美維(Cytovene) 更昔洛韋(Ganciclovir)	Gilead Science	CMV視網膜炎、皰疹、乳頭狀瘤病毒
地瑞那韋(Darunavir)	AJI Pharma USA MedImmune	HIV感染 CMV視網膜炎
地拉韋啉(Delaviridine)	Syntex	視力威脅 CMV 外周CMV視網膜炎
硫酸葡聚糖 ddC二去氧胞苷	Tibotec- J & J Pharmacia-Upjohn Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan) Hoffman-La Roche	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑) HIV感染、AIDS、ARC (RT抑制劑) AIDS、ARC、HIV陽性無症狀 HIV感染、AIDS、ARC

ddI二去氧肌苷	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC；與AZT/d4T組合
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑)
依法韋侖(Efavirenz) (DMP 266、 SUSTIVA®) (-)-6-氯-4- (S)-環丙基乙炔基- 4(S)-三氟-甲基-1,4-二 氫-2H-3,1-苯并噁嗪-2- 酮，斯通科林 (STOCRINE)	Bristol Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC (非核苷RT抑制劑)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV感染
依曲韋林(Etravirine)	Tibotec/ J & J	HIV感染、AIDS、ARC (非核苷反轉錄酶抑制劑)
泛昔洛韋(Famciclovir) GS 840	Smith Kline Gilead	帶狀皰疹、單純皰疹 HIV感染、AIDS、ARC (反轉錄酶抑制劑)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV感染、AIDS、ARC (非核苷反轉錄酶抑制劑)
金絲桃素(Hypericin) 重組人類干擾素β	VIMRx Pharm. Triton Biosciences (Alameda, CA)	HIV感染、AIDS、ARC AIDS、卡波西氏肉瘤、 ARC
干擾素α-n3 茚地那韋(Indinavir)	Interferon Sciences Merck	ARC、AIDS HIV感染、AIDS、ARC、無 症狀HIV陽性，亦與 AZT/ddI/ddC組合
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV視網膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV相關疾病

拉米夫定，3TC	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC (反轉錄酶抑制劑)；亦與AZT一起
洛布卡韋(Lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV感染
奈非那韋	Agouron Pharmaceuticals	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑)
奈韋拉平	Boehring Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC (RT抑制劑)
諾瓦普(Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV抑制劑
肽T八肽序列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
磷醯甲酸三鈉	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV視網膜炎、HIV感染、其他CMV感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑)
匹洛布克(Probucol)	Vyrex	HIV感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV感染、AIDS、ARC
利托那韋	Abbott	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑)
沙奎那韋	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑)
司他夫定；d4T二脫氫 區氧-胸苷	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC
替拉那韋	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制劑)
伐昔洛韋(Valaciclovir)	Glaxo Wellcome	生殖HSV及CMV感染
病毒唑	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症狀HIV陽性、LAS、ARC
利巴韋林(Ribavirin)	Mesa, CA)	ARC
VX-478	Vertex	HIV感染、AIDS、ARC

紮西他濱(Zalcitabine)	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC，與AZT一起
齊多夫定；AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC、卡波西氏肉瘤，與其他療法組合
富馬酸泰諾福韋酯鹽 (VIREAD [®])	Gilead	HIV感染、AIDS、(反轉錄酶抑制劑)
EMTRIVA [®] (恩曲他濱) (FTC)	Gilead	HIV感染、AIDS、(反轉錄酶抑制劑)
COMBIVIR [®]	GSK	HIV感染、AIDS、(反轉錄酶抑制劑)
琥珀酸阿巴卡韋 (或ZIAGEN [®])	GSK	HIV感染、AIDS、(反轉錄酶抑制劑)
REYATAZ [®] (或阿紮那韋)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染 AIDs、蛋白酶抑制劑
FUZEON [®] (恩夫韋肽或T-20)	Roche / Trimeris	HIV感染 AIDs、病毒融合抑制劑
LEXIVA [®] (或福沙那韋鈣)	GSK/Vertex	HIV感染 AIDs、病毒蛋白酶抑制劑
SELZENTRY [™] 馬拉維洛；(UK 427857)	Pfizer	HIV感染 AIDs、(CCR5拮抗劑，研發中)
TRIZIVIR [®]	GSK	HIV感染 AIDs、(三種藥物組合)
Sch-417690 (維立韋羅 (vicriviroc))	Schering-Plough	HIV感染 AIDs、(CCR5拮抗劑，研發中)
TAK-652	Takeda	HIV感染 AIDs、(CCR5拮抗劑，研發中)

GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV感染 AIDs、(CCR5拮抗劑，研發中)
整合酶抑制劑 MK-0518 雷特格韋 TRUVADA [®]	Merck Gilead	HIV感染 AIDs 富馬酸泰諾福韋酯鹽 (VIREAD [®])與EMTRIVA [®] (恩曲他濱)之組合
整合酶抑制劑 GS917/JTK-303 埃替格韋	Gilead/Japan Tobacco	HIV感染 AIDs 研發中
三重藥物組合 ATRIPLA [®]	Gilead/Bristol-Myers Squibb	富馬酸泰諾福韋酯鹽 (VIREAD [®])、EMTRIVA [®] (恩曲他濱)及SUSTIVA [®] (依 法韋侖)之組合
FESTINAVIR [®]	Oncolys BioPharma	HIV感染 AIDs 研發中
CMX-157 核苷酸泰諾福韋之液 體偶聯物	Chimerix	HIV感染 AIDs
GSK1349572 整合酶抑制劑 TIVICAY [®] 德羅格韋	GSK	HIV感染 AIDs
	免疫調節劑	
藥物名稱	製造商	適應症
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明(Bropirimine)	Pharmacia Upjohn	晚期AIDS

醋孟南	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、卡波西氏肉瘤
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻斷HIV與CD4+細胞融合
γ 干擾素	Genentech	ARC，與TNF (腫瘤壞死因子)組合
顆粒球巨噬細胞群落 刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS
顆粒球巨噬細胞群落 刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
顆粒球巨噬細胞群落 刺激因子	Schering-Plough	AIDS，與AZT組合
HIV核粒子免疫刺激劑	Rorer	血清陽性HIV
IL-2	Cetus	AIDS，與AZT組合
介白素-2		
IL-2	Hoffman-LaRoche	AIDS、ARC、HIV，與AZT
介白素-2	Immunex	組合
IL-2	Chiron	AIDS、CD4細胞計數增加
介白素-2 (阿地介白素 (aldeslukin))		
免疫球蛋白 靜脈內 (人類)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	兒科AIDS，與AZT組合
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西氏肉瘤、 ARC、PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西氏肉瘤、 ARC、PGL
依木巰胺基甲酸二乙 基二硫基酯	Merieux Institute	AIDS、ARC
α -2干擾素	Schering Plough	卡波西氏肉瘤與AZT、AIDS

甲硫胺酸-腦啡肽	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC
MTP-PE胞壁醯基-三 肽	Ciba-Geigy Corp.	卡波西氏肉瘤
顆粒球群落刺激因子 瑞森木(Remune)	Amgen Immune Response Corp.	AIDS，與AZT組合 免疫治療
rCD4重組可溶性人類 CD4	Genentech	AIDS、ARC
rCD4-IgG雜合體		AIDS、ARC
重組可溶性人類CD4 干擾素 α 2a	Biogen Hoffman-La Roche	AIDS、ARC 卡波西氏肉瘤AIDS、 ARC，與AZT組合
SK及F106528可溶性 T4	Smith Kline	HIV感染
胸腺五肽	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV感染
腫瘤壞死因子；TNF	Genentech	ARC，與 γ 干擾素組合
	抗感染劑	
藥物名稱	製造商	適應症
克林達黴素 (Clindamycin)與伯胺 喹(Primaquine)	Pharmacia Upjohn	PCP
氟康唑(Fluconazole) 軟錠劑(Pastille)	Pfizer Squibb Corp.	隱球菌性腦膜炎、念珠菌病 預防口腔念珠菌病
製黴菌素(Nystatin)軟 錠劑		
奧尼地(Ornidyl) 依氟鳥胺酸 (Eflornithine)	Merrell Dow	PCP

噴他脒脛乙磺酸鹽 (Pentamidine Isethionate) (IM及IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP治療
甲氧苄啶 (Trimethoprim)		抗菌
甲氧苄啶/磺胺		抗菌
吡曲克辛(Piritrexim)	Burroughs Wellcome	PCP治療
吸入用噴他脒脛乙磺 酸鹽	Fisons Corporation	PCP預防
螺旋黴素(Spiramycin)	Rhone-Poulenc diarrhea	隱孢子蟲
伊曲康唑 (Intraconazole)-R51211	Janssen-Pharm.	組織胞漿菌病；隱球菌性腦 膜炎
三甲曲沙 (Trimetrexate)	Warner-Lambert	PCP
道諾黴素 (Daunorubicin)	NeXstar, Sequus	卡波西氏肉瘤
重組人類促紅血球生 成素	Ortho Pharm. Corp.	與AZT療法相關之嚴重貧血
重組人類生長激素	Serono	AIDS有關之消瘦、惡病質
乙酸甲地孕酮 (Megestrol Acetate)	Bristol-Myers Squibb	與AIDS相關之厭食症之治療
睪固酮	Alza, Smith Kline	AIDS有關之消瘦
總腸營養	Norwich Eaton Pharmaceuticals	腹瀉及與AIDS有關之吸收不 良

合成方法

本發明化合物可藉由業內已知之各種方法(包括以下方案之彼等及具體實施例部分中)來製備。合成方案中所示之結構編號及變量編號不同於申請專利範圍或說明書之其餘部分中之結構或變量編號，且不應與其混淆。方案中之變量僅意欲說明如何製備本發明之一些化合

物。本揭示內容並不限於上述闡釋性實例，實例應在所有方面視為說明性的而非限制性的，參照隨附申請專利範圍而非上述實例，且因此本發明意欲涵蓋屬申請專利範圍之等效內容之含義及範圍內的所有變化。

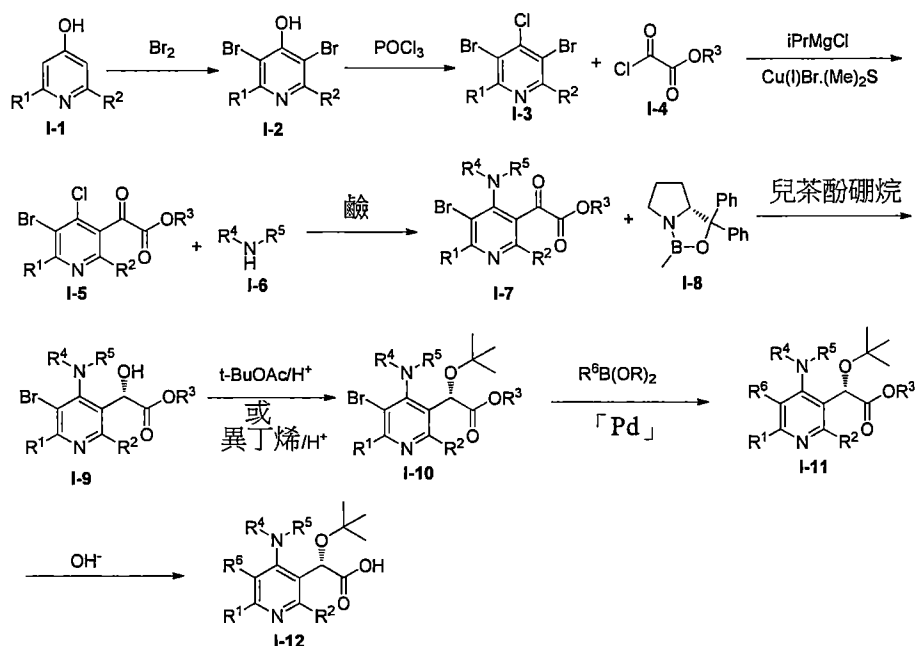
方案及實例中所用之縮寫通常遵循業內所用之慣例。說明書及實例中所用之化學縮寫係如下定義：「KHMDS」為雙(三甲基矽基)醯胺鉀；「DMF」為N,N-二甲基甲醯胺；「HATU」為六氟磷酸O-(第三-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎘，「MeOH」為甲醇；「Ar」為芳基；「TFA」為三氟乙酸，「DMSO」為二甲亞砜；「h」為小時；「rt」為室溫或滯留時間(上下文將指示)；「min」為分鐘；「EtOAc」為乙酸乙酯；「THF」為四氫呋喃；「Et₂O」為二乙醚；「DMAP」為4-二甲基胺基吡啶；「DCE」為1,2-二氯乙烷；「ACN」為乙腈；「DME」為1,2-二甲氧基乙烷；「HOBt」為1-羥基苯并三唑水合物；且「DIEA」為二異丙基乙胺。

如本文所用之某些其他縮寫係如下定義：「1 x」為一次，「2 x」為兩次，「3 x」為三次，「°C」為攝氏度，「eq」為當量(equivalent或equivalents)，「g」為克(gram或grams)，「mg」為毫克(milligram或milligrams)，「L」為升(liter或liters)，「mL」為毫升(milliliter或milliliters)，「μL」為微升(microliter或microliters)，「N」為當量濃度，「M」為莫耳濃度，「mmol」為毫莫耳(millimole或millimoles)，「atm」為大氣壓，「psi」為磅/平方英吋，「conc.」為濃縮，「sat」或「sat'd」為飽和的，「MW」為分子量，「mp」為熔點，「ee」為鏡像異構物過量，「MS」或「Mass Spec」為質譜，「ESI」為電噴霧電離質譜，「HR」為高解析度，「HRMS」為高解析度質譜，「LCMS」為液相層析質譜，「HPLC」為高壓液相層析，「RP HPLC」為反相HPLC，「TLC」或「tlc」為

薄層層析，「NMR」為核磁共振譜，「 ^1H 」為質子，「 δ 」為德爾塔 (δ)，「s」為單峰，「d」為雙重峰，「t」為三重峰，「q」為四重峰，「m」為多重峰，「br」為寬峰，「Hz」為赫茲(hertz)，且「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」及「Z」係熟習此項技術者所熟悉之立體化學符號。

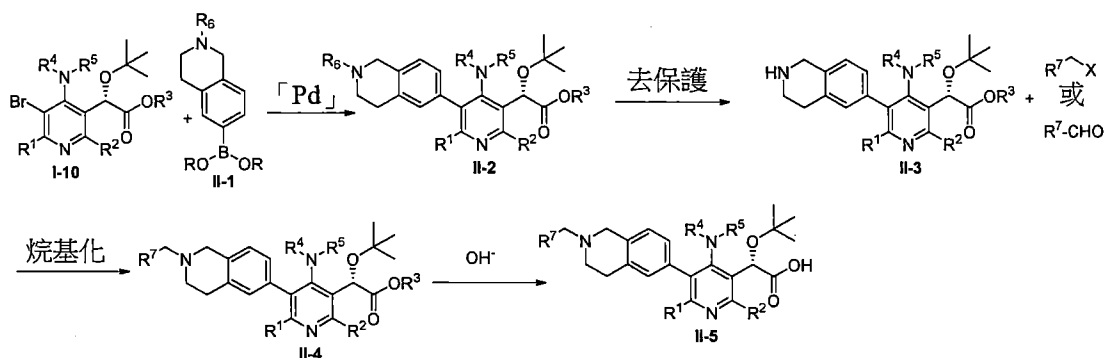
本發明之一些化合物可藉由方案I中概述之方法製備

方案I



本發明之一些化合物可藉由方案II中概述之方法製備

方案II

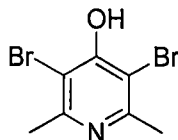


藉由熟習此項技術者熟知之方法藉由矽膠管柱上正相管柱層析使用所述適當溶劑系統純化本文所述化合物。在Sunfire Prep C18 ODB管柱(5 μm ; 19或30 \times 100 mm)或Waters Xbridge C18管柱(5 μm ;

19 × 200或30 × 100 mm)或Water Atlantis (5 μm ; 19或30 × 100 mm)上使用以下移動相對此實驗部分中提及之製備型HPLC純化實施梯度溶析。移動相A : 9:1 H₂O/乙腈, 具有10 mM NH₄OAc, 且移動相B : A : 9:1乙腈/H₂O, 具有10 mM NH₄OAc ; 或移動相A : 9:1 H₂O/乙腈, 具有0.1% TFA, 且移動相B : A : 9:1乙腈/H₂O, 具有0.1% TFA ; 或移動相A : 水/MeOH (9:1), 具有20 mM NH₄OAc, 且移動相B : 95:5 MeOH/H₂O, 具有20 mM NH₄OAc或移動相A : 水/MeOH (9:1), 具有0.1% TFA, 且移動相B : 95:5 MeOH/H₂O, 具有0.1% TFA或移動相A : 5:95乙腈: 水, 具有10-mM乙酸銨 ; 移動相B : 95:5乙腈: 水, 具有10-mM乙酸銨。

所有液相層析(LC)數據皆係在Shimadzu LC-10AS或LC-20AS液相層析儀上使用SPD-10AV或SPD-20A UV-Vis檢測器記錄, 且質譜(MS)數據係使用用於LC之Micromass Platform以電噴霧模式測定。

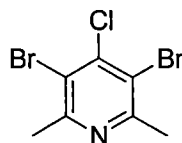
將藉由製備型HPLC純化之化合物稀釋於甲醇(1.2 mL)或DMF中並使用Shimadzu LC-8A或LC-10A自動化製備型HPLC系統純化。



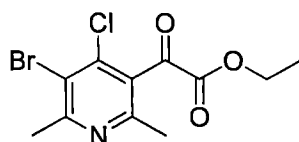
3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇 : 向配備有機械攪拌器、加料漏斗及冷凝器之3頸圓底燒瓶中裝入2,6-二甲基吡啶-4-醇(100 g, 812 mmol)、CH₂Cl₂ (1000 mL)及MeOH (120 mL)。向所得淺褐色或黃褐色溶液中添加tert-BuNH₂ (176 ml, 1665 mmol), 在維持於5°C至10°C中之水浴(冰水)中冷卻並經70 min逐滴添加Br₂ (84 ml, 1624 mmol)。在添加完成後, 移除冷浴並於rt下攪拌1.5 h。隨後, 過濾淺橙色漿液並將濾餅用醚(250 mL)洗滌並乾燥, 以得到白色固體狀3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇、氫溴酸鹽(280.75 g, 776 mmol, 96 %產率), 其不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (br.

s., 1H), 2.41 (s, 6H)。LCMS (M+H) = 281.9。

替代程序：經 60 min 經由加料漏斗向 2,6-二甲基吡啶-4-醇 (87 g, 706 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (156 mL, 1.4 mol) 於二氯甲烷 (1 L) 及甲醇 (100 mL) 中之機械攪拌冷 (冰水浴) 溶液中添加溴 (72.8 mL, 1.4 mol) 且隨後於 rt 下攪拌 2 h。基於藉由 LCMS 之監測添加額外溴 (約 15 mL)。將產物過濾，用醚洗滌，並在真空下乾燥，以產生 176.8 g 3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇 (88%)。

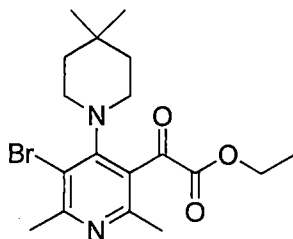


3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶：向 3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇 (58 g, 206 mmol) 及 氧氯化磷 (57.7 mL, 619 mmol) 於 氯仿 (450 mL) 中之 氮吹掃之溶液中添加 三乙胺 (28.8 mL, 206 mmol) 並於 rt 下攪拌 1 h，隨後於 80°C 下攪拌 3 h。自加熱移除反應物並立刻在外罩真空下濃縮；隨後在高真空下濃縮。外觀係奶油色固體，將其與 甲苯 (2×100 mL) 共沸；用 冰 (200 g) 處理 10 min 並用 NaHCO₃ (粉末) 及 1N NaOH 溶液小心中和，並用 DCM (2 × 400 mL) 萃取。將合併之有機層乾燥 (MgSO₄)，濃縮，且獲得米色固體，將其用 己烷 洗滌並在 高真空 下乾燥，以產生 52.74 g 3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基-吡啶 (85.1%)。濃縮 己烷，產生 3.5 g 較不純之產物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.59 (s, 6H)。LCMS (M+H) = 300.0。

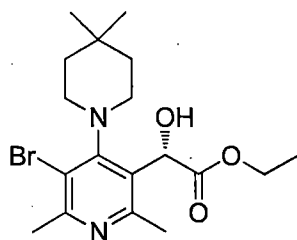


2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸乙基酯：於 -30°C 下經 5 min 向 3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶 (14.94 g, 49.9 mmol) 及 Cu(I)Br Me₂S (0.513 g, 2.495 mmol) 於 THF (50 mL) 中之攪拌混合物中逐滴添加 2M iPrMgCl/THF (26.2 ml, 52.4 mmol)。隨後，經 30 min 將所得漿液

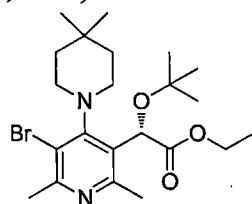
升溫至 -10°C 並攪拌30 min。將均質褐色反應混合物經由套管快速轉移至維持於 -30°C 下之2-氯-2-乙醛酸乙基酯(6.14 ml, 54.9 mmol, 藉由使 N_2 鼓泡通過溶液脫氣5 min)於THF (50 mL)中之溶液。將所得反應混合物攪拌(1.5 h), 同時升溫至 0°C 。隨後, 吸附至 Et_2O (200 mL)中, 用1:1飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3/1\text{M NH}_4\text{Cl}$ ($3 \times 50\text{ mL}$)洗滌, 乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮, 以產生褐色黏性油。使用2.5%、5%及7.5% EtOAc/Hex 急速層析, 得到白色固體狀2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸乙基酯(14.37 g, 44.8 mmol, 90 %產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 322.1。



2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸乙基酯: 於rt下向4,4-二甲基六氫吡啶(1.245 g, 11.00 mmol)及DIEA (3.49 ml, 20.00 mmol)於無水 CH_3CN (40 mL)中之溶液中添加2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸乙基酯(3.21 g, 10 mmol)。將所得混合物放置於預加熱油浴(80°C)中。22 h後, 將反應混合物濃縮並藉由急速層析使用1升各自2.5%、5%、7.5%及10% EtOAc/Hex 來純化殘餘物, 以得到黃色固體狀2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸乙基酯(2.846 g, 7.16 mmol, 71.6 %產率)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.67-2.75 (br.s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.38 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 4H), 1.00 (s, 6H)。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) = 399.4。

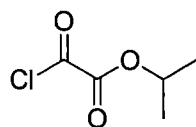


(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸乙基酯：於-35℃下經10 min向2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸乙基酯(2.25 g, 5.66 mmol)及(R)-1-甲基-3,3-二苯基六氫吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧氮硼雜環戊烯(0.314 g, 1.133 mmol)於甲苯(30 mL)中之經攪拌黃色溶液中逐滴添加50%兒茶酚硼烷(1.819 ml, 8.49 mmol)。將反應混合物經1 h緩慢升溫至-15℃並於-15℃下靜置2 h。隨後，用EtOAc (100 mL)稀釋，藉由劇烈攪拌及分離水層用飽和Na₂CO₃ (4 × 25 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮並藉由急速層析使用10%、20%及25% EtOAc/Hex純化，以得到期望(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸乙基酯(2.2596 g, 5.66 mmol, 100%產率)，其經約10% (S)-2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸乙基酯污染。不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.71 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.54 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.29 (dq, *J*=10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (dq, *J*=10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 2.71 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.71 (td, *J*=12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.62 (td, *J*=13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, *J*=13.1, 2.2 Hz, 1H), 1.37 (dd, *J*=12.9, 2.4 Hz, 1H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。LCMS (M+H) = 401.3。



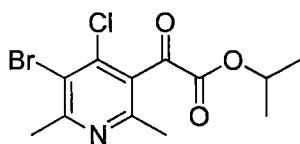
(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-

2-(第三丁氧基)乙酸乙基酯：將(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸乙基酯(2.45 g, 6.14 mmol)及70% HClO₄ (1.054 ml, 12.27 mmol)於CH₂Cl₂ (100 mL)中之經攪拌冰冷黃色混合物用異丁烯氣體藉由鼓泡通過反應混合物(10 min)來飽和。2 h後，移除冰浴並將渾濁反應混合物於rt下攪拌22 h。此時LCMS顯示4:1產物對起始材料。因此，於rt下用異丁烯(5 min)飽和並再攪拌24 h。隨後，用飽和Na₂CO₃ (30 mL)中和，分離有機層並將水層用CH₂Cl₂ (25 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮並藉由急速層析使用5%、10%、15%、20%及40% EtOAc/hex純化，以得到黃色油狀(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸乙基酯(2.3074 g, 5.07 mmol, 83 %產率)：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (br. s., 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.04 (dt, *J*=2.5, 12.1 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J*=2.5, 12.1 Hz, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。LCMS (M+H) = 457.4。及淺黃色膏糊狀(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸乙基酯(0.3 g, 0.751 mmol, 12.24 %產率)：LCMS (M+H) = 401.3。

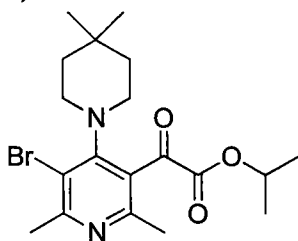


2-氯-2-乙醛酸異丙基酯：經15 min向冷(0°C)之氮吹掃之乙二醯二氯溶液(101 g, 799 mmol)中逐滴添加丙-2-醇(38.2 mL, 499 mmol)並將反應物於室溫下攪拌2.5 h。隨後裝備回流冷凝器並施加輕微真空約1 h直至移除HCl氣體(藉由NaHCO₃之飽和溶液捕獲HCl)。移除回流冷凝器並向燒瓶裝備短路徑蒸餾頭。藉由在外罩真空下蒸餾(加熱至65

°C 之油浴) 移除過量試劑，且隨後將溫度升至介於 85°C 至 95°C 且蒸餾產物(注意：棄去約 5 mL 之第 1 部分)，以提供 52.62 g 2-氯-2-乙醛酸異丙基酯(70%)。

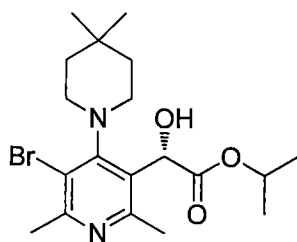


2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯：經 20 min 向 3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶(48 g, 160 mmol) 及 溴化銅(I)-二甲硫錯合物(1.65 g, 8.02 mmol) 於 THF (240 mL) 中之冷(-70°C) 之氮吹掃之溶液中逐滴添加 2M 異丙基氯化鎂溶液(84 mL, 168 mmol)，隨後經 60 min 使其升溫至 -10°C。經由套管將反應混合物轉移至含有維持於 -60°C 下之 THF (160 mL) 中之 2-氯-2-乙醛酸異丙基酯(26.6 g, 176 mmol) 之 1 L 圓底燒瓶中，且將反應再攪拌 2.5 h，同時使其升溫至 -10°C。在用 10% NH₄Cl 溶液(80 mL) 於 醚(320 mL) 中之混合物稀釋後淬滅反應。將有機層用 160 mL 飽和 NaHCO₃/10% NH₄Cl 溶液(1:1)、鹽水洗滌，並乾燥(Na₂SO₄)。將粗產物填裝(DCM 溶液) 至 330 g ISCO 矽膠柱並使用 Isolera 層析站梯度溶析(5 - 20% EtOAc/己烷)，產生 40.38 g 2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯(76%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.28–5.21 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。LCMS (M+H) = 336.04。



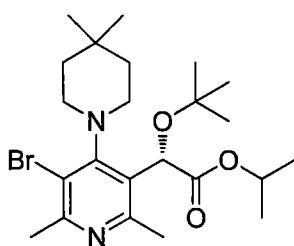
2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯：向 2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯(7.2 g, 21.52 mmol) 及 DIEA (4.13 mL, 23.67 mmol) 於無水乙腈(15

mL)中之攪拌溶液中添加乙腈(15 mL)中之4,4-二甲基六氫吡啶(2.68 g, 23.67 mmol)。將所得溶液放置於75°C下之預加熱之油浴中。在加熱(75-78°C) 24 h後，將溫度升至85°C並持續24 h。添加另一份乙腈(3 mL)中之DIEA (3.5 mL, 20.04 mmol)及4,4-二甲基六氫吡啶(0.27g, 2.4 mmol)並於85°C下加熱一天。將反應混合物用醚(100mL)稀釋，用水(100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮並藉由ISCO 120 g柱(EtOAc/hex: 0至20%)純化，以得到2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯(6.8 g, 16.53 mmol, 77 %產率。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.25 - 5.11 (m, 1H), 3.17 (br. s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 10H), 1.00 (s, 6H))。LCMS (M+H) = 413.3。



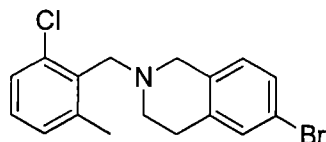
(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸異丙基酯：於-50°C下經5 min向2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯(7.7 g, 18.72 mmol)及(R)-1-甲基-3,3-二苯基六氫吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧氮硼雜環戊烯(7.5 mL, 7.50 mmol)於無水甲苯(100 mL)中之黃色溶液中逐滴添加50%兒茶酚硼烷/甲苯(6 mL, 28.0 mmol)。隨後，經1 h將反應混合物緩慢升溫至-30°C並在冷凍機(-20°C)中靜置3天。隨後，將反應混合物用EtOAc (100 mL)及20 mL 1M Na₂CO₃稀釋，並劇烈攪拌30 min。分離水層並用飽和Na₂CO₃ (2 × 25 mL)洗有機層，每次劇烈攪拌15，隨後乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，以產生淺紫色膏糊狀粗產物，藉由急速層析使用0至40% EtOAc/hex對其進行純化，以得到無色稠膏糊狀

(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸異丙基酯(6.7 g, 15.72 mmol, 84 %產率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.85 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.08 (dt, *J*=12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.73 (td, *J*=12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。
LCMS (M+H) = 414.6。

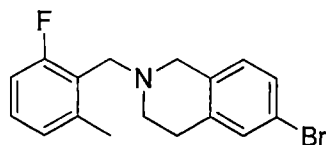


(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯：將(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸異丙基酯(6.7 g, 16.21 mmol)及70% HClO₄ (2.2 mL, 25.6 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之經攪拌冰冷黃色混合物用異丁烯氣體藉由鼓泡通過反應混合物(10 min)來飽和。將反應混合物渾濁密封於密封管中，於rt下攪拌24 h。將反應混合物在-10°C浴中再冷卻，鼓泡額外異丁烯(約15 min)。反應混合物此時變為澄清溶液。將管密封並於rt下攪拌16 h。此時之LCM顯示不完全反應。因此，將反應混合物冷卻至-30°C並鼓泡異丁烯(約15 min)。24 h後，將反應混合物用飽和Na₂CO₃ (20 mL)中和，分離有機層並將水層用CH₂Cl₂ (25 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮並在ISCO 120 g管柱(EtOAc/hex: 0至40%)上純化，以得到黏性油狀(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(5.43 g, 9.83 mmol, 60.7 %產率)。¹H NMR

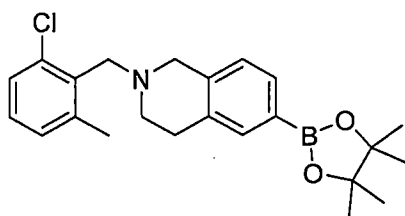
(500MHz, CDCl₃) δ 6.26 (br. s., 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.47 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.23 - 1.20 (m, 12H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.04 (br. s., 3H)。
LCMS (M+H) = 471.3。



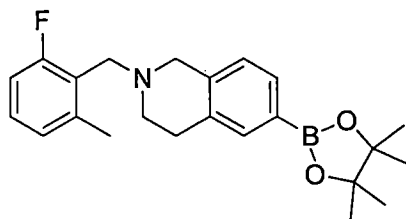
6-溴-2-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氫異喹啉)：向6-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.25 g, 5.88 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加DCM (25 mL)中之2-氯-6-甲基苯甲醛(1.0 g, 6.5 mmol)及乙酸(0.337 mL, 5.88 mmol)。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.62 g, 7.64 mmol)。將混合物於r.t下攪拌16 hr。將混合物用水淬滅並用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由與EtOAc重結晶純化殘餘物，以產生6-溴-2-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.44 g, 4.11 mmol, 69.8 %產率)。LCMS (M+H): 350.00, 352.00。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。



6-溴-2-(2-(2-氟-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氫異喹啉)：此化合物係藉由上文針對6-溴-2-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氫異喹啉所述之程序製備。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.01 (dd, $J=17.4, 7.6$ Hz, 3H), 3.63 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。
LCMS (M+H) = 336.1



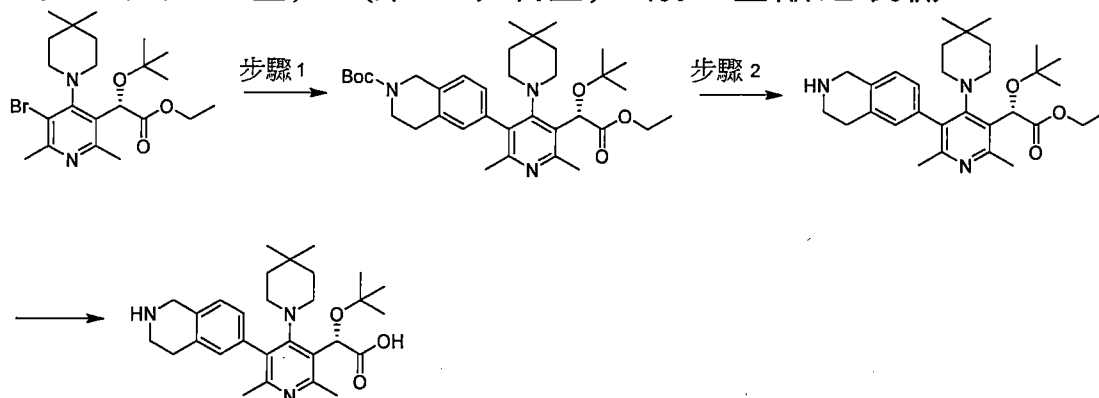
2-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉：在密封瓶中將6-溴-2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氫異喹啉 (1.00 g, 2.85 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼戊環) (1.09 g, 4.28 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.209 g, 0.285 mmol)及乙酸鉀(0.840 g, 8.55 mmol)合併於二噁烷(10 mL)中。將混合物脫氣並於85°C下加熱8 hr。將混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱(EtOAc/己烷梯度)純化殘餘物，以產生2-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉 (1.05 g, 2.64 mmol, 93 %產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。LCMS (M+H): 398.05。



2-(2-(2-氟-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉：此化合物係使用6-溴-2-(2-氟-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氫異喹啉藉由遵循上文針對2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉所述之程序來製備。LCMS (M+H) = 382.2。

中間體(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙基酯及(S)-2-(第三丁

氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸自(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸乙基酯之製備：

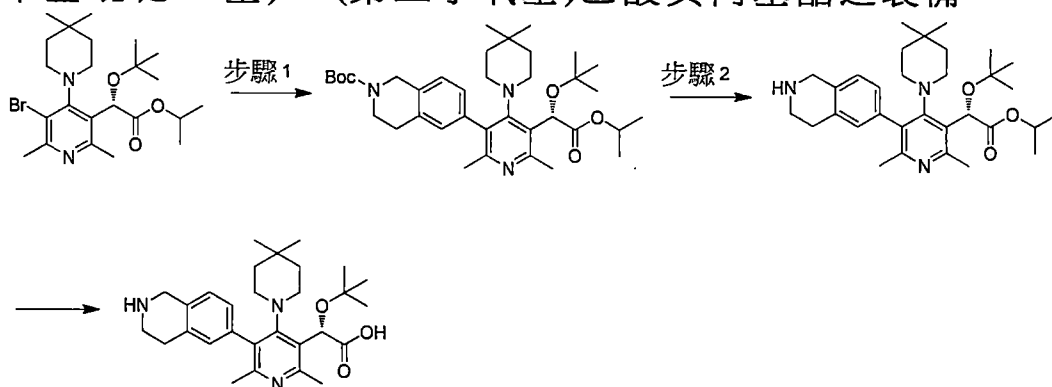


步驟1：向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸乙基酯(500 mg)、(2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)硼酸(boronic acid)(365 mg)及 Cs_2CO_3 (715 mg)於1,4-二噁烷(25 mL)及水(5 mL)中之混合物中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127 mg)。將混合物用氬沖洗且隨後於 85°C 加熱3小時。將混合物用水(20 mL)稀釋且隨後用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗並在真空下濃縮，產生粗製(S)-6-(5-(1-(第三丁氧基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯，其原樣使用。LCMS: MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值 608.4；觀察值608.5。

步驟2：向(S)-6-(5-(1-(第三丁氧基)-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(200 mg)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在室溫將反應物攪拌3小時。在真空下移除所有溶劑，產生粗製(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙基酯，其不經進一步純化即使用。LCMS: MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值 508.4；觀察值 508.3。

步驟3：向(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙基酯(10 mg)於MeOH (1 mL)及THF (1 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.158 mL, 1N)。將反應物於80°C攪拌2小時。將混合物由1N HCl酸化至pH約4。在真空下移除所有溶劑，產生殘餘物，其由製備型HPLC系統純化。LCMS: MS (M+H)⁺計算值 480.3；觀察值480.3。

中間體(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸異丙基酯及(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸自(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯之製備：



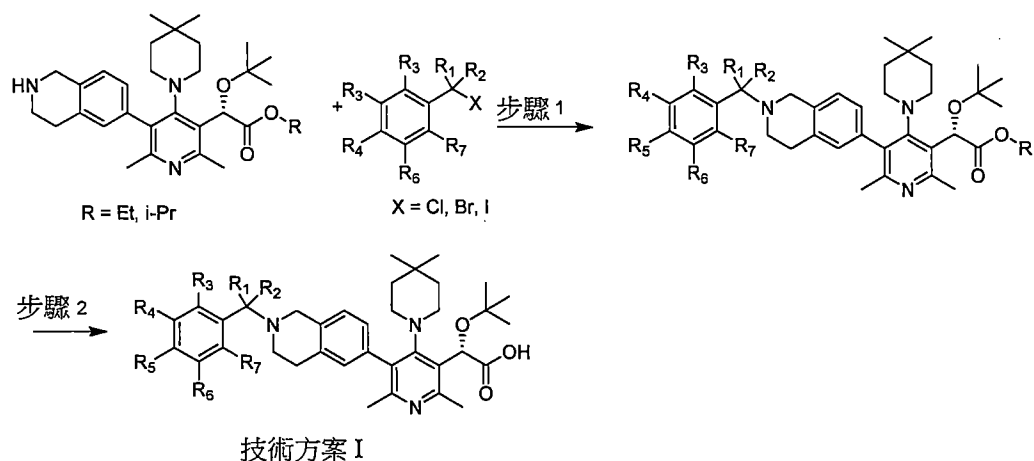
步驟1：向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(1.1 g)、(2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)硼酸(0.649 g)及Cs₂CO₃ (1.527 g)於1,4-二噁烷(40 mL)及水(8 mL)中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (0.271 g)。將混合物用氫沖洗且隨後於85°C下加熱5小時。將混合物用水(50 mL)稀釋且隨後用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌並在真空下濃縮，以產生殘餘物，藉由矽膠層析(己烷/EtOAc = 10:1至3:1)對其進行純化，以產生(S)-6-(5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-

2(1H)-甲酸第三丁基酯。LCMS: MS (M+H)⁺計算值 622.4；觀察值 622.4。

步驟2：向(S)-6-(5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(420 mg)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。將反應混合物於室溫下攪拌4小時。在真空下移除所有溶劑，以產生(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸異丙基酯，其不經進一步純化即使用。LCMS: MS (M+H)⁺計算值 522.4；觀察值 522.3。

步驟3：向(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸異丙基酯(50 mg)於乙醇(4 mL)中之溶液中添加KOH (43.0 mg)及水(0.4 mL)。將反應混合物在85°C下加熱6小時。將混合物藉由1N HCl酸化至pH = 4。在真空下移除所有溶劑。殘餘物不經進一步純化即使用。LCMS: MS (M+H)⁺計算值 480.3；觀察值480.2。

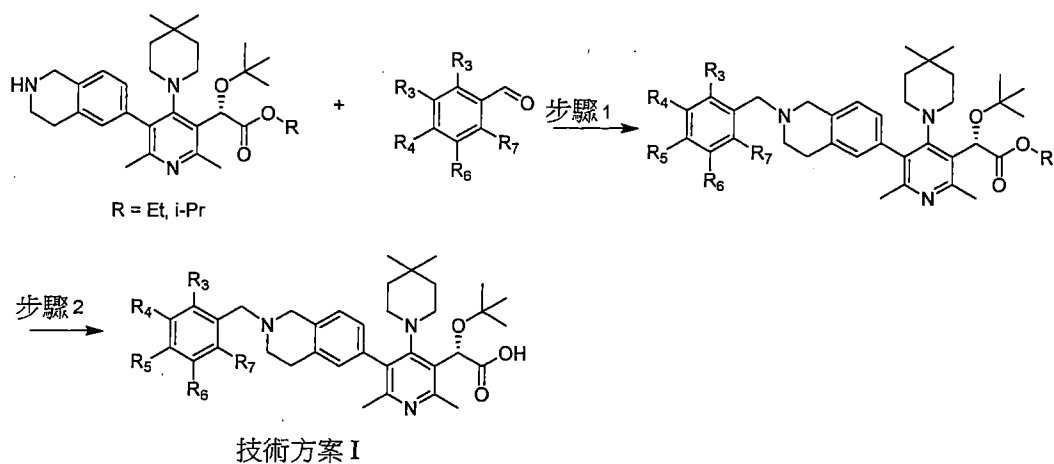
自(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙基酯或(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸異丙基酯之技術方案I之製備之一般程序A：



步驟1：向(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙基酯或(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸異丙基酯(1當量)及親電劑(1 - 20當量)於乙腈或THF或DMF或二噁烷中之溶液中添加 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 或 NaH (1-20當量)。將反應於室溫下或於升高溫度(高達 150°C)下實施一段時間(10分鐘至72小時)。在真空下移除溶劑後，殘餘物原樣使用或藉由製備型HPLC系統純化。

步驟2：向步驟1之產物(1當量)於MeOH或EtOH及THF (體積比20 : 1至1 : 20)中之溶液中添加NaOH或KOH (1至100當量)。將反應於室溫下或於升高溫度(高達 150°C)下實施一段時間(10分鐘至72小時)。將混合物藉由1N HCl酸化至pH約4。在真空下移除溶劑，從而產生殘餘物，藉由製備型HPLC系統對其進行純化。

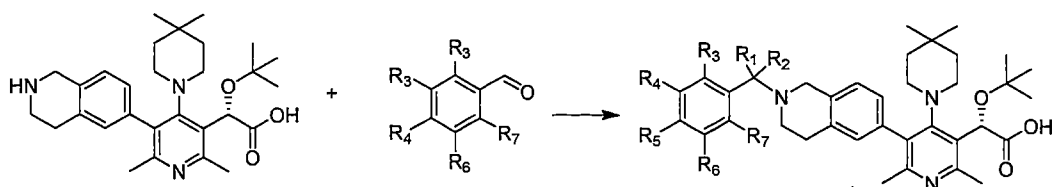
自(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙基酯或(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸異丙基酯之技術方案I之製備之一般程序B：



步驟 1：將(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙基酯或(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸異丙基酯(1當量)及醛(1 - 10當量)於DMF中之溶液於室溫下攪拌2 - 24小時，之後添加NaCNBH₃ (1 - 20當量)及AcOH (1 - 200當量)。將反應於室溫下或於升高溫度(高達150°C)下實施一段時間(10分鐘至72小時)。在用水淬滅反應後，將其用EtOAc萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。殘餘物原樣使用或藉由製備型HPLC系統純化。

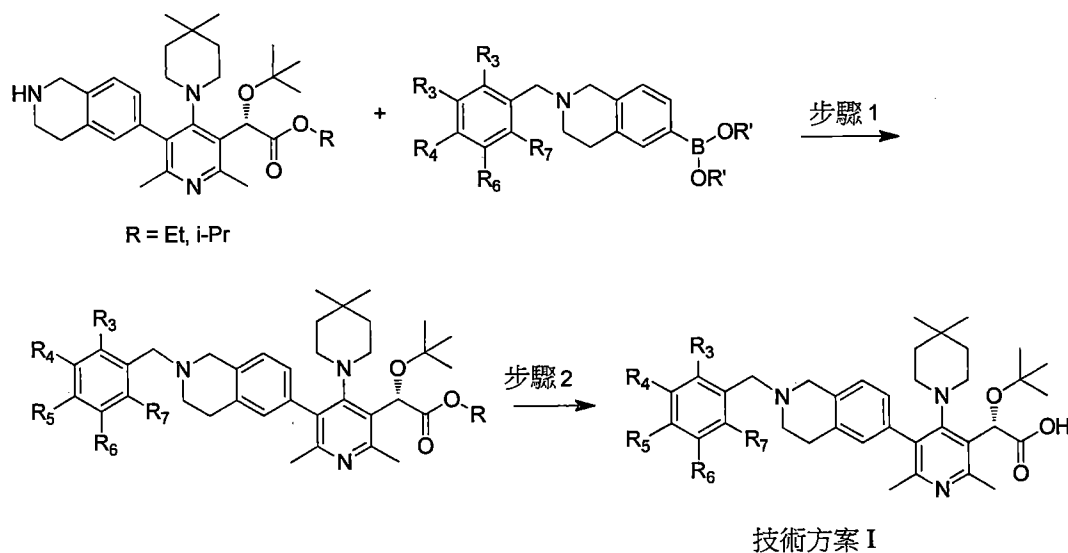
步驟 2：向步驟 1 之產物(1當量)於MeOH或EtOH及THF (體積比20 : 1至1 : 20)中之溶液中添加NaOH或KOH (1至100當量)。將反應於室溫下或於升高溫度(高達150°C)下實施一段時間(10分鐘至72小時)。將混合物藉由1N HCl酸化至pH約4。在真空下移除溶劑，從而產生殘餘物，藉由製備型HPLC系統對其進行純化。

自(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸之技術方案 I 之製備之一般程序 C：



將(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸(1當量)及醛(1 - 10當量)於DMF中之溶液於室溫下攪拌2 - 24小時，之後添加NaCNBH₃ (1 - 20當量)及AcOH (1 - 200當量)。將反應於室溫下或於升高溫度(高達150°C)下實施一段時間(10分鐘至72小時)。在用水淬滅反應後，將其用EtOAc萃取。將合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在真空下濃縮。殘餘物原樣使用或藉由製備型HPLC系統純化。

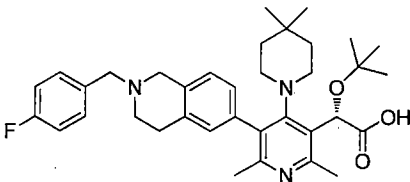
自(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸之技術方案I之製備之一般程序D：

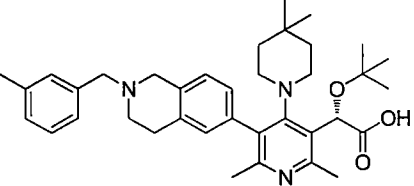
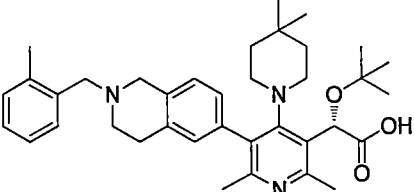
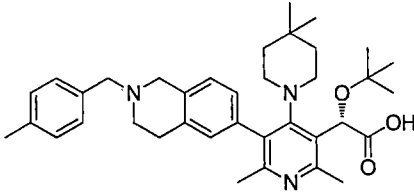
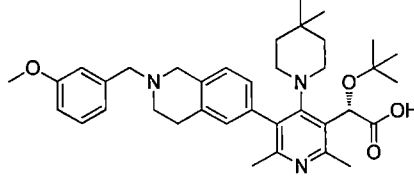


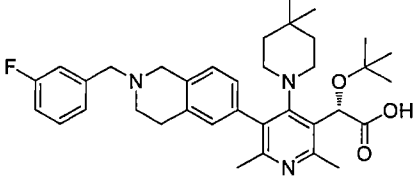
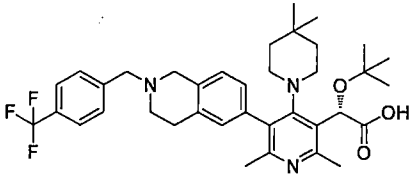
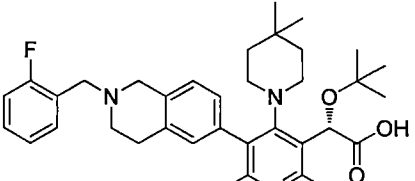
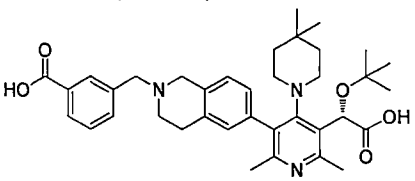
步驟1：向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(1當量)、2-(芳基烷基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(1至5當量)及碳酸鈾(2至10當量)於1,4-二噁烷/水中之混合物中添加Pd(Ph₃P)₄ (0.1至1當量)。將混合物用氫沖洗且隨後於90°C下加熱直至反應完全(1-24 h)。將混合物用水稀釋且隨後用EtOAc萃取。合併有機層，用鹽水洗滌並濃縮，以產生殘餘物，藉由矽膠管柱(EtOAc/Hex；梯度溶析)對其進行純化，以產生(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡

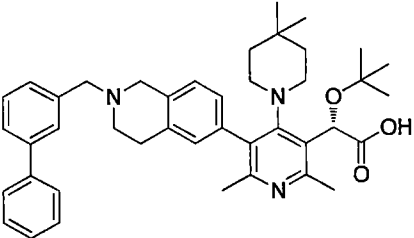
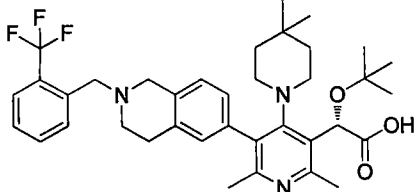
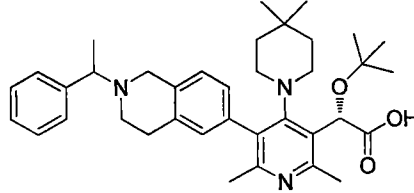
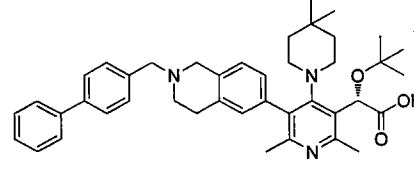
啖-1-基)-5-(2-(芳基烷基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啖-3-基)乙酸異丙基酯。

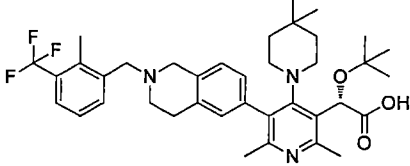
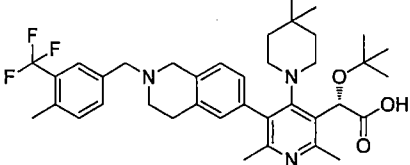
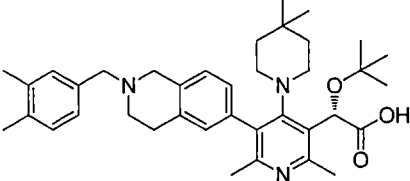
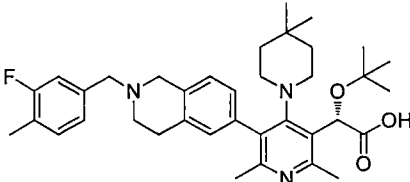
步驟2：向步驟1之產物(1當量)於MeOH或EtOH及THF (體積比20：1至1：20)中之溶液中添加NaOH或KOH (1至100當量)。將反應於室溫下或於升高溫度(高達150°C)下實施一段時間(10分鐘至72小時)。將混合物藉由1N HCl酸化至pH約4。在真空下移除溶劑，從而產生殘餘物，藉由製備型HPLC系統對其進行純化。

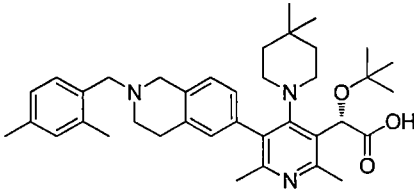
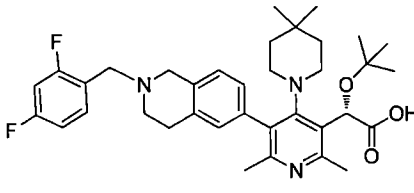
化合物	名稱 所有一般方法 結構	LCMS (M+H) ⁺
1	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啖-1-基)-5-(2-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啖-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 588.7</p>	
2	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啖-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啖-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 638.8</p>	

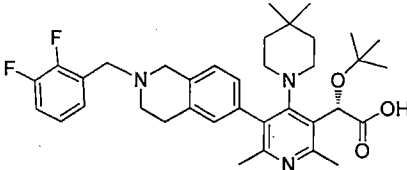
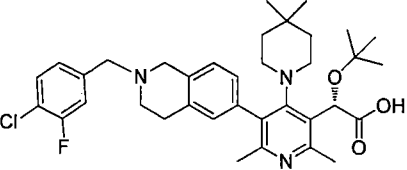
3	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 584.8</p>
4	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 584.2</p>
5	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 584.4</p>
6	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 600.3</p>

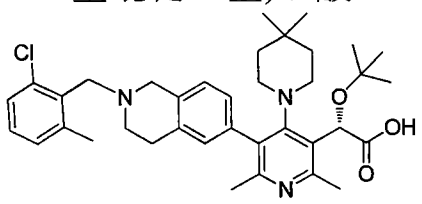
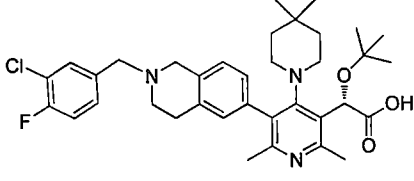
7	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 588.2</p>
8	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 638.4</p>
9	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 588.8</p>
10	<p>(S)-3-((6-(5-(第三丁氧基(羧基)甲基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基)苯甲酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 614.2</p>

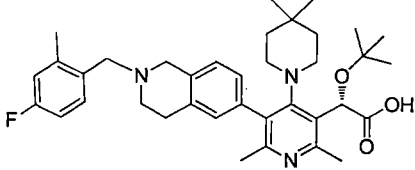
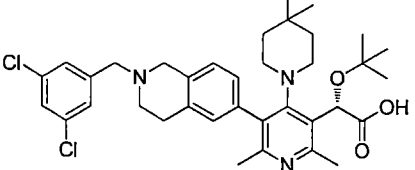
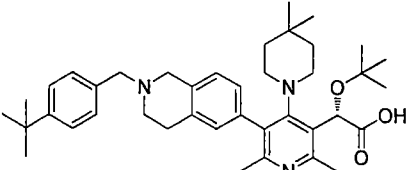
11	<p>(S)-2-(5-(2-([1,1'-聯苯]-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 646.4</p>
12	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 638.3</p>
13	<p>(2S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(1-苯基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 584.3</p>
14	<p>(S)-2-(5-(2-([1,1'-聯苯]-4-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 646.4</p>

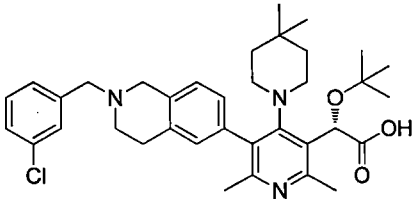
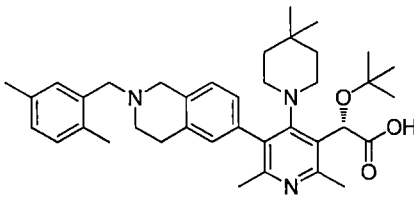
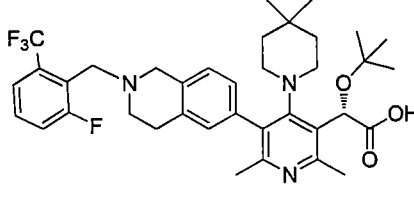
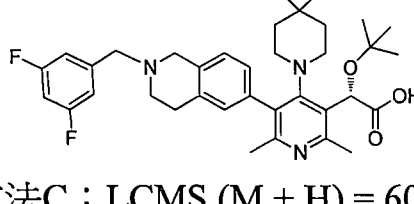
15	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 652.1</p>
16	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 652.1</p>
17	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 598.1</p>
18	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 602.3</p>

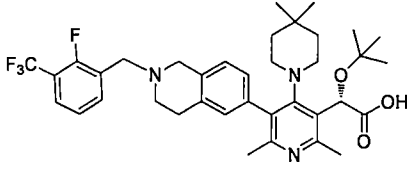
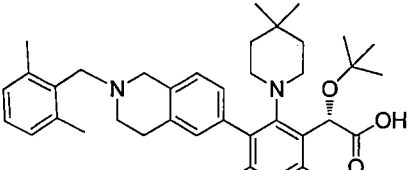
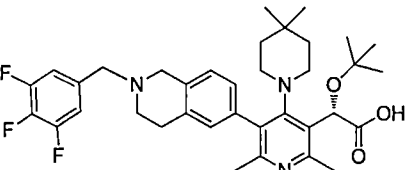
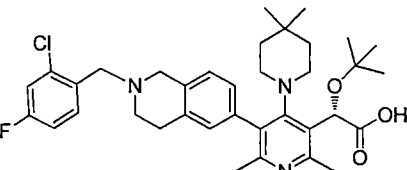
19	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 598.5</p>
20	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.23 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.82 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.64 (br. s., 2H), 3.32 (br. s., 1H), 2.89 (s, 1H), 2.83 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.11 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 3H) . LCMS (M + H) = 606.3</p>

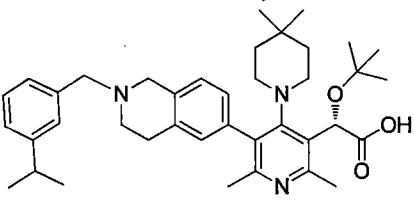
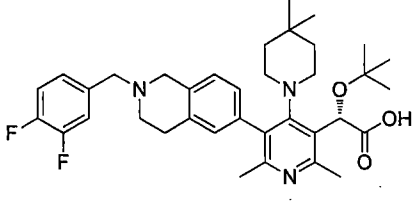
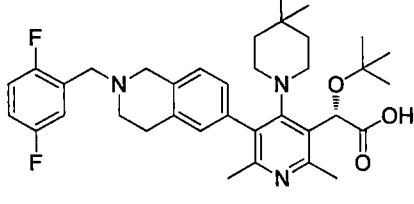
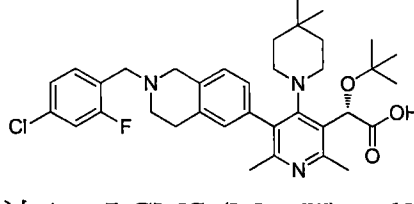
21	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C：¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i>=5.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.79 (d, <i>J</i>=10.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 6H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.11 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 3H)。LCMS (M + H) = 606.3</p>
22	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C：LCMS (M + H) = 622.3</p>

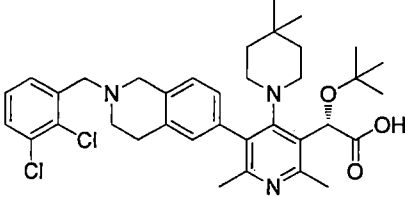
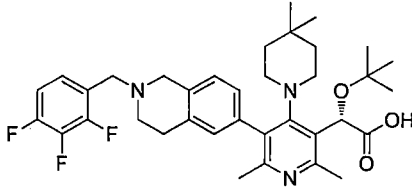
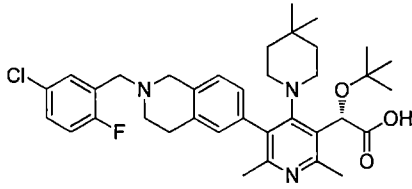
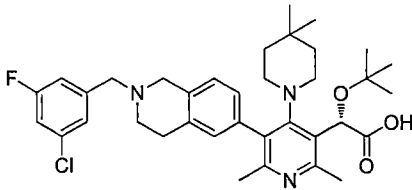
23	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>Method C, D: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 4H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.60 - 5.41 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (s, $J=15.1$ Hz, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.81 - 2.60 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.35 (br. s., 4H), 1.20 (s, 9H), 0.85 (s, 6H) \circ LCMS (M + H) = 618.3</p>
24	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C：$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 5.82 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 2.91 - 2.66 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.11 (s, 9H), 0.85 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H) \circ LCMS (M + H) = 622.3</p>

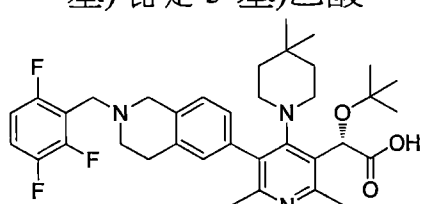
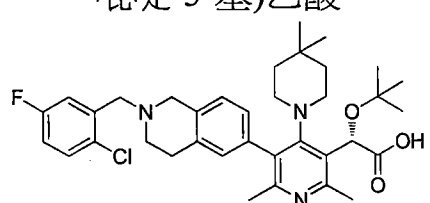
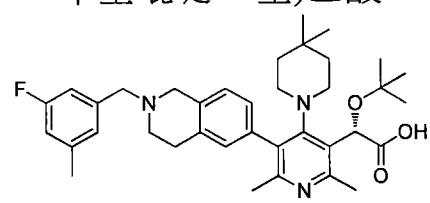
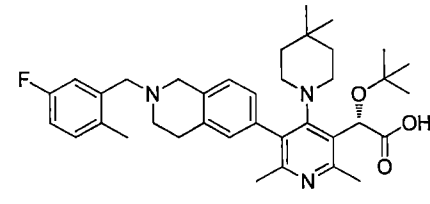
25	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C：¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 4H), 6.85 (br. s., 1H), 5.77 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.59 (br. s., 4H), 2.90 - 2.66 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (br. s., 3H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.90 (s, 7H), 1.10 (br. s., 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.59 (br. s., 3H) • LCMS (M + H) = 602.4</p>
26	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 638.4</p>
27	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-(第三丁基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 626.5</p>

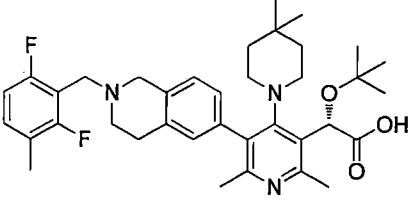
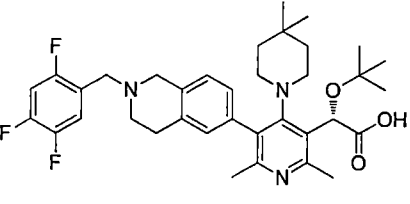
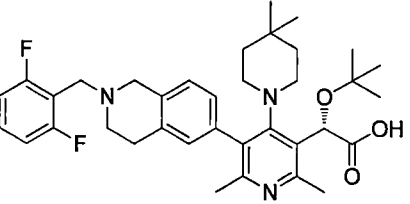
28	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 604.4</p>
29	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 598.4</p>
30	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.5</p>
31	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 606.3</p>

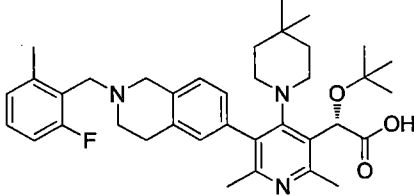
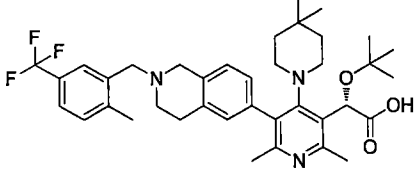
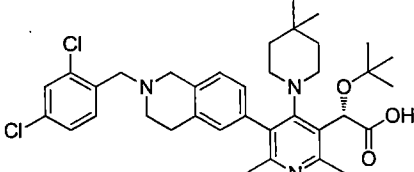
32	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.3</p>
33	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 598.4</p>
34	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3,4,5-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A、C : LCMS (M + H) = 624.3</p>
35	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-4-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 622.0</p>

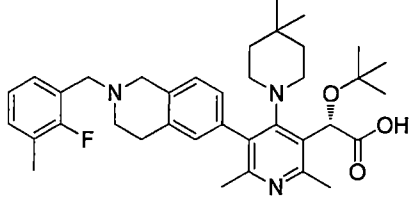
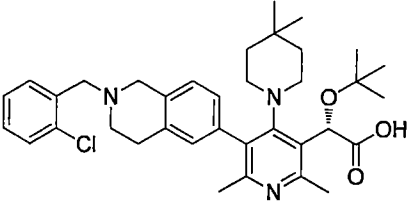
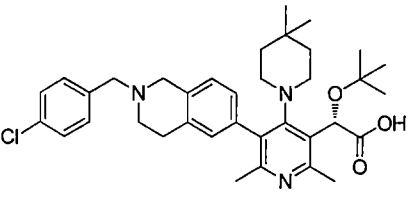
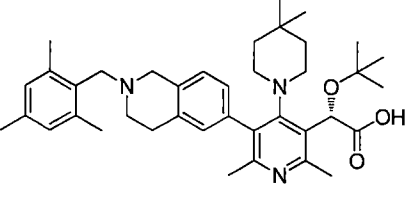
36	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-異丙基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 612.5</p>
37	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 606.5</p>
38	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 606.5</p>
39	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 622.4</p>

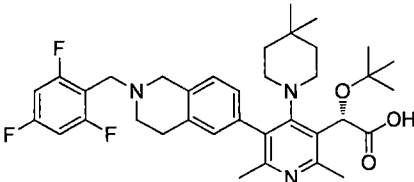
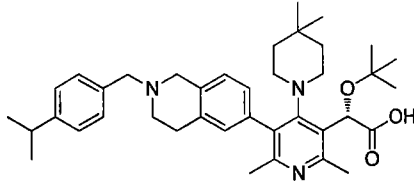
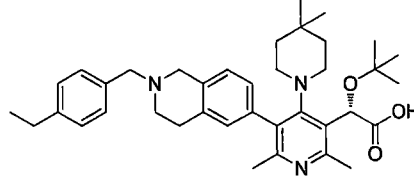
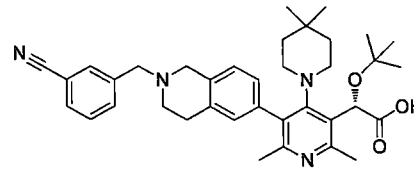
40	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 638.3</p>
41	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,4-三氟苯基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A、C : LCMS (M + H) = 624.3</p>
42	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 622.3</p>
43	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-氟苯基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 622.4</p>

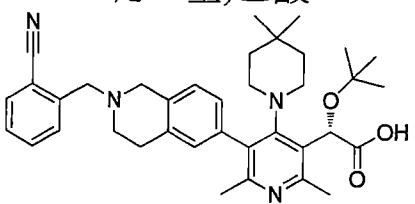
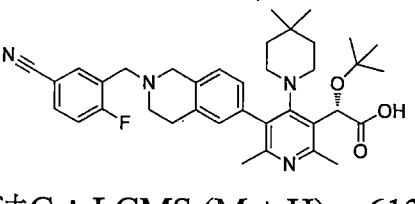
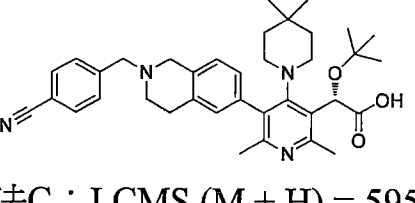
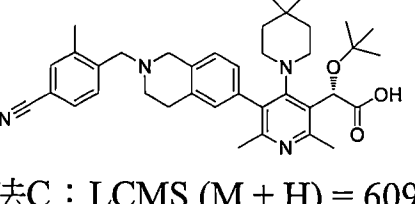
44	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 624.5</p>
45	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-5-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 622.4</p>
46	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 602.5</p>
47	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 602.5</p>

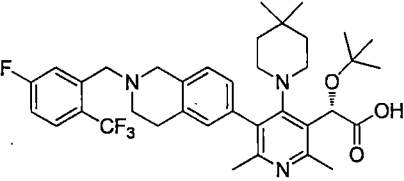
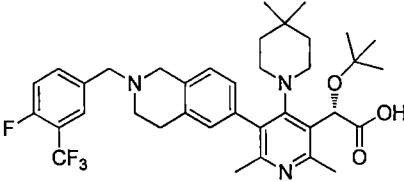
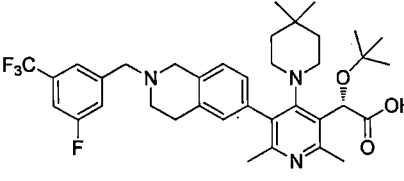
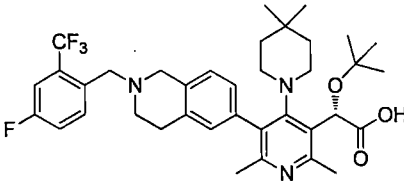
48	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 620.5</p>
49	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三氟苯基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 624.4</p>
50	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟苯基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 606.5</p>

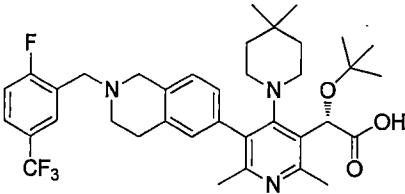
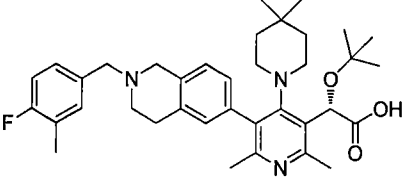
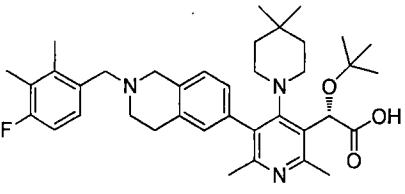
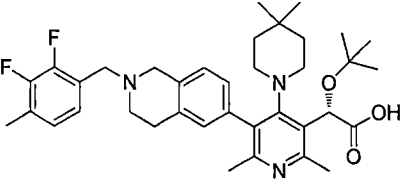
51	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A、D：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 4.94 (td, <i>J</i>=6.2, 3.4 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 2H), 3.64 (br. s., 2H), 2.88 - 2.67 (m, 6H), 2.44 - 2.39 (m, 6H), 2.10 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.82 (t, <i>J</i>=11.4 Hz, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.25 (d, <i>J</i>=13.2 Hz, 1H), 1.17 (dd, <i>J</i>=6.2, 1.3 Hz, 4H), 1.15 - 1.09 (m, 14H), 0.84 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。LCMS (M+H) = 644.3。 LCMS (M + H) = 602.5</p>
52	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 652.5</p>
53	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 638.4</p>

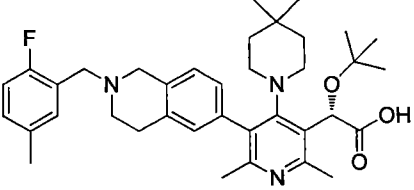
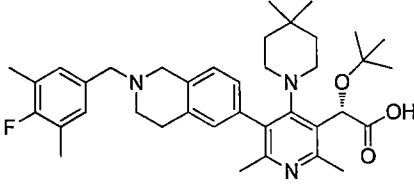
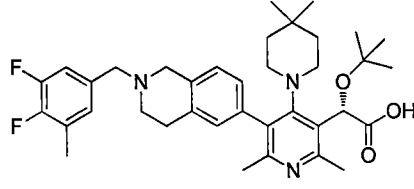
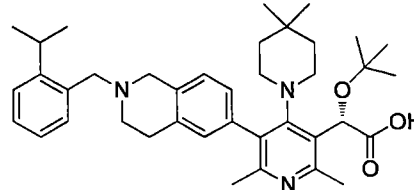
54	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 602.5</p>
55	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 604.5</p>
56	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 604.4</p>
57	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 612.5</p>

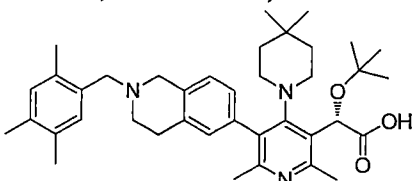
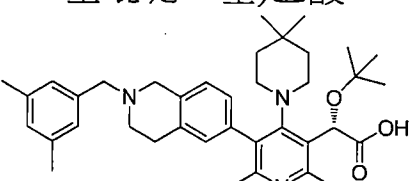
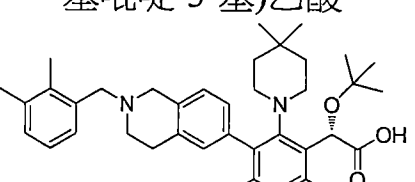
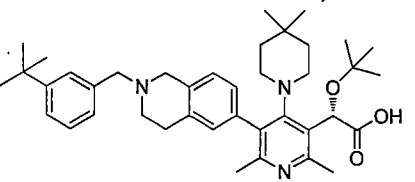
58	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 624.5</p>
59	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-異丙基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 612.6</p>
60	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-乙基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 598.2</p>
61	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氰基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 595.3</p>

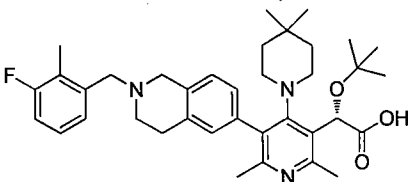
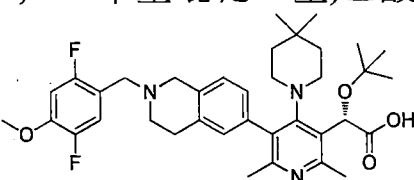
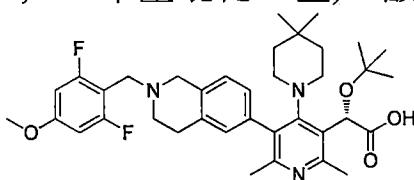
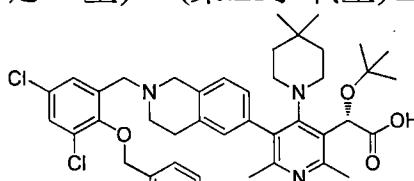
62	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氰基苯甲基)-1,2,3,4-四氢 異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡 啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 595.3</p>
63	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氰基-2-氟苯甲基)-1,2,3,4- 四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲 基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 613.3</p>
64	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氰基苯甲基)-1,2,3,4-四氫 異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡 啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 595.3</p>
65	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氰基-2-甲基苯甲基)- 1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)- 2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 609.3</p>

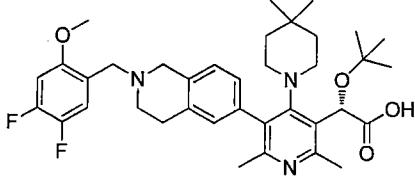
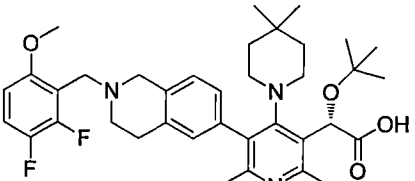
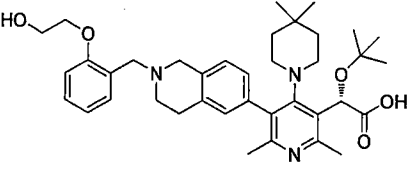
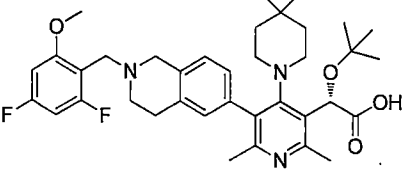
66	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.3</p>
67	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.3</p>
68	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.3</p>
69	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.3</p>

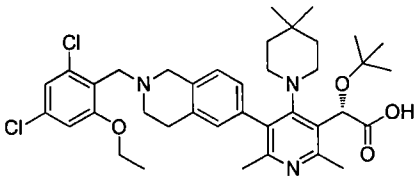
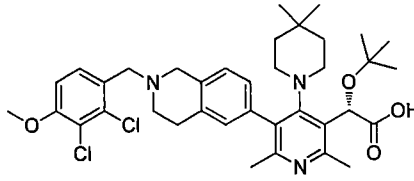
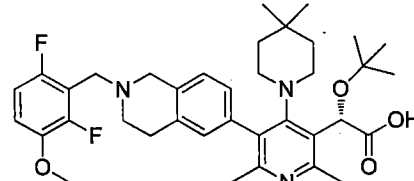
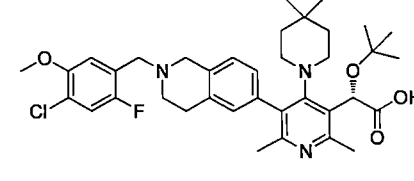
70	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.3</p>
71	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 602.3</p>
72	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2,3-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 616.2</p>
73	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 620.1</p>

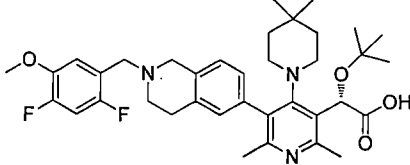
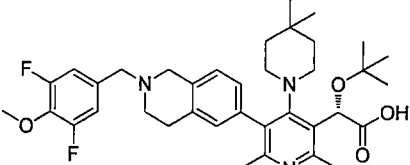
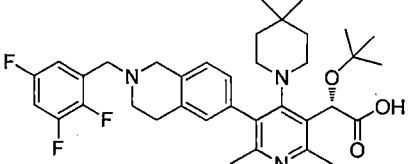
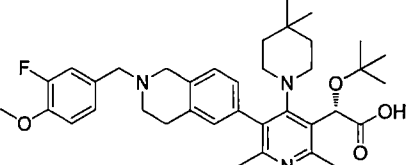
74	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 602.3</p>
75	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 616.3</p>
76	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 620.3</p>
77	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-異丙基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 612.4</p>

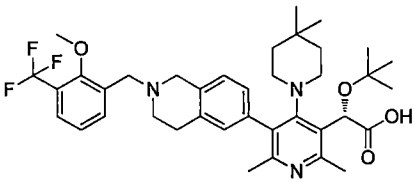
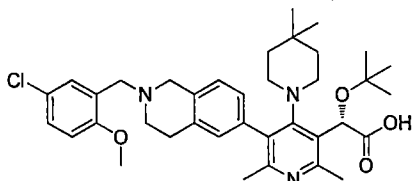
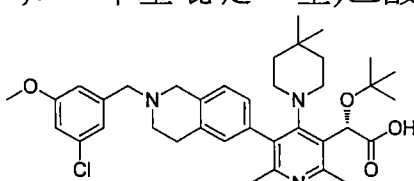
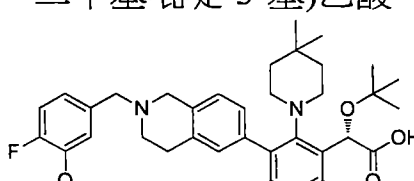
78	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 612.2</p>
79	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 598.3</p>
80	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 598.3</p>
81	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-(第三丁基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 626.4</p>

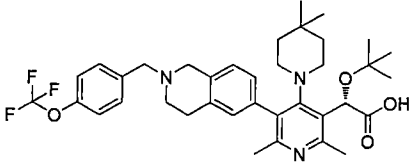
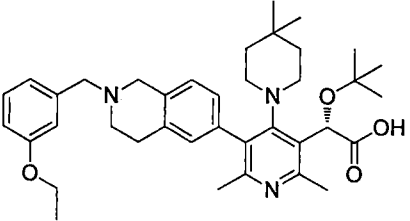
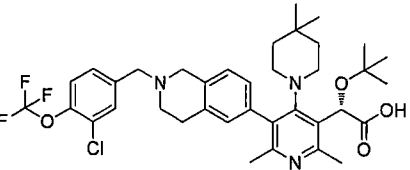
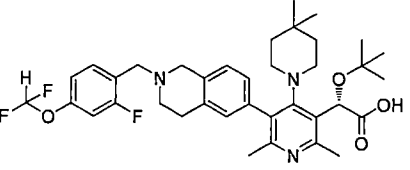
82	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 602.3</p>
83	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 636.2</p>
84	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 636.2</p>
85	<p>(S)-2-(5-(2-(2-(苯基氧基)-3,5-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 744.4</p>

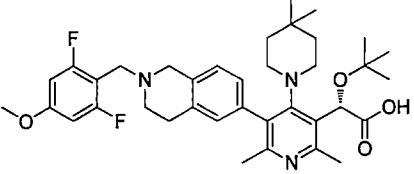
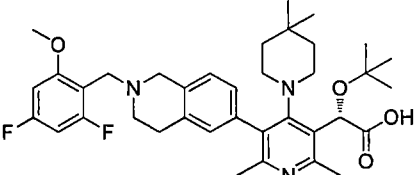
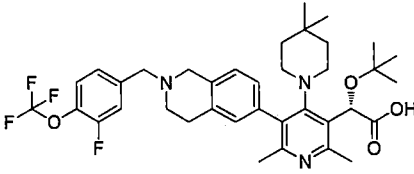
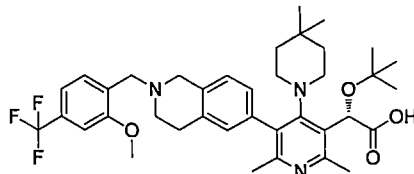
86	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4,5-二氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 636.2</p>
87	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A、C : LCMS (M + H) = 636.2</p>
88	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-(2-羥基乙氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 630.2</p>
89	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 636.2</p>

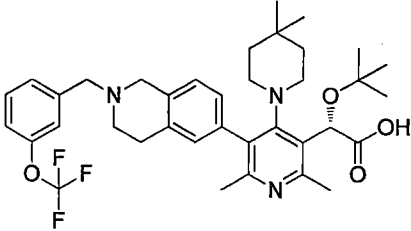
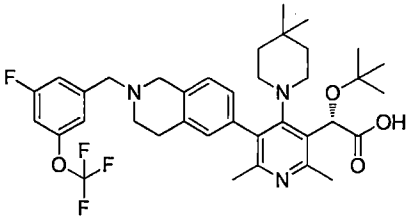
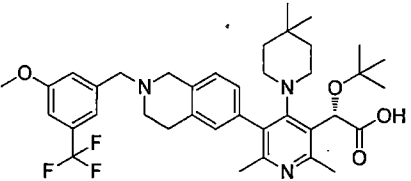
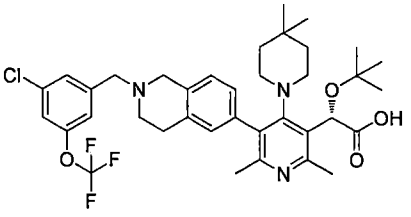
90	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯-6-乙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 682.1</p>
91	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 668.1</p>
92	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 636.3</p>
93	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 652.3</p>

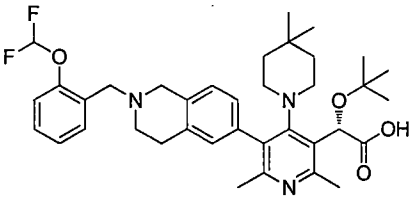
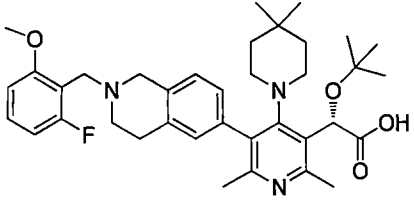
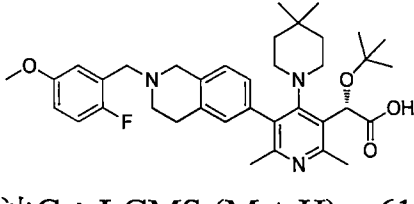
94	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A、C : LCMS (M + H) = 636.3</p>
95	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A、C : LCMS (M + H) = 636.5</p>
96	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,5-三氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 624.3</p>
97	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 618.2</p>

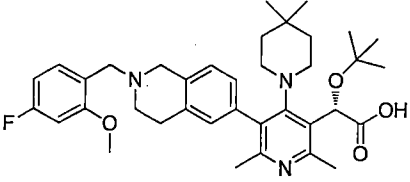
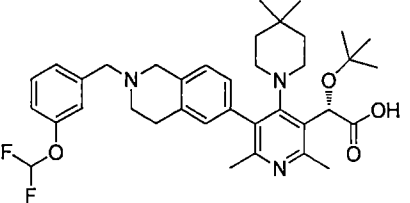
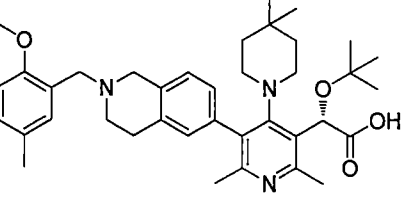
98	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 668.7</p>
99	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 634.4</p>
100	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 634.5</p>
101	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 618.5</p>

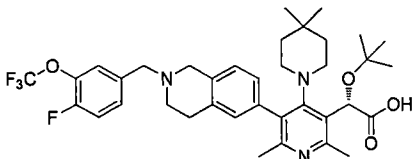
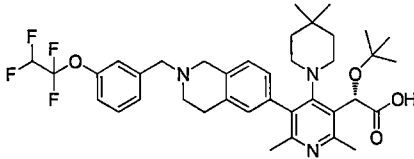
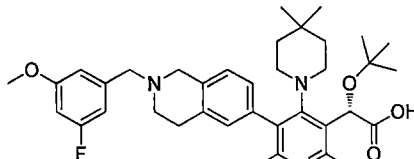
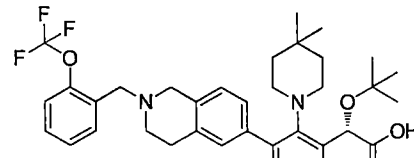
102	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 654.1</p>
103	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-乙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 614.3</p>
104	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 688.1</p>
105	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 654.2</p>

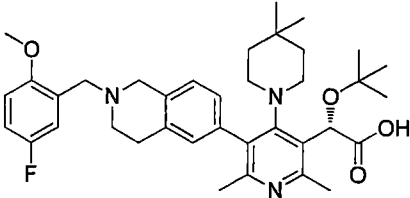
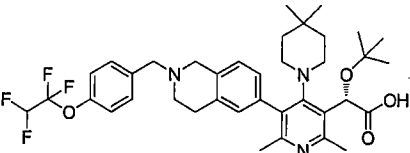
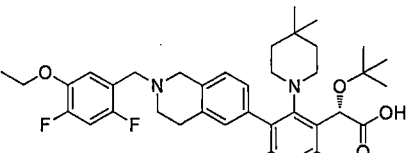
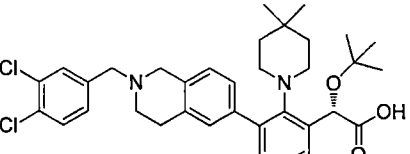
106	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 636.7</p>
107	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 636.7</p>
108	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 672.2</p>
109	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 668.2</p>

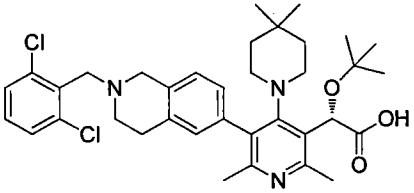
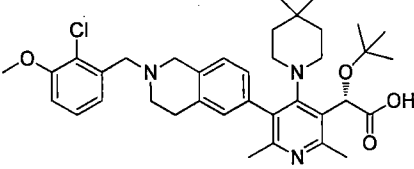
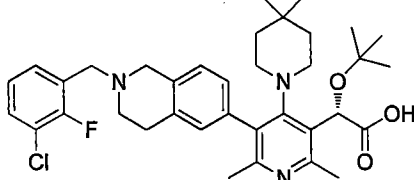
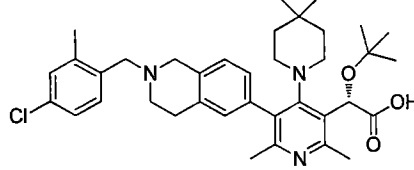
110	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A、C：LCMS (M + H) = 654.4</p>
111	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 672.2</p>
112	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 668.2</p>
113	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A：LCMS (M + H) = 688.3</p>

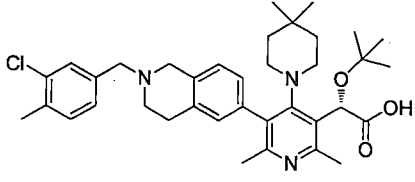
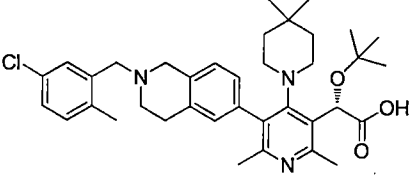
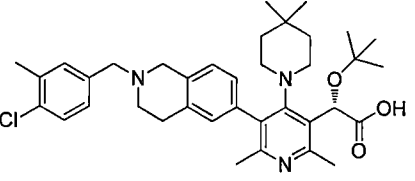
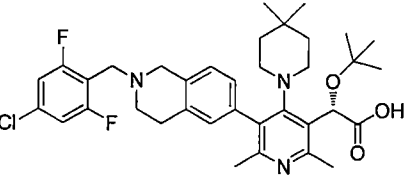
114	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-(二氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 636.4</p>
115	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.2</p>
116	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.2</p>

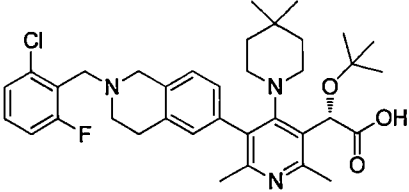
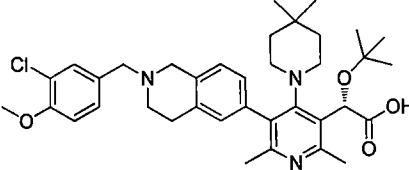
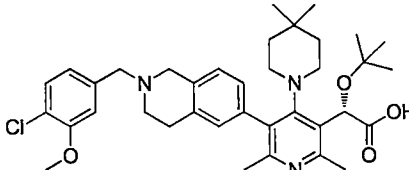
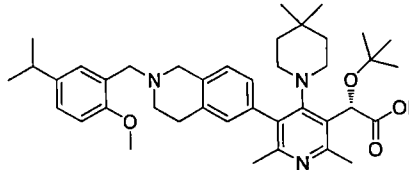
117	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 2.91 - 2.62 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 3H), 1.89 (s, 8H), 1.10 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H) . LCMS (M + H) = 618.2</p>
118	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-(二氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 636.2</p>
119	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 614.4</p>

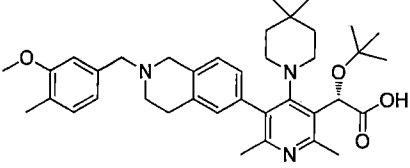
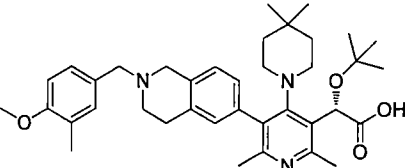
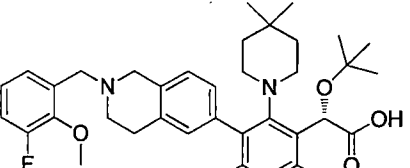
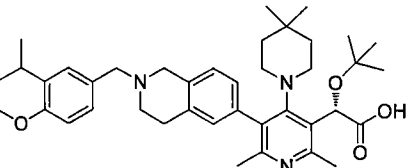
120	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 672.2</p>
121	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 686.2</p>
122	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.2</p>
123	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 654.3</p>

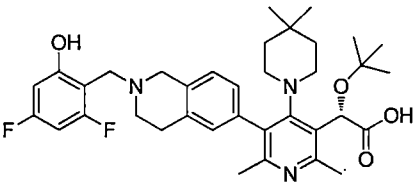
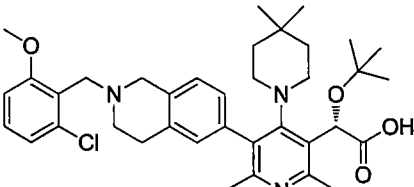
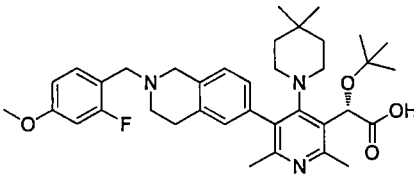
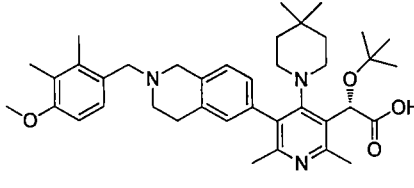
124	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 618.4</p>
125	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 686.2</p>
126	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-乙氧基-2,4-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 650.4</p>
127	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 638.1</p>

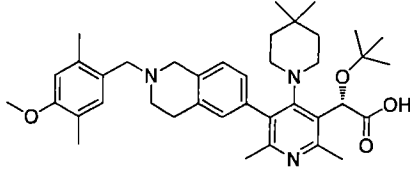
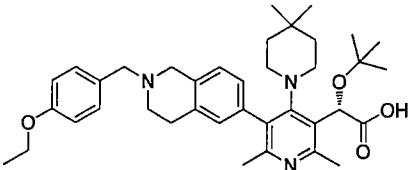
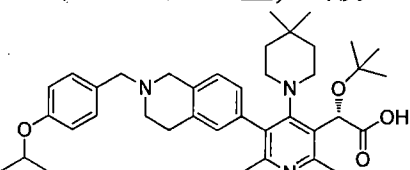
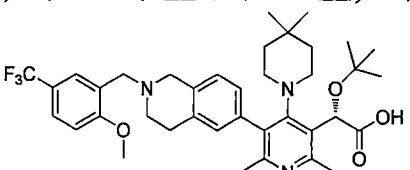
128	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 638.1</p>
129	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 634.2</p>
130	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-2-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 622.1</p>
131	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.1</p>

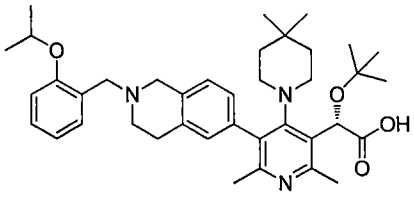
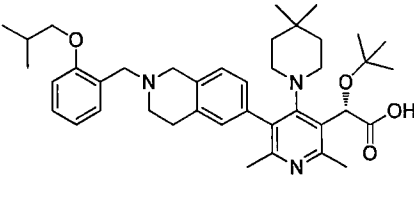
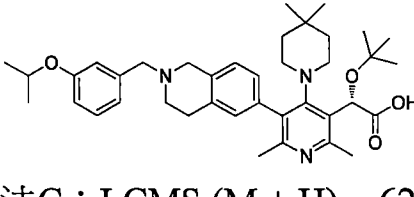
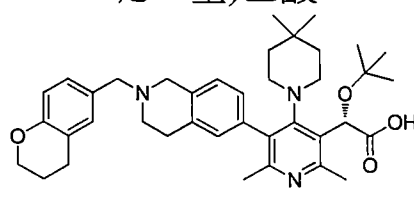
132	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.1</p>
133	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.1</p>
134	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.1</p>
135	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2,6-二氟苯甲基)-1,2,3,4-四氢異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 640.1</p>

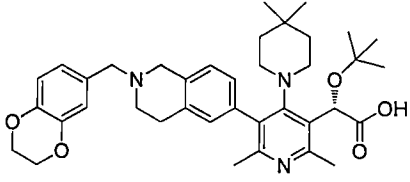
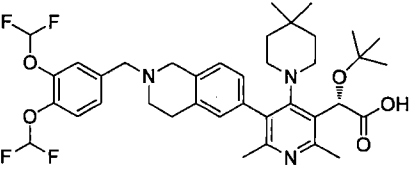
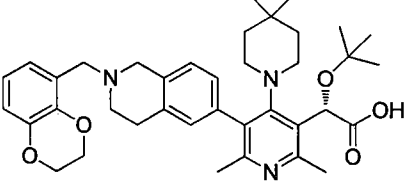
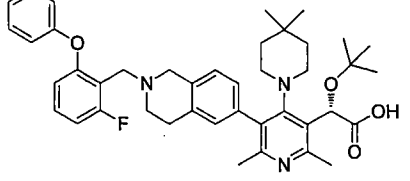
136	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-氟苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 622.1</p>
137	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 634.1</p>
138	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 634.1</p>
139	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(5-異丙基-2-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 642.2</p>

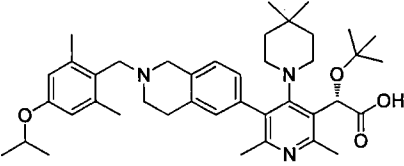
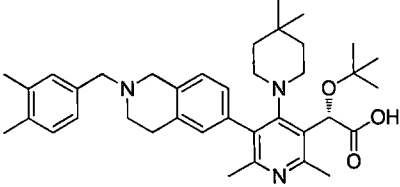
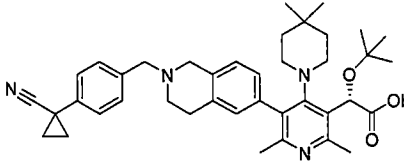
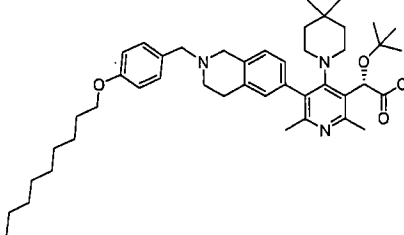
140	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 614.2</p>
141	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 614.2</p>
142	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.3</p>
143	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-異丙基-4-甲氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 642.4</p>

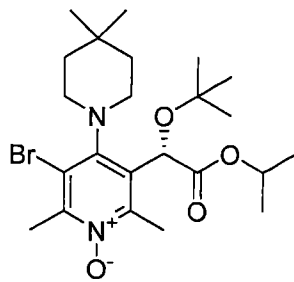
144	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 622.3</p>
145	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 634.5</p>
146	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 618.5</p>
147	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氢吡啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,3-二甲基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 628.2</p>

148	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 628.4</p>
149	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-乙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 614.1</p>
150	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-異丙氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 628.2</p>
151	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 668.3</p>

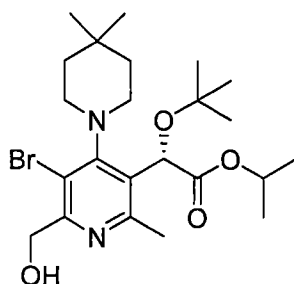
152	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-異丙氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 628.4</p>
153	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-異丁氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 642.4</p>
154	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(3-異丙氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 628.4</p>
155	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(吡喃-6-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 626.2</p>

156	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 628.2</p>
157	<p>(S)-2-(5-(2-(3,4-雙(二氟甲氧基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 702.1</p>
158	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 628.2</p>
159	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-苯氧基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 680.2</p>

160	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-5-(2-(4-異丙氧基-2,6-二甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 656.2</p>
161	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法A : LCMS (M + H) = 598.4</p>
162	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(4-(1-氰基環丙基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 635.2</p>
163	<p>(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(壬基氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法C : LCMS (M + H) = 712.3</p>

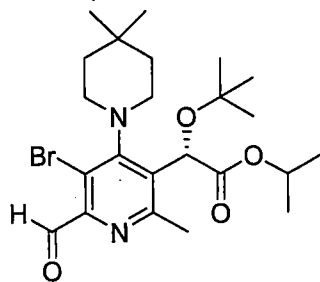


(S)-3-溴-5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶1-氧化物：於rt下經5 min向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(16 g, 34 mmol)於DCM (170 ml)中之攪拌溶液中添加mCPBA (77% max) (11.7 g, 51.1 mmol)。4 h後，將反應混合物用飽和Na₂CO₃水溶液(3 × 50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮，以產生(S)-3-溴-5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶1-氧化物(14.6 g, 30.1 mmol, 88%產率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.28 (br. s., 1H), 5.03 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J=11.4 Hz, 1H), 3.50 (td, J=12.1, 2.4 Hz, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 1.45 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.22 - 1.17 (m, 13H), 1.14 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.10 - 1.05 (m, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 3H)。LCMS (M⁺) = 485.10, 487.10。



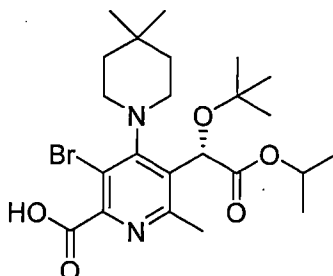
(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-(羥基甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯：於rt下經5 min向(S)-3-溴-5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶1-氧化物(12.8 g, 26.4 mmol)於無水DCM (132 ml)

中之攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸酐(7.45 ml, 52.7 mmol)。2 h後，緩慢添加飽和NaHCO₃ (50 mL)，攪拌10 min，分離水層，乾燥(Na₂SO₄)有機層，過濾，濃縮，吸附至矽藻土上並在矽膠(Biotage, EtOAc/己烷梯度)純化。收集主要峰，以得到(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-(羥基甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(9.7 g, 20 mmol, 76%產率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.24 (br s, 1H), 5.04 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.48 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.22 - 1.19 (m, 12H), 1.15 - 1.12 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。LCMS (M+H) = 485.17, 487.17。

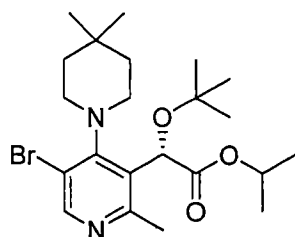


(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯：於rt下向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-(羥基甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(1.0 g, 2.1 mmol)於CH₂Cl₂ (19 ml)中之攪拌溶液中一次性添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane) (1.3 g, 3.1 mmol)。16 h後，將反應混合物用醚稀釋，用1M NaOH、之後用鹽水洗滌。將有機相經(Na₂SO₄)乾燥，濃縮並在矽膠(Biotage, EtOAc/己烷梯度，在10個CV內0-100%)上純化，以得到(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(960 mg, 1.99 mmol, 96%產率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 10.29 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.54 (t,

J=12.1 Hz, 1H), 2.94 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 3H), 1.59 (br s, 1H), 1.51 (br s, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 12H), 1.16 - 1.13 (m, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 6H)。LCMS (M+H) = 483.0, 485.0。



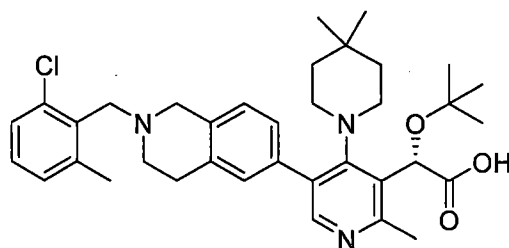
(S)-3-溴-5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-甲基吡啶甲酸：向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-甲醯基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(2.0 g, 4.1 mmol)於DMSO (41 ml)中之溶液中添加水(10 mL)中之磷酸二氫鉀(1.69 g, 12.4 mmol)，之後添加水(10 mL)中之亞氯酸鈉(1.12 g, 12.4 mmol)，並將混合物攪拌過夜。立刻形成沈澱。在攪拌反應物時，沈澱物質黏附至燒瓶之側。在攪拌過夜後，倒掉溶液並將固體吸收於EtOAc中且隨後用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮，以得到預計產物。DMSO溶液亦含有相同產物。將其用EtOAc稀釋並用鹽水洗滌。將有機相經Na₂SO₄乾燥，並濃縮並與自沈澱分離之物質合併。合併之物質得到定量之(S)-3-溴-5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-甲基吡啶甲酸(定量)。LCMS (M+H) = 499.04。



(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯：於rt下向(S)-3-溴-5-(1-(第三丁氧基)-2-異丙

氧基-2-側氧基乙基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-6-甲基吡啶甲酸 (882 mg, 1.77 mmol) 於甲苯(18 ml)中之攪拌溶液中添加水(0.16 ml, 8.8 mmol)、之後添加二苯基磷醯基疊氮化物(0.76 ml, 3.5 mmol)。將反應物於90°C下攪拌2 h。隨後將混合物用EtOAc稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將反應物濃縮，吸附至矽藻土上並在矽膠(Biotage, EtOAc/己烷梯度，在10個CV內0-100%)上純化，以定量分離產率產生預計產物(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯。LCMS (M+H) = 455.20, 457.20。

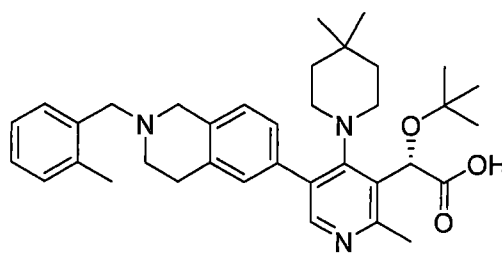
實例164



(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙酸：在N₂下合併(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(25 mg, 0.055 mmol)、2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(33 mg, 0.082 mmol)、2-二環己基磷基-2',6'-二甲氧基聯苯(4.5 mg, 11 μmol)、Pd(OAc)₂ (1.2 mg, 5.5 μmol)及磷酸鉀(87 mg, 0.41 mmol)。在N₂下添加1,4-二噁烷(1 ml)及水(0.2 ml)。將反應物於80°C下加熱1 h。將反應物濃縮，吸附至矽藻土上並在矽膠(Biotage, EtOAc/己烷梯度，在10個CV內0-100%)上純化。藉由在1.5 mL EtOH中用0.1 mL 5N NaOH處理使經分離殘餘物經受水解條件，並於80°C下攪拌過夜。將含有產物之反應混合物提交至單一化合物純化組(Single Compound

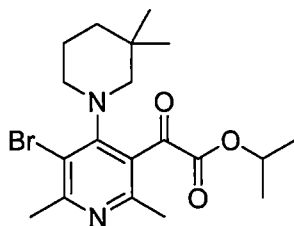
Purification team)進行純化及分析。經由製備型LC/MS純化粗物質，以產生期望產物(7.6 mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.80 (dd, J=14.1, 4.2 Hz, 4H), 2.49 (br. s., 3H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (br. s., 3H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (s, 10H), 0.88 - 0.75 (m, 7H)。LCMS (M + H) = 604.18。

實例165

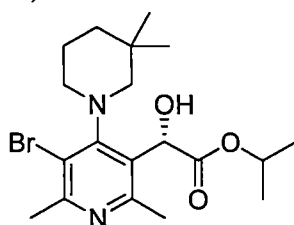


(S)-2-(第三丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基-5-(2-(2-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸：在N₂下合併(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基六氫吡啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(50 mg, 0.11 mmol)、2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(66 mg, 0.17 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(9.01 mg, 0.022 mmol)、磷酸鉀(175 mg, 0.823 mmol)、PdOAc₂ (2.5 mg, 11 μmol)。在N₂下添加1,4-二噁烷(1.8 ml)及水(0.4 ml)。將反應物於80℃下攪拌1 hr。將反應物濃縮，吸附至矽藻土上並在矽膠(Biotage, EtOAc/己烷梯度0-100%，在10CV內)上純化。將經分離物質吸收於1.5 mL EtOH中並用5N NaOH水溶液(0.20 ml, 1.1 mmol)處理。將反應物於80℃攪拌過夜。藉由製備型反相HPLC在C18管柱上使用經適宜緩衝之H₂O/CH₃CN梯度純化反應物。經由製備型LC/MS再純化具有與標題化合物之M+H匹配之M+H之次要峰中之一者，以產生期望產物(7.1

mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 5.80 (br. s., 1H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 2.84 (br. s., 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.55 (br. s., 3H), 1.29 (br. s., 3H), 1.10 (s, 13H), 0.87 (br. s., 3H), 0.73 (br. s., 3H)。
LCMS (M + H) = 570.25。

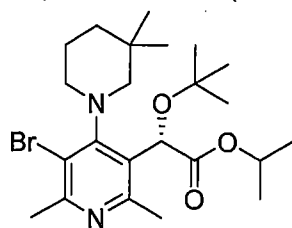


2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯：向2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯(0.8 g, 2.391 mmol)及DIPEA (0.501 ml, 2.87 mmol)於無水CH₃CN (2.4 mL)中之攪拌溶液中添加3,3-二甲基六氫吡啶(0.325 g, 2.87 mmol)，並將所得溶液置於90°C預熱之加熱組(heating block)中過夜。將反應混合物合併，用乙酸乙基酯(80 mL)稀釋，用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。在ISCO 80 g柱(0-25%EtOAc/Hex)上純化殘餘物，以產生亮黃色黏性油狀2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯(0.74 g, 75%)。LCMS (M+H) = 413.0。



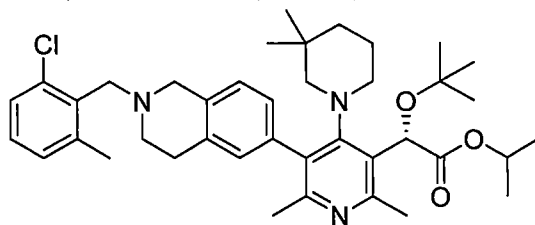
(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸異丙基酯：於-50°C下向2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-乙醛酸異丙基酯(0.92 g, 2.237 mmol)及(R)-1-甲基-3,3-二苯基六氫吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧氮硼雜環戊烯(0.447

ml, 0.447 mmol)於甲苯中之溶液中緩慢添加兒茶酚硼烷(0.718 ml, 3.35 mmol)。經5 h將反應混合物緩慢升溫至-15°C並在冷凍機中於-10°C下攪拌過夜。將反應混合物用乙酸乙基酯稀釋並用1M Na₂CO₃ (50 mL)洗滌。將有機層分離，用1M Na₂CO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。在二氧化矽(120 g isco管柱)上使用己烷中之10-50 %乙酸乙基酯純化殘餘物。濃縮期望部分，以產生黃色黏性油狀(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸異丙基酯(0.81 g, 1.95 mmol, 87 %產率)。LCMS (M+H) = 415.2。



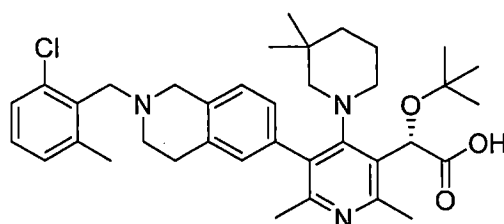
(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯：在裝備有具有橡膠隔片(附接空的氣球)之shlenk接頭的100 ml圓底燒瓶中，使異丁烯氣體劇烈鼓泡20分鐘至(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羥基乙酸異丙基酯(0.81 g, 1.960 mmol)及高氯酸(0.168 ml, 1.960 mmol)於DCM (39 mL)中之冷卻(0°C)溶液中，直至體積加倍且氣球填充至堅硬。2 hr後，斷開異丁烯管線且將針拉至溶液管線正上方，隨後連接至起泡器以監測異丁烯氣體出口。將反應混合物於0°C下攪拌1 h，移除冰浴並在監測用於轉化的同時升溫至rt。2 hr後，根據LCMS，反應似乎完全轉化。將反應混合物倒入500 mL Erlenmeyer燒瓶中並用2M碳酸鈉呈鹼性，同時劇烈攪拌。分離有機層並用水、之後鹽水洗滌，收集，乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發揮發物，以產生黃色油作為粗產物。在矽膠(80 g管柱，10-50% EtOAc:Hex)上純化粗產物，以產生黃色黏性油狀產物(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(0.704 g, 1.50 mmol, 77 %產

率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.40 (br. s., 1H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 3.89 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.24 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.40 (m, 9H), 1.85 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.68 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.51 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 1.42 - 0.86 (m, 22H)。LCMS (M+H) = 470.1。



(*S*)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸異丙基酯：在N₂下(*S*)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(第三丁氧基)乙酸異丙基酯(0.07 g, 0.149 mmol)、2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.089 g, 0.224 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(0.012 g, 0.030 mmol)、乙酸鈮(II) (3.35 mg, 0.015 mmol)及2M K₃PO₄ (0.559 mL, 1.118 mmol)於1,4-二噁烷(1772 μl)中之混合物。將反應混合物脫氣5 min並於80℃下加熱1 h。分離有機層並在矽膠(24 g, isco管柱)上使用己烷中之0-85 %乙酸乙基酯純化。濃縮期望部分，以產生淺褐色發泡固體狀(*S*)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸異丙基酯(57 mg, 0.086 mmol, 58%)。LCMS (M+H) = 661.5。

實例166



(*S*)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯甲基)-1,2,3,4-四氫異

喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸：
向(S)-2-(第三丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸異丙基酯(0.057 g, 0.086 mmol)於乙醇(1.5 mL)中之溶液中添加NaOH (0.173 mL, 0.863 mmol)並將混合物於80°C下加熱4 h。添加額外NaOH (0.173 mL, 0.863 mmol)並將混合物加熱6 h，冷卻，藉由製備型LC/MS純化，以產生期望產物(32.0 mg, 0.052 mmol, 60%)。LCMS (M+H) = 619.3。

生物學方法

HIV複製之抑制：構築重組NL-RLuc原病毒純系，其中NL4-3之nef基因之切片經海腎螢光素酶(*Renilla Luciferase*)基因置換。此病毒完全傳染且可在細胞培養中經歷多個複製週期。另外，發光報導基因提供定量病毒生長之程度且因此測試化合物之抗病毒活性的簡單且容易之方法。質體pNLRLuc含有在PvuII位點處選殖至pUC18中之原病毒NL-Rluc DNA。藉由用質體pNLRLuc轉染293T細胞製備NL-RLuc病毒。使用來自Invitrogen (Carlsbad, CA)之LipofectAMINE PLUS套組根據製造商實施轉染且在MT-2細胞中滴定所生成病毒。對於易感性分析，在化合物之存在下使用經滴定病毒以感染MT-2細胞，且培育5天後，將細胞處理並藉由表現螢光素酶之量定量病毒生長。分析培養基係補充有10%熱不活化之胎牛血清(FBS)、100個單位/ml青黴素G/100個單位/ml鏈黴素、10 mM HEPES緩衝液(pH 7.55)及2 mM L-麩醯胺酸之RPMI 1640。使用至少2個實驗之結果以計算EC₅₀值。使用來自Promega (Madison, WI)之雙重螢光素酶套組定量螢光素酶。藉由在化合物之連續稀釋物存在下培育測定病毒對化合物之易感性。藉由使用中值效應方程之指數形式計算50%有效濃度(EC₅₀)，其中(Fa) = 1/[1+(ED₅₀/藥物濃度)^m] (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In

Techniques in HIV Research. 編輯Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990)。結果示於表1中。活性等於A係指化合物之 $EC_{50} \leq 100$ nM，而B及C表示化合物之 EC_{50} 介於100 nM與1 μ M (B)或 $>1\mu$ M (C)之間。

表1.

化合物	活性	EC_{50} μ M	化合物	活性	EC_{50} μ M
1	A	0.006	84	A	
2	A		85	A	
3	A		86	A	
4	A		87	A	
5	A		88	A	0.012
6	A		89	A	
7	A	0.004	90	A	
8	A		91	A	
9	A		92	A	
10	C	1.475	93	A	
11	A		94	A	
12	A		95	A	
13	A		96	A	0.003
14	A	0.034	97	A	
15	A		98	A	
16	A		99	A	
17	A		100	A	
18	A		101	A	
19	A		102	A	
20	A		103	A	0.012
21	A		104	A	
22	A		105	A	
23	A	0.003	106	A	
24	A		107	A	

25	A		108	A	
26	A		109	A	
27	A		110	A	0.008
28	A		111	A	
29	A		112	A	
30	A		113	A	
31	A	0.011	114	A	
32	A		115	A	
33	A		116	A	0.002
34	A		117	A	
35	A		118	A	
36	A		119	A	
37	A		120	A	
38	A	0.006	121	A	
39	A		122	A	
40	A		123	A	0.011
41	A		124	A	
42	A		125	A	
43	A		126	A	
44	A		127	A	
45	A	0.003	128	A	
46	A		129	A	0.003
47	A		130	A	
48	A		131	A	
49	A		132	A	
50	A		133	A	
51	A	0.003	134	A	0.012
52	A		135	A	
53	A		136	A	
54	A		137	A	

55	A		138	A	
56	A		139	A	0.03
57	A		140	A	
58	A		141	A	
59	A	0.058	142	A	
60	A		143	A	
61	A		144	A	0.008
62	A		145	A	
63	A		146	A	
64	A		147	A	
65	A		148	A	
66	A	0.013	149	A	
67	A		150	A	0.021
68	A		151	A	
69	A		152	A	
70	A		153	A	
71	A		154	A	
72	A		155	A	
73	A	0.007	156	A	0.008
74	A		157	A	
75	A		158	A	
76	A		159	A	
77	A		160	A	
78	A		161	A	
79	A		162	A	
80	A	0.003	163	A	0.076
81	A		164	A	0.003
82	A		165	A	
83	A		166	A	0.023

熟習此項技術者應明瞭，本發明並不受限於上述說明性實例，

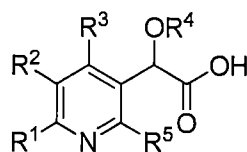
且其可以其他具體形式來實施而不背離其基本屬性。因此，期望該等實例在所有方面皆應視為說明性的而非限制性的，參照隨附申請專利範圍而非上述實例，且因此本發明意欲涵蓋屬申請專利範圍之等效內容之含義及範圍內的所有變化。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物



I

其中：

R¹選自氫、烷基或環烷基；

R²選自四氫異喹啉基且經1個R⁶取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R³選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R⁴選自烷基或鹵烷基；

R⁵係烷基；

R⁶選自Ar¹、(Ar¹)烷基、(吡啶基)烷基、氰基環烷基或(二氫苯并二氧雜環己烯基(dihydrobenzodioxinyl))烷基；且

Ar¹係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

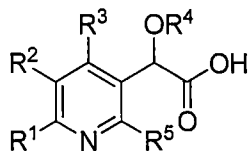
或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R²係經1個R⁶取代基取代之四氫異喹啉基。

3. 如請求項1之化合物，其中R³係經0至3個選自以下之取代基取代

之六氫吡啶基：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基。

4. 如請求項1之化合物，其中 R^6 係 (Ar^1) 烷基。
5. 如請求項1之化合物，其中 R^6 係 Ar^1 、(吡啶基)烷基、(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基或氰基環烷基。
6. 如請求項1之化合物，其中 Ar^1 係經0至3個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基。
7. 一種式I化合物



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 係經0至3個選自以下之取代基取代之六氫吡啶基：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

R^5 係烷基；

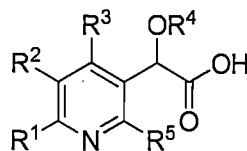
R^6 選自 Ar^1 、 (Ar^1) 烷基、(吡啶基)烷基、氰基環烷基或(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基；且

Ar^1 係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧

基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

8. 一種式I化合物



I

其中：

R¹選自氫、烷基或環烷基；

R²選自四氫異喹啉基且經1個R⁶取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R³選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R⁴選自烷基或鹵烷基；

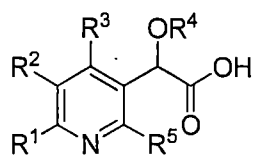
R⁵係烷基；

R⁶係(Ar¹)烷基；且

Ar¹係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

9. 一種式I化合物



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

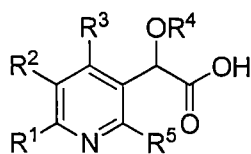
R^5 係烷基；

R^6 選自 Ar^1 、(吡烷基)烷基、(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基或氰基環烷基；且

Ar^1 係經0至5個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

10. 一種式I化合物



I

其中：

R^1 選自氫、烷基或環烷基；

R^2 選自四氫異喹啉基且經1個 R^6 取代基且亦經0至3個鹵基或烷基取代基取代；

R^3 選自氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、高六氫吡啶基、高六氫吡嗪基或高嗎啉基，且經0至3個選自以下之取代基取代：氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基及鹵烷氧基；

R^4 選自烷基或鹵烷基；

R^5 係烷基；

R^6 選自 Ar^1 、(Ar^1)烷基、(吡啶基)烷基、氰基環烷基或(二氫苯并二氧雜環己烯基)烷基；且

Ar^1 係經0至3個選自以下之取代基取代之苯基：氰基、鹵基、烷基、環烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、(羥基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苯甲基氧基、羧基、苯基及氰基環烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

11. 一種可用於治療HIV感染之組合物，其包含治療量之如請求項1至10中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。
12. 如請求項11之組合物，其進一步包含治療有效量之至少一種選自以下之用於治療AIDS或HIV感染之其他藥劑：核苷HIV反轉錄酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV附著抑制劑、CCR5抑制劑、CXCR4抑制劑、HIV出芽(budding)或成熟抑制劑及HIV整合酶抑制劑，以及醫藥上可接受之載劑。
13. 如請求項12之組合物，其中該其他藥劑係德羅格韋(dolutegravir)。

14. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療HIV感染之藥劑。
15. 如請求項14之用途，其中該藥劑係與至少一種選自以下之用於治療AIDS或HIV感染之其他藥劑一起投與：核苷HIV反轉錄酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV附著抑制劑、CCR5抑制劑、CXCR4抑制劑、HIV出芽或成熟抑制劑及HIV整合酶抑制劑。
16. 如請求項15之用途，其中該其他藥劑係德羅格韋。
17. 如請求項15之用途，其中該其他藥劑係在該藥劑投與之前、同時或之後投與患者。