

發明專利說明書

200524603

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：931157470

※ 申請日期：93.6.7

※IPC 分類：A61K 31/44,

A61P 11/00

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療疾病之2-胺基-吡啶衍生物

2-AMINO-PYRIDINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT
OF DISEASES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞大藥廠

PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

史黛芬妮 朵英

DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東42街235號

235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, NEW YORK 10017, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾倫 丹尼爾 伯朗

BROWN, ALAN DANIEL

2. 夏綠蒂 愛麗絲 露意絲 藍

LANE, CHARLOTTE ALICE LOUISE

3. 羅素 安德魯 黎索威

LEWTHWAITE, RUSSELL ANDREW

住居所地址：(中文/英文)

1.2.3. 均英國肯特郡三明治市蕾斯園路

RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT CT13 9NJ, UNITED
KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1.2.3. 均英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2003年06月04日；0312832.9

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

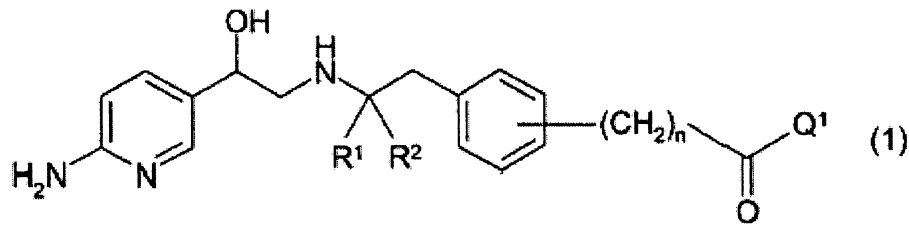
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關通式(1)之 $\beta 2$ 促效劑：



其中 R^1 、 R^2 、 n 及 Q^1 具有下文所示之意義，

且有關該等衍生物之製備方法、用以製備該等衍生物之中間體、含有該等衍生物之組合物及該等衍生物之用途。

【先前技術】

腎上腺素能受體係為與大型 G-蛋白質偶聯之受體總族之成員。腎上腺素能受體亞族本身分成 α 及 β 亞族， β 亞族係包含至少 3 種受體亞型： $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及 $\beta 3$ 。此等受體於哺乳類之各種系統及器官的組織中具有差別表現型式。 $\beta 2$ 腎上腺素能 ($\beta 2$) 受體主要於平滑肌細胞 (例如血管、支氣管、子宮或腸平滑肌) 中表現，而 $\beta 3$ 腎上腺素能受體主要於脂肪組織中表現 (因此 $\beta 3$ 促效劑可用於治療肥胖及糖尿病)，且 $\beta 1$ 腎上腺素能受體主要於心臟組織中表現 (因此 $\beta 1$ 促效劑主要作為心興奮劑)。

氣管疾病之病理及治療已於文獻中有徹底之評論 (參考資料參照 Barnes, P.J. Chest, 1997, 111:2, pp 17S-26S 及 Bryan, S.A. 等人, Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pp25-42)，因此本文僅包括簡述，以提供部分背景資料。

腎上腺糖皮質類固醇、抗-白三烯素、茶鹼、色酮(cromone)、抗膽鹼能劑及 $\beta 2$ 促效劑構成目前用於治療過敏性及非過敏性氣管疾病諸如氣喘及慢性阻塞性氣管疾病(COPD)的藥物類型。此等疾病之治療方針同時包括短效及長效型吸入 $\beta 2$ 促效劑。短效型，迅速奏效之 $\beta 2$ 促效劑，係用於"救援"式支氣管擴張，而長效型則提供持續之舒緩，且作為維持性治療。

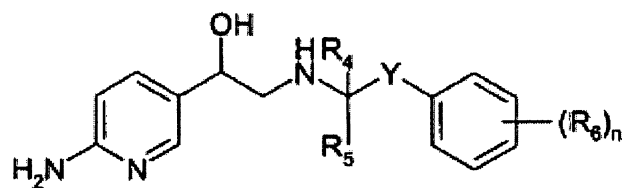
支氣管擴張係經由在氣管平滑肌細胞上表現之 $\beta 2$ 腎上腺素能受體的促效來介導，其導致鬆弛，因而導致支氣管擴張。因此，作為功能性拮抗劑時， $\beta 2$ 促效劑可防止並逆轉所有致支氣管收縮物質的效應，該等物質包括白三烯素 D_4 (LTD_4)、乙醯基鹼膽、緩激肽、前列腺素、組織胺及內皮素。因為 $\beta 2$ 受體在氣管中之分佈極廣，故 $\beta 2$ 促效劑亦可能影響在氣喘中扮演某一角色之其他類型細胞。例如，據載 $\beta 2$ 促效劑可使肥大細胞安定化。致支氣管收縮物質之釋出的抑制可能是 $\beta 2$ 促效劑阻斷因為過敏原、運動及冷空氣導致之支氣管收縮的方式。此外， $\beta 2$ 促效劑抑制人類氣管中膽鹼能神經傳遞，此可降低膽鹼能-反射性支氣管收縮。

除了氣管之外，亦確定 $\beta 2$ 腎上腺素能受體亦顧及其他器官及組織中表現，因此 $\beta 2$ 促效劑(諸如本發明所述者)可用於治療其他疾病，諸如(但不限於)神經系統疾病、早產、充血性心力衰竭、抑鬱、發炎及過敏性皮膚病、銀屑病、增殖性皮膚病、青光眼及可因降低胃酸而得益之病症，尤其是胃及消化性潰瘍。

然而，許多 β_2 促效劑因其低選擇性，或因高度全身性暴露且主要經由在氣管外表現之 β_2 腎上腺素能受體的作用來介導所致之副作用(肌肉震顫、心博過速、心悸、不安)，而限制了其應用。因此需改善此類藥劑。

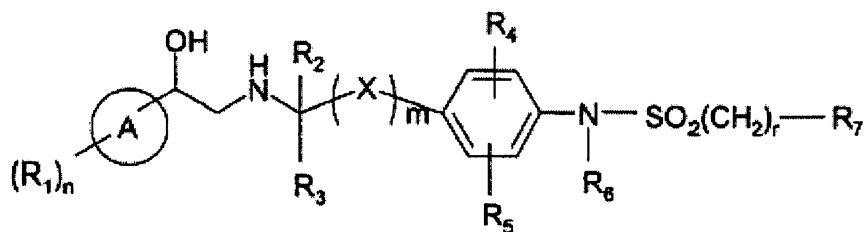
是故，仍需要具有適當之藥理特性的新穎 β_2 促效劑，該等特性係例如效價強度、選擇性及/或藥效性質。就此言之，本發明係有關新穎之 β_2 促效劑。

已合成各種2-胺基-吡啶衍生物。例如，美國專利US 4,358,455揭示具有或作為 β -腎上腺素能興奮劑或作為 β -腎上腺素能阻斷劑之任意活性的下式化合物：



其中 R_4 及 R_5 個別選自H及 (C_1-C_3) 烷基；Y即可為亞甲基； R_6 係選自H、OH、烷氧基、亞甲二氧基、鹵基或烷基；且n係等於1或2。

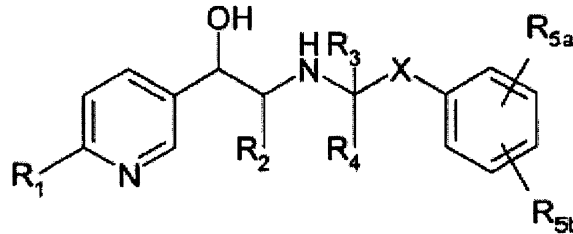
另一實例有關專利申請案WO 95/29259，其揭示下式之選擇性 β_3 促效劑(具有極低之 β_1 及 β_2 活性)：



其中A可為具有1至4個選自O、S及N之雜原子的6-員雜環； R_1 可為胺基，且n可等於1； R_2 ， R_3 個別可為H或 (C_1-C_{10}) 烷基；m係為0或1，且X可為亞甲基； R_4 ， R_5 可為H； R_6 係為H

或(C₁-C₁₀)烷基；r係為0至3，且R₇可為經多個取代基(OH、合氧基、Hal、CN等…)取代0至5次的苯基。

其他2-胺基-吡啶衍生物亦於US 5,714,506中揭示作為選擇性β₃促效劑。其更特別具下式：

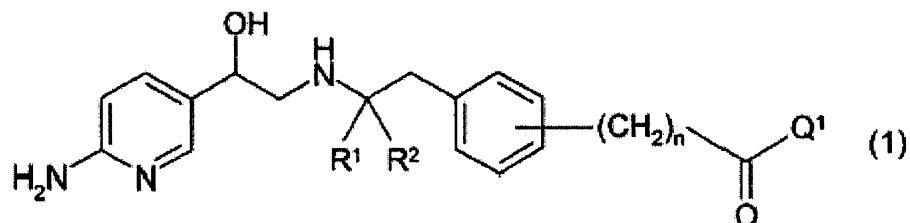


其中R₁可為胺基；R₂係為H或(C₁-C₆)烷基；R₃及R₄個別可為H或(C₁-C₁₂)烷基；X可為-(CH₂)_n-基團，n係選自1、2及3；且R_{5a}及R_{5b}可選自-CONR₂R₂、-O-CH₂-CONR₂R₂、芳基、-CH₂-烷氧基、-CH₂-CONR₂R₂，其中R₂係為H或(C₁-C₆)烷基。

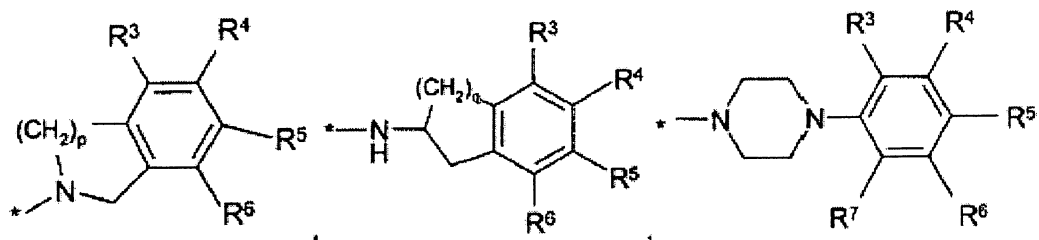
然而，目前所合成之2-胺基吡啶衍生物皆未能顯示出選擇性β₂促效劑活性，以使其作為治療由β₂-介導之疾病及/或病症的有效藥物，尤其是過敏性及非過敏性氣管疾病或其他疾病，諸如先前疾病。

【發明內容】

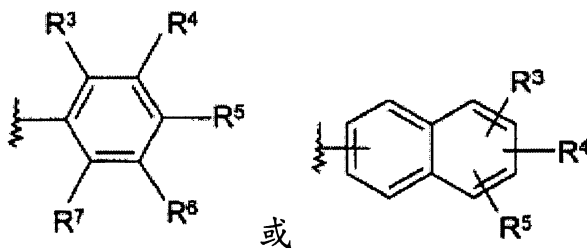
本發明有關通式(1)之化合物：



其中該(CH₂)_n-C(=O)Q¹基團係位於間位或對位，R¹及R²個別選自H及C₁-C₄烷基，n係為0、1或2，且Q¹係為選自下列者之基團：



及基團 $^*-NR-Q^2-A$ ，其中 p 係為1、2或3， q 係為1或2， Q^2 係為直接鍵結或視情況經OH取代之 C_1-C_4 伸烷基， R 係為H、 C_1-C_4 烷基或視情況經OH所取代之苯基，且 A 係為 C_3-C_7 環烷基，該環烷基係視情況藉一或多個碳原子(以1或2個碳原子為佳)橋連；四氫吡喃基；哌啶基；四氫噻喃基；吡啶基或選自下列基團：



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係相同或相異，且個別選自H、 C_1-C_4 烷基、 OR^9 、 SR^9 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 $(CH_2)_mCOOR^9$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $CONR^8R^9$ 、 NR^8R^9 、 $NHCO R^8$ 、 $SO_2(C_1-C_4)$ 烷基及視情況經羥基或羥基(C_1-C_4)烷基所取代之苯基；

其中 m 係為選自0、1及2之整數，且 R^8 及 R^9 係相同或相異，且個別選自H或 C_1-C_4 烷基，而 * 係表示連接於羰基之點；或其適當之醫藥上可接受之鹽及/或異構物、互變異構體、溶劑合物或同位素變化體。

本發明化合物係為 β_2 受體之選擇性促效劑，尤其對於治療由 β_2 介導之疾病及/或病症顯示優越之效價強度，特別是經由吸入路徑投藥時。

"選擇性"一辭較佳係表示式(1)化合物對 $\beta 2$ 受體顯示促效劑功效，至少較對 $\beta 3$ 受體高約50倍，且至少較對 $\beta 1$ 受體高約500倍。

該式(1)化合物較佳係在藉本文所述以細胞為主之檢定測量低於10 nM時對 $\beta 2$ 受體顯示促效劑功效。

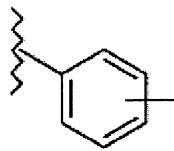
前述通式(1)中， C_1-C_4 烷基及 C_1-C_4 伸烷基係表示含有1、2、3或4個碳原子之直鏈或分支鏈基團。此亦適用於其帶有取代基或其為其他基團之取代基的情況，例如羥基(C_1-C_4)烷基、O-(C_1-C_4)烷基、S-(C_1-C_4)烷基等…。適當之(C_1-C_4)烷基的實例有甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基…。羥基(C_1-C_4)烷基係為被羥基(OH)取代基所取代之烷基。根據本發明較佳具體實例，該等基團含有一個可位於該烷基之任何位置的羥基取代基。適當之羥基(C_1-C_4)烷基的實例有羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基等…。

" C_3-C_7 環烷基"一辭係包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。較佳環烷基係為環己基。

其中2碳原子或以上視情況藉一或多個碳原子橋連之 C_3-C_7 環烷基係包括金剛烷基、二環[3.1.1]庚烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷。

最後，鹵基係表示選自由氟、氯、溴及碘所組成之群的鹵原子，尤其是氟或氯。

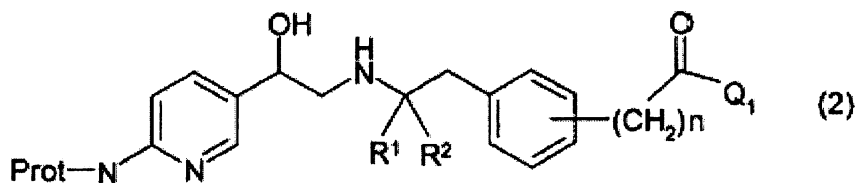
下文中，位於苯基上之自由鍵結，諸如以下結構：



係表示該苯基可在間位或對位經取代。

式(1)之2-胺基-吡啶衍生物可使用習用方法製備，諸如藉下文所說明之方法，其中 R^1 、 R^2 、 Q^1 及 n 係如前文針對式(1)之2-胺基-吡啶衍生物所定義，除非另有陳述。

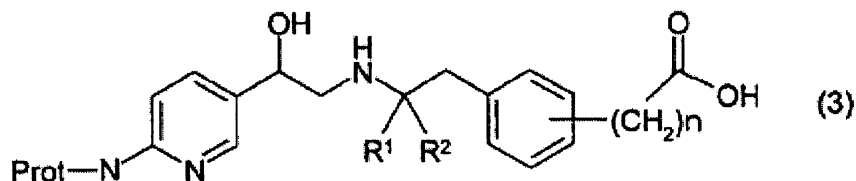
式(1)之2-胺基-吡啶衍生物可藉著自式(2)化合物移除保護基(等)"Prot"而製備：



其中 R^1 、 R^2 、 Q^1 及 n 係如前文針對式(1)之2-胺基-吡啶衍生物所描述，且Prot係為適於該胺基吡啶的一保護基(或2個適當之保護基)，其包括(但不限於)第三丁氧羰基、醯基或2,5-二甲基吡咯，

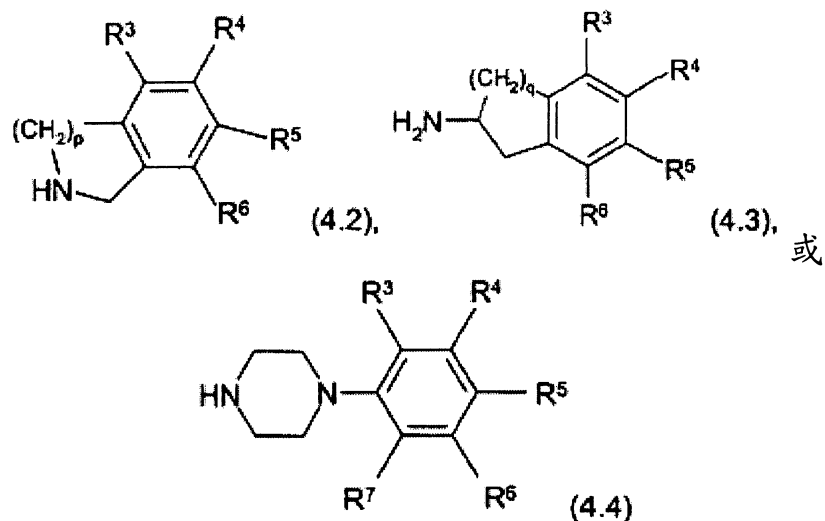
使用熟習此技術者所熟知之方法，諸如教科書(例如 T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981)中用以裂解氮保護基的標準方法。

式(2)化合物可藉著使式(3)之酸：



其中Prot、 R^1 、 R^2 及 n 係如前文定義，

與式 $NRH-Q^2-A(4.1)$ 之胺



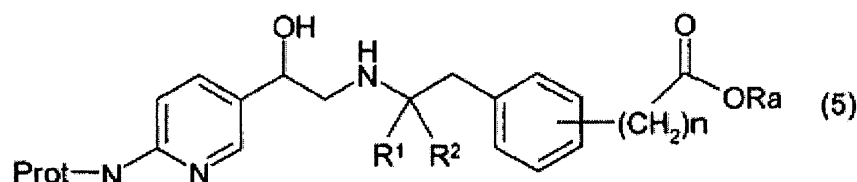
進行偶聯而製備

其中 p 、 q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如前文定義。

酸(3)對胺(4.1)、(4.2)、(4.3)或(4.4)之偶聯通常係於過量之該胺下，使用習用偶聯劑(例如鹽酸1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺或N,N'-二環己基碳化二醯亞胺)，視情況於觸媒(例如1-羥基苯并三唑水合物或1-羥基-7-氮雜苯并三唑)存在下，且視情況於三級胺鹼(例如N-甲基嗎啉、三乙胺或N,N-二異丙基乙胺)存在下進行。該反應可於適當之溶劑(諸如吡啶、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲基亞砷、二氯甲烷或乙酸乙酯)中，於介於 10°C 及 40°C 間之溫度(室溫)下進行。

該(4.1)、(4.2)、(4.3)或(4.4)或為市售品或可藉熟習此技術者熟知之習用方法(例如醯化、磺醯化、還原、氧化、烷基化、保護、脫保護等…)自市售物質製備。

式(3)之酸可自對應之式(5)酯：

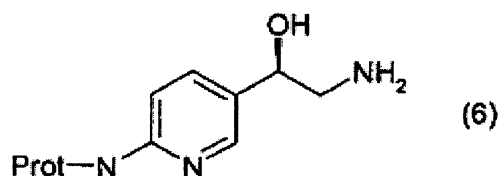


其中 Proc、 R^1 、 R^2 、Ra及n係如前文定義，根據熟習此技術者所熟知之任何用以自酯製備酸的方法來製備。

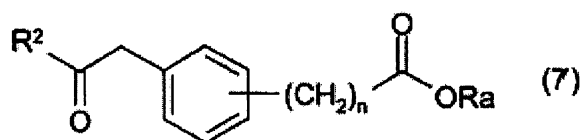
一般方法中，酯水解以產生酸係根據熟習此技術者所熟知之任何用以自酯製備酸的方法進行，而不修飾該分子之其餘部分。例如，該酯可藉著視情況於輔溶劑(例如四氫呋喃/1,4-二噁烷)存在下，在介於20℃及100℃之間的溫度下，使用酸或鹼(例如鹽酸、氫氧化鉀、氫氧化鈉或氫氧化鋰)水溶液處理1至40小時之時間，來加以水解。

式(5)之酯可視 R^1 及 R^2 之選擇而根據不同路徑製備。

若 R^1 係為氫， R^2 係為(C₁-C₄)烷基且n異於0，則式(5)之酯可藉著式(6)之胺：



與過量之式(7)之酮：



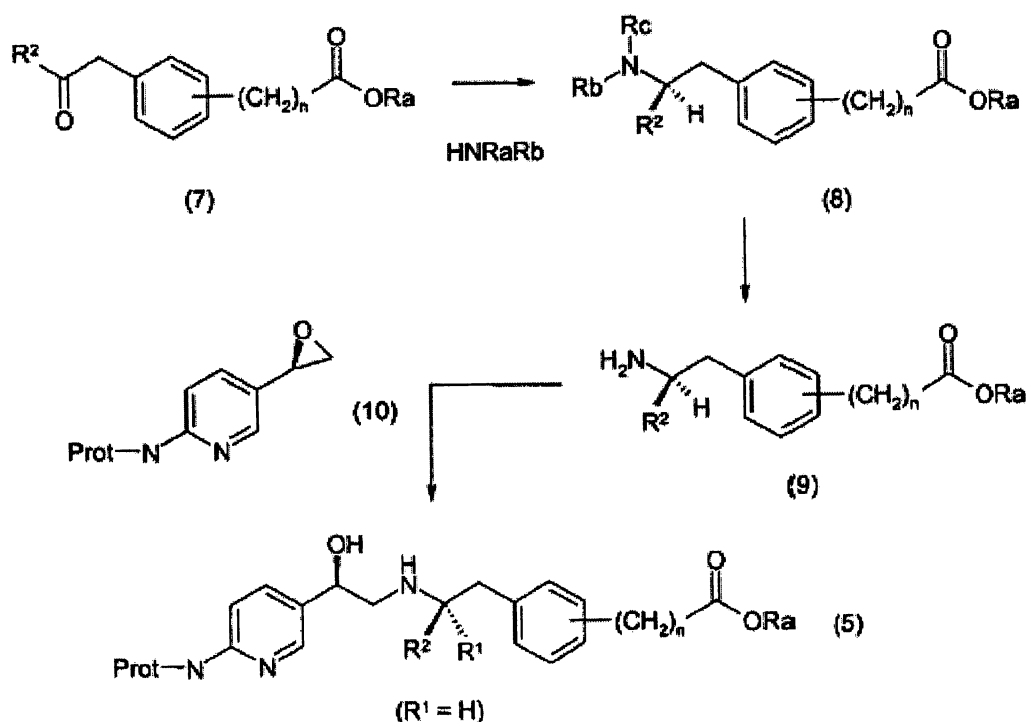
其中 Proc、 R^2 、Ra及n係如前文定義，進行反應以形成中間體化合物，此中間體藉適當之還原劑(例如式NaCN(BH)₃之氰基硼氫化鈉或式Na(OAc)₃BH之三乙醯氧硼氫化鈉)於選擇性乙酸存在下加以還原。該反應通常係於適當之溶劑(諸如四氫呋喃或二氯甲烷)中，於介於20℃及80℃間之溫度

下，進行3至72小時，產生式(5)化合物之非鏡像異構物混合物。根據另一備擇方法，該還原可在乾燥劑(諸如分子篩或硫酸鎂)存在下進行。

式(6)之胺可如EP 1 078 924或WO 99/32475所述般地自2-胺基-5-溴-吡啶開始製備。

或式(5)之酯可根據以下流程圖1製備：

流程圖 1



其中n、Ra及Prot係如前定義，且Rb及Rc係表示任何適當之取代基，使得HNRbRc係為對掌性胺(例如Rb可為氫，且Rc可為 α -甲基苄基)，而介於N與Rb及N與Rc之間的鍵結可輕易裂解，以產生式(9)之游離胺。

一般方法中，式(7)之酮係與適當之對掌性非消旋異構胺HNRbRc(例如 α -甲基苄基胺或任何其他市售對掌性非消旋異構胺)反應，形成對掌性中間體，此中間體以適當之還原

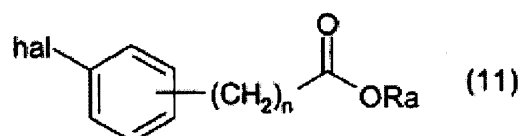
劑(例如式 $\text{NaCN}(\text{BH})_3$ 之氰基硼氫化鈉或式 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 之三乙醯氧硼氫化鈉)於選擇性乙酸鈉或乙酸存在下且亦選擇性之乾燥劑(例如分子篩, 硫酸鎂)存在下加以還原, 如前文所述。形成之產物隨後轉化成鹽酸鹽, 選擇性地自適當之溶劑或溶劑混合物(例如異丙醇、乙醇、甲醇、二異丙醚或二異丙醚/甲醇)結晶, 產生為純非鏡像異構物之式(8)產物, 或若使用胺 HNR^bR^c 之相反鏡像異構物, 則為其鏡像異構物。

式(8)之經保護胺隨之使用裂解氮保護基之標準方法加以裂解, 產生對應之式(9)游離胺, 諸如教科書所示(參照例如 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981)。當使用 α -甲基苄基胺時, 該裂解可使用甲酸銨及作為觸媒之式 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 之碳上氫氧化鈀來進行。

該式(9)之胺隨之於適當之溶劑或溶劑混合物(例如二甲基亞砜/甲苯)中, 在介於 20°C 有 80°C 之間的溫度下, 選擇性於觸媒存在下, 與式(10)之環氧化物反應8至40小時, 產生式(5)之酯。

式(10)之環氧化物可自2-胺基-5-溴-吡啶開始製備, 如 EP 1 078 924 或 WO 99/32475 所述。

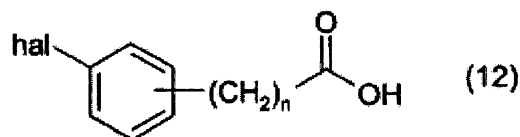
前述式(7)之酮可藉著式(11)之芳基鹵的烯醇鹽芳基化來製備:



其中Ra及n係如前文定義，且鹵基係表示鹵原子，包括(但不限於)氟、氯及溴。

一般方法中，式(11)之芳基鹵係藉著於適當之鈀觸媒(式 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 之乙酸鈀/三鄰-甲苯基膦)存在下於非極性溶劑(例如甲苯、苯、己烷)中，以乙酸乙烯酯處理而與原位生成之烯醇錫反應(例如乙酸異戊間二烯酯與式 Bu_3SnOMe 之甲醇三-正丁基錫)。該反應較佳係於介於 80°C 及 110°C 間之溫度下進行6至16小時。

式(11)之芳基鹵可藉著根據熟習此技術者所熟知之任何用以自酸製備酯的方法，將對應之式(12)的酸：



其中鹵基係如前定義，酯化而製備，不修飾該分子之其餘部分。

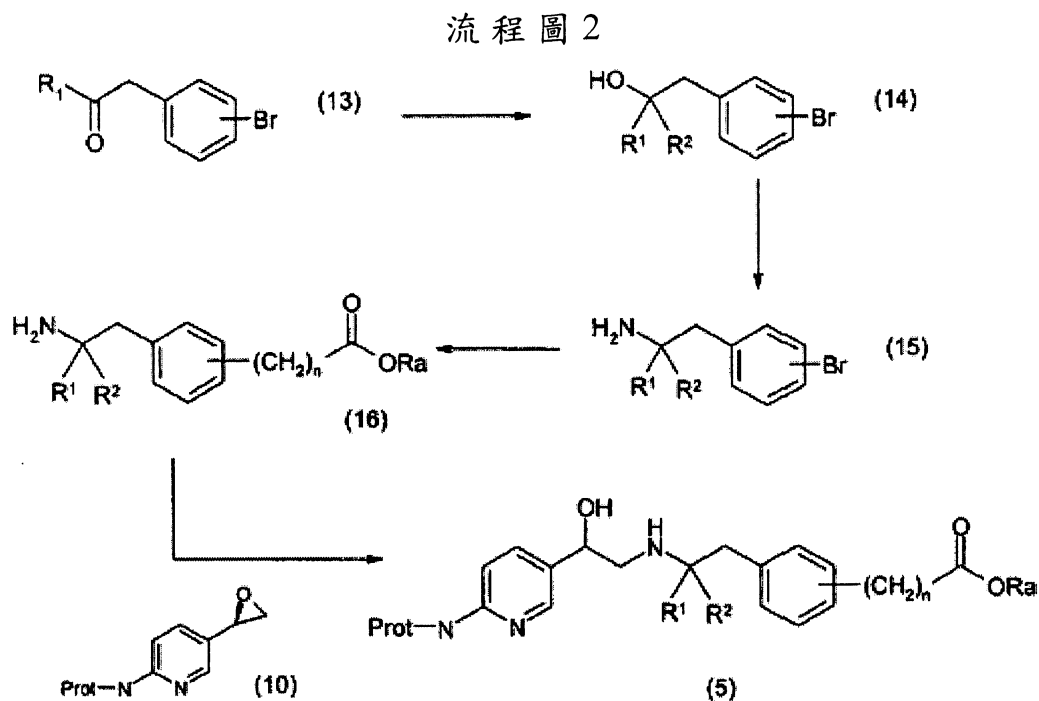
一般方法中，式(12)之酸係於酸(諸如鹽酸)存在下，在介於 10°C 及 40°C 間之溫度(室溫)下，與式 RaOH 之醇溶劑反應8至16小時(其中Ra係如前定義)。

根據另一備擇方法，式(12)之酸係於適當之鹼(諸如碳酸鈉)存在下，於適當之有機溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃)中，在如同前述溫度及時間下，與式 RaBr 之溴烷基進行反應。

式(12)之酸或為市售品或可藉熟習此技術者所熟知之習用方法製備。

若 R_1 及 R_2 兩者皆異於氫且n異於0，則式(5)之酯可根據下

述流程圖2製備：



其中 R^1 、 R^2 、Ra 及 Prot' 係如前定義。

在一般方法中，式(13)之鹵基酮係與"經活化"烷基(有機金屬烷基，諸如 R^2MgBr 、 R^2MgCl 或 R^2Li)反應，產生對應之式(14)三級醇。此有機金屬加成通常係於適當之溶劑(諸如四氫呋喃、乙醚、環己烷或1,4-二噁烷)中，在介於 10°C 及 40°C 間之溫度(室溫)下進行1至24小時。

該式(14)之三級醇隨之於酸(例如硫酸、乙酸)存在下以烷基脒(例如乙脒、氯乙脒)處理，產生經保護之中間體，此中間體又使用裂解氮保護基(諸如教科書所述者)之標準方法來裂解，以產生式(15)之胺。

式(15)之胺隨之於適當之鈀觸媒(例如式 $\text{Pd(OAc)}_2/\text{P(o-tol)}_3$ 之乙酸鈀(II)/三鄰-甲苯基膦或式 dppfPdCl_2 之氯化(二苯膦基)二茂鐵基鈀(II))存在下，使用適當之硼來源(例

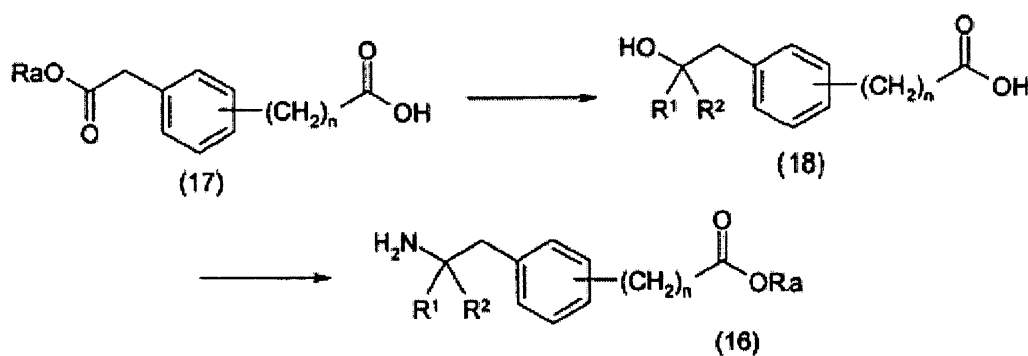
如頻那醇硼烷，雙(頻那醇根基)二硼)處理，而轉化成酮酸酯。該反應通常係於適當之溶劑(諸如二甲基亞砜或甲苯)中，選擇性於鹼(例如乙酸鉀)存在下，在介於60°C及110°C間之溫度下進行4至24小時之時間。該中間體酮酸酯隨之於適當之鈀觸媒(例如式 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 之四(三苯膦)鈀(0)、式 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$ 之乙酸鈀(II)/三鄰-甲苯基膦或式 dppfPdCl_2 之氯化(二苯膦基)二茂鐵基鈀(II))存在下與溴乙酸乙酯偶聯，產生式(16)之化合物。

式(5)之化合物最後係藉著式(16)之化合物與式(10)之環氧化物進行反應而製得，如前文所述。

式(13)之化合物或為市售品或可輕易藉熟習此技術者所熟知之習用方法自市售化合物製備。

或式(16)之胺可根據以下流程圖3製備：

流程圖3



其中 R^1 、 R^2 及Ra係如前文定義。

在一般方法中，式(17)之酯係使用前述方法與"經活化"烷基(有機金屬烷基，諸如 R^2MgBr 、 R^2MgCl 或 R^2Li)反應，產生對應之式(18)三級醇。

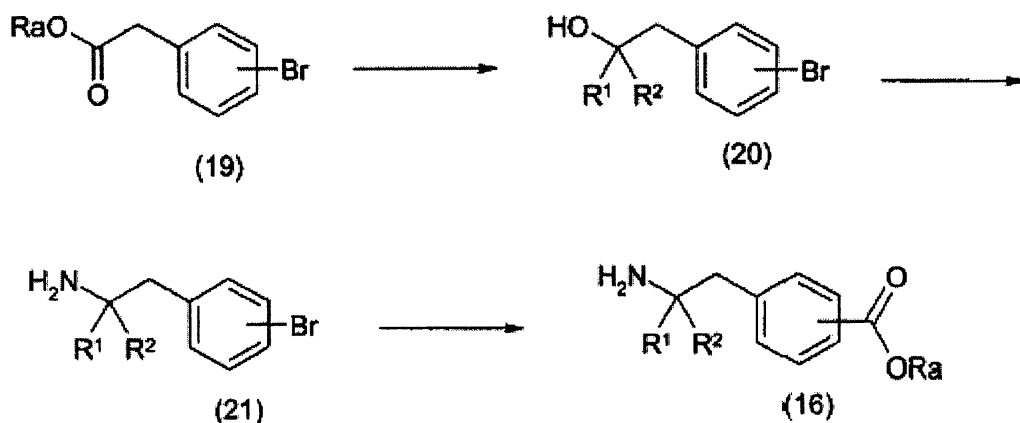
該式(17)之三級醇隨之於酸(例如硫酸、乙酸)存在下以烷

基腓(例如乙腓、氯乙腓)處理，產生經保護之中間體，此中間體又使用裂解氮保護基(諸如教科書所述者)之標準方法來裂解。形成之胺基酸使用本文所述方法酯化，以產生式(16)之胺。

式(17)之化合物或為市售品或可輕易藉熟習此技術者所熟知之習用方法自市售化合物製備。

若 n 等於 0，則式(16)之胺可根據以下流程圖製備：

流程圖 4



其中 R^1 、 R^2 及 Ra 係如前定義。

一般方法中，式(19)之酯係使用前述方法與"經活化"烷基(有機金屬烷基，諸如 R^2MgBr 、 R^2MgCl 或 R^2Li)反應，產生對應之式(20)三級醇。

該式(20)之三級醇隨之於酸(例如硫酸、乙酸)存在下以烷基腓(例如乙腓、氯乙腓)處理，產生經保護之中間體，此中間體又使用裂解氮保護基(諸如教科書所述者)之標準方法來裂解，以產生溴基胺(21)。

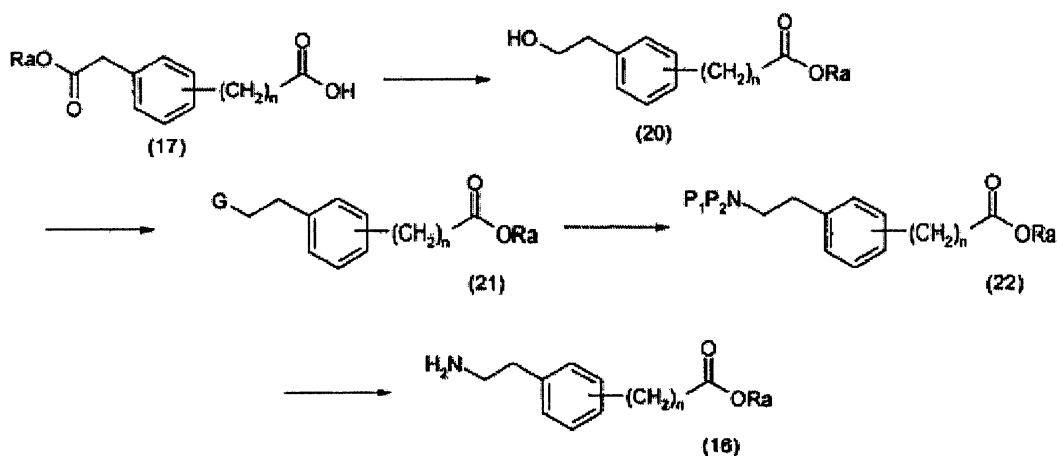
形成之溴基胺(21)係於一氧化碳氛圍下，使用 $RaOH$ 作為溶劑(例如 $MeOH$ ， $EtOH$)，於高溫($100^\circ C$)及壓力(100 psi)

下，使用適當之鈹觸媒(例如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II))處理，產生式(16)之酯。

式(19)之化合物或為市售品或可輕易藉熟習此技術者所熟知之習用方法自市售化合物製備。

或當 R^1 及 R^2 兩者皆為H時，式(16)之胺可根據以下流程圖5製備：

流程圖5



其中Ra係如前定義。

一般方法中，式(17)之酯使用前述方法以還原劑(諸如 LiAlH_3)還原，產生對應之式(20)一級醇。

該式(20)三級醇隨之使用醇活化之標準方法(諸如教科書所述)處理，產生活化基團(G)(鹵素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯)。形成之活化基團隨之使用親核性置換之標準方法(諸如教科書所述)以含氮基團(諸如疊氮基、苯二甲醯胺)置換。該胺隨之藉由含氮基團之水解(氫氧根，胼)或還原(氫化、還原劑諸如 LiAlH_4)而釋出，產生式(16)之胺。

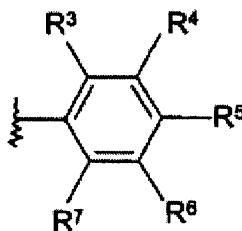
所有前述反應及用於前述方法之新穎起始物質的製備皆習用者，熟習此技術者可參考文獻先例及其實施例與製法

熟知適於其性能或製備之試劑及反應條件與單離所需產物之方法。

就前述製備式(1)之2-胺基-吡啶衍生物的方法之某些步驟而言，可能需保護不希望反應的潛在反應性官能基，且最後裂解該保護基。此情況下，任何相容性保護基皆可使用。尤其可使用諸如 T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) 或 McOMIE (Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973) 所述之保護及脫保護方法。

而且，式(1)之2-胺基-吡啶衍生物及用於其製備之中間體可根據各種眾所周知之方法純化，諸如例如結晶或層析。

式(1)化合物，其中 n 為 1 或 2， Q^1 係為基團 $^*-NH-Q^2-A$ ，其中 Q^2 係為 C_1-C_4 伸烷基，且 A 係為下式基團



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如前定義，特佳。

通常以下列取代基為佳：

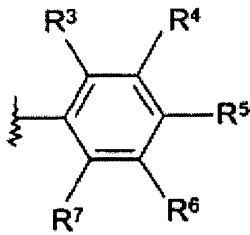
- R^1 係為 H，且 R^2 係為 C_1-C_4 烷基， CH_3 更佳，或 R^1 與 R^2 係相同或相異，且選自 C_1-C_4 烷基，更佳係 R^1 及 R^2 兩者皆為 CH_3

且 / 或

- n 係為 1 且 / 或

- Q^2 選自 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 及 $-CH(CH_3)-$ ，更佳係 Q^2 為 $-CH_2-$ ，且 / 或

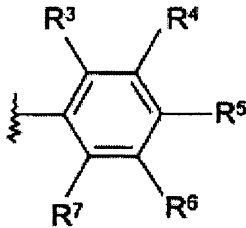
-A係為下式基團：



其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶及 R⁷係相同或相異，且係選自 H、C₁-C₄ 烷基、OR⁹、Cl、F、CF₃、OCF₃、COOR⁹、C(=O)NR⁸R⁹、SO₂NR⁸R⁹，其限制條件為 R³至 R⁷中至少 2 個等於 H，

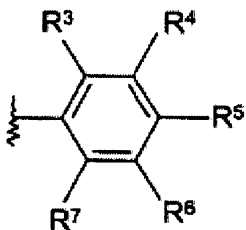
其中 R⁸及 R⁹係相同或相異，且係選自 H 或 C₁-C₄ 烷基。

較佳係 A 為下式基團：



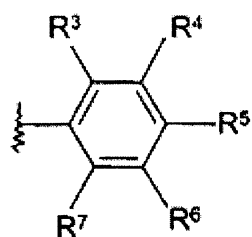
其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶及 R⁷係相同或相異，且係選自 H、CH₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、Cl、F、CF₃、OCF₃、COOH、SO₂NH₂，其限制條件為 R³至 R⁷中至少 2 個等於 H。

較佳 A 係為下式基團：



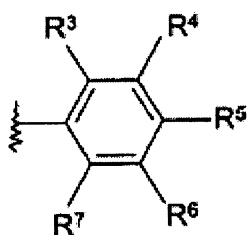
其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶及 R⁷係相同或相異，且係選自 H、CH₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、Cl、F、CF₃、OCF₃、COOH、SO₂NH₂，其限制條件為 R³至 R⁷中至少 3 個等於 H。

較佳 A 係為下式基團：



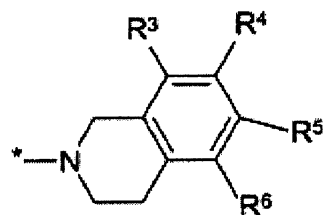
其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 係選自 H、CH₃、OH、Cl、OCH₂CH₃，
其限制條件為 R³ 至 R⁷ 中至少 3 個等於 H。

較佳 A 係為下式基團：



其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 中至少一個不為氫。

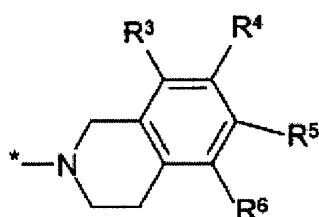
其他較佳化合物係為其中 n 係為 1 或 2，且 Q¹ 係為



其中 R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 係相同或相異，且係選自 H、C₁-C₄ 烷基、OR⁹、SR⁹、鹵基、CF₃、OCF₃、COOR⁹、SO₂NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、NR⁸R⁹、NHCOR⁹，其限制條件為 R³ 至 R⁶ 中至少 2 個等於 H，

其中 R⁸ 及 R⁹ 係相同或相異，且係選自 H 或 C₁-C₄ 烷基。

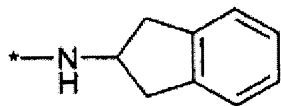
較佳 Q¹ 係為



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係相同或相異，且係選自 H 及 OR^9 ，其限制條件為 R^3 至 R^6 中至少 2 個等於 H，

其中 R^9 係選自 H 或 C_1 - C_4 烷基。

其他較佳化合物係其中 n 係為 1 或 2，且 Q^1 係為



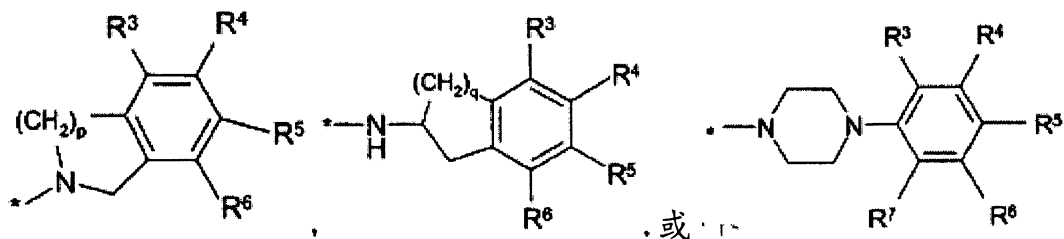
其他較佳化合物係為其中 n 係為 1 或 2，且 Q^1 係為基團 $^*-NH-Q^2-A$ ，其中 Q^2 係為 C_1 - C_4 伸烷基，且 A 係為吡啶-2-基。

其他較佳化合物係為其中 n 係為 1 或 2，且 Q^1 係為基團 $^*-NH-Q^2-A$ ，其中 Q^2 係為 C_1 - C_4 伸烷基，且 A 係為萘基。

其他較佳化合物係為其中 n 係為 1 或 2，且 Q^1 係為基團 $^*-NH-Q^2-A$ ，其中 Q^2 係為 C_1 - C_4 伸烷基，且 A 係為 C_3 - C_7 環烷基，該環烷基係視情況藉一或多個碳原子橋連。較佳 A 係為環己基、環庚基或金剛烷基。

其他較佳化合物係為其中 n 係為 1 或 2，且 Q^1 係為基團 $^*-NH-Q^2-A$ ，其中 Q^2 係為 C_1 - C_4 伸烷基，且 A 係為經 OH 取代之萘基。

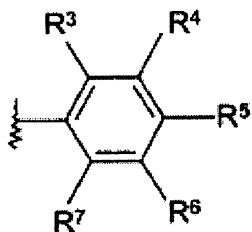
其他較佳化合物係為式 (1) 化合物，其中 n 係為 0 或 1，且 Q^1 係為下式基團：



其中 p 係為 2 或 3，q 係為 2， R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係相同或相異，且係選自 H 及 OH，其限制條件為 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7

中至少一個為OH。

其他較佳化合物係為式(1)化合物，其中n係為0或1， R^1 係為H或 C_1 - C_4 烷基， R^2 係為 C_1 - C_4 烷基，且 Q^1 係為基團 $^*-NR-Q^2-A$ ，其中A係下式：



其中 R 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如前文定義。

通常以下列取代基為佳：

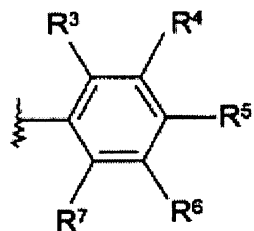
- R^1 係為H且 R^2 係為 C_1 - C_4 烷基，更佳為 CH_3 ，或 R^1 及 R^2 係相同或相異，且選自 C_1 - C_4 烷基，更佳係 R^1 及 R^2 兩者皆為 CH_3 且/或

- R 係選自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 及經OH取代之苯基，且/或

- Q^2 係為直接鍵結或選自 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、

$-CH_2-C(CH_3)_2-$ 及 $-CH_2-CH(OH)-$ ，且/或

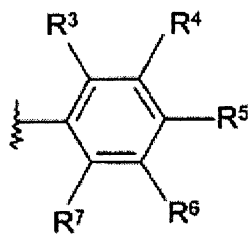
-A係為下式基團：



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係相同或相異且係選自H、 C_1 - C_4 烷基、 OR^9 、Cl、F、 CF_3 、 $COOR^9$ 、 $SO_2(C_1-C_4)$ 烷基及經OH或羥基(C_1 - C_4)烷基所取代之苯基，其限制條件為 R^3 至 R^7 中至少2個等於H，

其中 R^8 及 R^9 係相同或相異，且係選自H或 C_1 - C_4 烷基。

較佳 A 係下式



其中 R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 係相同或相異且係選自 H、CH₃、C(CH₃)₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、Cl、F、CF₃、COOCH₃、SO₂-CH₂CH₃ 及經 OH 或 -CH₂-OH 所取代之苯基，其限制條件為 R³ 至 R⁷ 中至少 2 個等於 H。

特佳係以下實施例部分所描述之式(1)化合物，即：

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-苄基-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(2-甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-苯乙基-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3,4-二甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-氮茛-2-基-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-

丙基}-苯基)-N-(3,4-二氯-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(4-羥基-3-甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(4-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3-甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(4-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(2,6-二甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(4-氨基磺醯基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-氫茛-2-基-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-苄基-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-苯乙基-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3,5-二氯-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3,4-二甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲

基-丙基}-苯基)-N-(3,4-二氯-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3-氟-4-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(4-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(5-氟-2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}苯基)-N-(4'-羥基聯苯-3-基-甲基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}苯基)-N-(4'-羥基聯苯-4-基-甲基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}苯基)-N-(4'-羥基聯苯-3-基-甲基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}苯基)-N-(4'-羥基萘-1-基-甲基)-乙醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙

基}-N-(4'-羥基聯苯-3-基-甲基)-苯醯胺，

3-{(2R)-2-[2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基-丙

基}-N-[2-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙基]-苯醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙

基}-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙

基}-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙

基}-N-[2-(4-羥基-2-甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙

基}-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙

基}-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙

基}-N-[2-(4-羥基-2-甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-

甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-

甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-

甲基-丙基)苯基]-N-(2-氯-4-羥基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-

甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)-乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-

甲基-丙基)苯基]-N-[5-(乙磺基)-2-羥基苯基]-乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-(5-氯-2-羥基-苄基)-乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-1,1'-聯苯-3-基)-乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-[2-羥基-2-(3-羥基苯基)乙基]-N-甲基-
 乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-乙基-N-(3-羥基-苯基)-乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-[2-(3-乙氧-4-羥基-苯基)乙基]-乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]=胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-{[4'-(羥基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}
 乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-(2,4-二氯-6-羥基苄基)乙醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-[(3-氯-4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙
 醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
 甲基-丙基)苯基]-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]

乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[3-羥基-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-3,5-二甲基苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(2-羥基-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-苄基-N-(4-羥基苯基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羟基-苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(3-羟基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(4-羟基-3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺，

4({[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]乙醯}胺基)-3-羟基苯甲酸甲酯，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(5-第三丁基-2-羟基-苯基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(4-羟基苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-羟基苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羟基苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-羟基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(4-羟基-3-甲氧苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(5-第三丁基-2-羥基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[5-(乙基磺醯基)-2-羥基苯基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羥基-2-甲基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(5-氯-2-羥基苄基)-乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-羥基-2-(3-羥基苯基)乙基]-N-甲基-乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-乙氧基-4-羥基-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-乙基-N-[2-(4-羥基-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-(2-氯-4-羥基-苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-(5-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-(4-羥基苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-[4-(4-羥基苯基)丁基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-{[4'-(羥基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}乙醯
胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-(2,4-二氯-6-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-[(3-氟-4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯
胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-(2-氯-5-羥基苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}

丙基)苯基]-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]乙醯胺，
 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}
 丙基)苯基]-N-[3-羥基-5-(三氟-甲基)苄基]-N-甲基乙醯胺，
 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}
 丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基苄基)-N-乙基乙醯胺，
 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}
 丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)乙醯胺，
 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}
 丙基)苯基]-N-(4-羥基-3,5-二甲基-苄基)乙醯胺，
 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}
 丙基)苯基]-N-(3,5-二氯-2-羥基-苄基)乙醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲
 基-丙基)-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]苯醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲
 基-丙基)-N-(4-羥基苄基)苯醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲
 基-丙基)-N-(2-羥基苄基)苯醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲
 基-丙基)-N-[2-(3-羥基苯基)乙基]苯醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲
 基-丙基)-N-[2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙基]苯醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲
 基-丙基)-N-(3-羥基-4-甲基-苯基)苯醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-[2-(4-羥基-3,5-二甲氧苄基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(3-羥基-4-甲氧苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(3-羥基苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(4-羥基-3-甲氧苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-[5-(乙磺醯基)-2-羥基苄基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(3-羥基-2-甲基-苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(5-氯-2-羥基-苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(4-羥基-1,1'-聯苯-3-基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-[2-羥基-2-(3-羥基苄基)乙基]-N-甲基苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(2-羥基苄基)-N-甲基苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-(3,5-二氯-2-羥基苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-[2-(2-羥基苄基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲

基-丙基)-N-[2-(3-乙氧-4-羟基苯基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)-N-[2-(3-羟基-4-甲氧苯基)乙基]苯醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)-苯甲醯]-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-8-醇，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)-N-[(4'-羟基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)-N-[(3'-羟基-1,1'-聯苯-2-基)-甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(5-氯-2-羟基-苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[2-羟基-2-(3-羟基苯基)乙基]-N-甲基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(2-羟基苄基)-N-甲基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[2-(3-乙氧-4-羟基苯基)乙基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[2-(3-羟基-4-甲氧苯基)乙基]苯醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}丙基)苯甲醯]-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-8-醇，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-乙基-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(2-氯-4-羥基苄基)-N-乙基苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(5-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)苯醯胺，
 2-{4-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-
 胺基}-丙基)苯甲醯基]哌甾-1-基}酚，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(4-羥基苄基)苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-[4-(4-羥基苄基)丁基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-{[4'-(羥基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(2,4-二氯-6-羥基苄基)苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-[(3-氟-4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(2-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-[3-羥基-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(3-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(3-氯-5-羥基-苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-3-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(4-羥基-3,5-二甲基-苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(3,5-二氯-2-羥基苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-[2-(2-羥基苯基)-乙基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(3-羥基苯基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-[5-(乙磺醯基)-2-羥基苯基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-

丙基)-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(3-羥基-2-甲基-苯基)苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-[2(4-羥基-苯基)乙基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(4-羥基苄基)苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(2-羥基苄基)苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-(3-羥基苄基)苯醯胺，及
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-
 丙基)-N-[2-(3-羥基苯基)乙基]苯醯胺。

根據本發明之一態樣，通常以其中 $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ 基團
 係位於間位之式(1)化合物為佳。

式(1)化合物之醫藥上可接受之鹽係包括其酸加成鹽及
 鹼鹽。

適當之酸加成鹽係自形成無毒鹽之酸所形成。實例包括
 乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳
 酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、
 乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖
 酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、西本酸鹽
 (hibenzate)、鹽酸鹽/氯鹽、氫溴酸鹽/溴鹽、氫碘酸鹽/碘鹽、
 羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸

鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶酸鹽、2-茶磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

適當之鹼鹽係自形成無毒鹽之鹼形成。實例包括鋁、精胺酸、苄星、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、鉀、鈉、胺基丁三醇及鋅鹽。亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

就適當之鹽類之評論而言，參照 Stahl 及 Wermuth 所著之 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

式(1)化合物醫藥上可接受之鹽可藉三種方法中之一或多種來製備：

- (i) 使式(1)化合物與所需之酸或鹼反應；
- (ii) 自式(1)化合物之適當前驅物移除酸-或鹼-不安定性保護基，或藉著使用所需之酸或鹼使適當之環狀前驅物(例如內酯或內鹽胺)進行開環反應；或
- (iii) 藉著與適當之酸或鹼反應或藉著適當之離子交換管柱將式(1)化合物之一種鹽轉化成另一種。

此三種反應一般皆於溶液中進行。形成之鹽可沉澱析出且過濾收集，或可藉蒸發溶劑來回收。形成之鹽的離子化程度可由完全離子化變成幾乎未離子。

本發明化合物可同時存有未溶劑合及溶劑合形式。本發明所使用之"溶劑合物"一辭係描述包含本發明化合物及化

學計量之一或多種醫藥上可接受之溶劑分子(例如乙醇)的分子複合物。"水合物"一辭係使用於該溶劑係為水時。

本發明範圍涵蓋有複合物諸如籠形物，藥物-基質包含複合物，其中與前述溶劑合物不同的，該藥物及基質係為化學計量或非化學計量。亦涵蓋含有兩種或多種有機及/或無機組份(可為化學計量或非化學計量)之藥物複合物。形成之複合物可經離子化、部分離子化或非離子化。就該等複合物之評論而言，參照Haleblian所著之J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (1975年8月)。

以下提及式(1)化合物時皆包括其鹽、溶劑合物及複合物，及其鹽之溶劑合物及複合物。

本發明化合物包括前文定義之式(1)化合物，包括其所有多晶形物及結晶形態、前文定義之其前藥及異構物(包括光學、幾何及互變異構物)及經同位素標記之式(1)化合物。

如前文所述，式(1)化合物之所謂"前藥"亦涵蓋於本發明範圍內。因此，本身可能幾乎或完全不具醫藥活性之特定式(1)化合物衍生物在投藥於體內或體表時，可藉著例如水解裂解而轉化成具有所需活性之式(1)化合物。該等衍生物係稱為"前藥"。有關前藥之使用的其他資料可參照"Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi及W. Stella)及"Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (E. B Roche, American Pharmaceutical Association)。

本發明前藥可例如藉著以熟習此技術者已知之特定部分

作為"前藥-部分"，來取代存在於式(1)化合物中之適當官能基而製得，如例如H. Bundgaard所著之"Desing of Prodrugs" (Elsevier, 1985)所述。

本發明之前藥的部分實例係包括：

- (i) 當式(1)化合物含有羧酸官能基(-COOH)時，則為其酯，例如其中式(1)化合物之羧酸官能基的氫係被(C₁-C₈)烷基所置換的化合物；
- (ii) 當式(1)化合物含有醇官能基(-OH)時，為其醚，例如其中式(1)化合物之醇官能基的氫被(C₁-C₆)烷醯氧甲基所置換的化合物；及
- (iii) 當式(1)化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH₂或-NHR，其中R≠H)時，則為其醯胺，例如其中視情況而定，式(1)化合物之胺基官能基的一或二個氫被(C₁-C₁₀)烷醯基所置換的化合物。

前述實例中之置換基團的其他實例及其他前藥類型之實例可於前述參考資料中得到。

而且，特定式(1)化合物本身可作為其他式(1)化合物之前藥。

亦涵蓋於本發明範圍內者係為式(1)化合物之代謝物，即，在投予藥物時於體內形成之化合物。本發明代謝物之部分實例係包括

- (i) 當式(1)化合物含有甲基時，為其羥甲基衍生物(-CH₃ → -CH₂OH)；
- (ii) 當式(1)化合物含有烷氧基時，為其羥基衍生物(-OR →

-OH)；

(iii) 當式(1)化合物含有三級胺基時，為其二級胺基衍生物
($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ 或 $-\text{NHR}^2$)；

(iv) 當式(1)化合物含有三級胺基時，為其一級衍生物
($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$)；

(v) 當式(1)化合物含有苯基部分時，為其酚衍生物 ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$)；及

(vi) 當式(1)化合物含有醯胺基時，為其羧酸藥物 ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$)。

含有一或多個不對稱碳原子之式(1)化合物可存在為兩或多種立體異構物。當式(1)化合物含有烯基或伸烯基時，可有幾何順式/反式(或Z/E)異構物。當結構異構物可經由低能障來相互轉化時，可出現互變異構化("互變異構化")。在含有例如亞胺基、酮基或了基之式(1)化合物中，此可為質子互變異構化形式，或在含有芳族部分之化合物為所謂之價數互變異構化。此係依循單一化合物可具有多於一種異構化。

本發明範圍內涵蓋式(1)化合物之所有立體異構物、幾何異構物及互變異構形式，包括具有多於一種異構化之化合物，及其一或多種之混合物。亦包括其中該抗衡離子為旋光性之酸加成或鹼鹽，例如d-乳酸鹽或l-離胺酸，或消旋異構物，例如dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸。

順式/反式異構物可藉熟習此技術者所熟知之習用技術分離，例如層析及分步結晶。

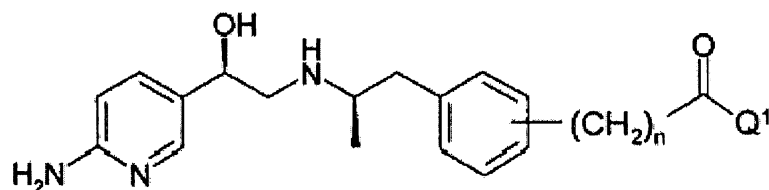
用於分離/單離個別鏡像異構物之習用技術係包括自適當之光學上純的前驅物進行對掌性合成，或使用對掌性高壓液相層析(HPLC)來離析消旋異構物(或鹽或衍生物之消旋異構物)。

或該消旋異構物(或消旋異構前驅物)可與適當之光學上純的化合物(例如醇)反應，或若式(1)化合物含有酸性或鹼性部分，則與酸或鹼(諸如酒石酸或1-苯基乙胺)反應。形成之非鏡像異構混合物可藉層析及/或分步結晶來分離，且非鏡像異構物中之一或兩者皆藉熟習此技術者所熟知之方式轉化成對應之純鏡像異構物。

本發明對掌性化合物(及其對掌性前驅物)可使用層析，一般為HPLC，於不對稱樹脂上，使用由含有0至50體積%之異丙醇(一般為2%至20%)及0至5體積%之烷基胺(一般為0.1%二乙胺)的烴(一般為庚烷或己烷)所組成之移動相。溶離物之濃度產生富混合物。

立體異構堆集物可藉熟習此技術者已知之習用技術分離，參照例如E. L. Eliel所著之"Stereochemistry of Organic Compounds" (Wiley, New York, 1994)。

根據本發明之一態樣，一般以下式之(R,R)-立體異構物(其中n及Q¹係如前定義)為佳：



本發明包括所有醫藥上可接受之經同位素標記式(1)化

合物，其中一或多個原子係由具有相同原子序但原子量或質量數異於自然界中主要之原子量或質量數的原子所置換。

適於包含於本發明化合物中的同位素之實例係包括氫之同位素諸如 ^2H 及 ^3H ，碳諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，氯諸如 ^{36}Cl ，氟諸如 ^{18}F ，碘諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ，氮諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ，氧諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ，磷諸如 ^{32}P 及硫諸如 ^{35}S 。

特定之式(1)經同位素標記化合物，例如摻入放射性同位素之化合物，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。就摻入簡易性及立即偵測機制而言，尤其可使用放射性同位素氫(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)。

使用較重同位素諸如氘(即 ^2H)取代可因為較高之代謝安定性而產生特定治療優勢，例如增加體內半衰期或降低劑量需求，因此對某些情況較為有利。

以正子發射性同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)來取代可用於檢驗受質受體佔用的正子發射斷層掃描術(PET)研究。

經同位素標記之式(1)化合物通常可藉熟習此技術者熟知之習用技術或藉如同以下實施例及製備所述之方法，使用適當之經同位素標記的試劑取代先前使用之未經標記試劑而製備。

本發明醫藥上可接受之溶劑合物係包括其中結晶之溶劑可經同位素取代者，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

式(1)化合物、其醫藥上可接受之鹽及/或衍生形式係為有價值之藥劑活性化合物，適於治療及預防許多涉及 β_2 受體

或可因為此受體之促效而得益之疾病，尤其是過敏性及非過敏性氣管疾病，但亦可治療其他疾病，諸如(但不限於)神經系統疾病、早產、充血性心力衰竭、抑鬱、發炎及過敏性皮膚病、銀屑病、增殖性皮膚疾病、青光眼及可因降低胃酸性而得益之病症，尤其是胃及消化性潰瘍。

欲使用於藥劑用途之本發明化合物可於結晶或非晶形產物形式下投藥。其可藉由諸如沉澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥或蒸發乾燥而得到例如固體填料、粉末或薄膜形式。此時可使用微波或射頻乾燥。

其可單獨或與一或多種其他本發明化合物結合或與一或多種其他藥物結合(或為其任何組合)投藥。通常，可於結合有一或多種醫藥上可接受之賦形劑的調配物形式下投藥。本發明所使用之"賦形劑"一辭係描述除本發明化合物以外的任何成份。賦形劑之選擇與以下因素關係密切：諸如特定之投藥模式、賦形劑對溶解度及安定性之影響及劑型之性質。

適於輸送本發明化合物之醫藥組合物及其製備方法係為熟習此技術者容易明瞭。該等組合物及其製備方法可於例如 "Remington's Pharmaceutical Sciences" 第 19 版 (Mack Publishing Company, 1995) 中發現。

本發明化合物可經口投藥。經口投藥可包括吞服，使得該化合物進入腸胃道，或可採用經頰或舌下投藥，以直接自口腔進入血流。

適於經口投藥之調配物係包括固體調配物，諸如錠劑、

含有微粒之膠囊、液體或粉末、藥片(包括充填液體)、嚼劑、多重-及奈米級-微粒、凝膠、固體溶液、微脂粒、薄膜、卵型劑、噴劑及液體調配物。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。該等調配物可於軟型或硬型膠囊中作為填料，一般包含載體，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適當之油，及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉著固體(例如來自小藥囊)之重建而製備。

本發明化合物亦可使用於快速溶解、快速崩解劑型，諸如 Liang 及 Chen 所著之 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, (2001)所述。

就錠劑劑型而言，視劑量而定，該藥劑可佔有該劑型之1重量%至80重量%，為該劑型之5重量%至60重量%更典型。除藥劑之外，錠劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包括澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低烷基取代之羥基丙基纖維素、澱粉、預先膠凝化之澱粉及藻酸鈉。通常，該崩解劑係為該劑型之1重量%至25重量%，以5重量%至20重量%為佳。

黏合劑通常用以使錠劑調配物具有黏結性。適當之黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成膠、聚乙烯吡咯烷酮、預先膠凝化之澱粉、羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖(單

水合物、噴霧乾燥之單水合物、無水及其類者)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及磷酸氫鈣二水合物。

錠劑亦可視情況包含界面活性劑，諸如硫酸月桂酯鈉及聚山梨酸酯80，及爽滑劑諸如二氧化矽及滑石。當存在磺基時，其可為該錠劑之0.2重量%至5重量%，而爽滑劑可為錠劑之0.2重量%至1重量%。

錠劑通常亦含有潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、反丁烯二酸硬脂酯鈉及硬脂酸鎂與硫酸月桂酯鈉之混合物。潤滑劑通常為該錠劑之0.25重量%至10重量%，以0.5重量%至3重量%為佳。

其他可能成份包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及掩味劑。

例示錠劑含有最高達約80重量%之藥劑，約10重量%至約90重量%之黏合劑，約0重量%至約85重量%之稀釋劑，約2重量%至約10重量%之崩解劑，及約0.25重量%至約10重量%之潤滑劑。

錠劑摻合物可直接壓製或藉滾筒壓製形成錠劑。錠劑摻合物或某部分摻合物或可濕式-、乾式-或熔融-造粒、熔融凝固、或於造粒前擠塑。最終調配物可包含一或多層，且可經塗覆或未經塗覆；其甚至可裝入膠囊。

錠劑之調配物係於H. Lieberman及L. Lachman所著之Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets第1冊(Marcel Dekker, New York)所討論。

可使用於人類或獸類之消耗性經口薄膜一般為可撓性水溶性或水可潤脹薄膜劑型，其可迅速溶解或為黏膜黏合性，一般包含式(1)化合物、薄膜形成性聚合物、黏合劑、溶劑、潤濕劑、增塑劑、安定劑或乳化劑、黏度調節劑及溶劑。該調配物之部分組份可具有多於一種功能。

式(1)化合物可為水溶性或不可溶。水溶性化合物一般為溶質之1重量%至80重量%，而20重量%至50重量%更為典型。較不可溶之化合物可佔該組合物之較大比例，一般最高達該溶質之88重量%。或式(1)化合物可為多微粒珠粒形式。

薄膜形成性聚合物可選自天然多醣、蛋白質或合成水膠體，一般存在量為0.01至99重量%範圍，在30至80重量%範圍內更典型。

其他可能成份包括抗氧化劑、著色劑、調味劑及風味增進劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、輔溶劑(包括油)、軟化劑、膨脹劑、消泡劑、界面活性劑及掩味劑。

本發明薄膜一般係藉著將塗覆於可剝離背襯載體或紙上之含水薄膜蒸發乾燥而製備。

此可於乾燥爐中或隧道中(一般為結合之塗覆器乾燥器)或藉冷凍乾燥或抽真空進行。

用於經口投藥之固體調配物可調配成即時及/或經修飾釋出。經修飾釋出調配物係包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、針對標靶及經程序化釋出。

適用於本發明之經修飾釋出調配物係描述於美國專利第

6,106,864號中。其他適當之釋出技術的細節，諸如高能分散液及滲透及經塗覆粒子，係於Verma等人所著之Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)中發現。使用口香糖以達到受控釋出之應用係描述於WO 00/35298中。

本發明化合物亦可直接投藥於血流內、肌肉內或內部器官內。適於非經腸投藥之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、輸尿管內、胸骨內、顱內、肌內及皮下。適用於非經腸投藥之裝置係包括針(包括微針)刺注射器、無針注射器及輸注技術。

非經腸調配物一般為水溶液，可含有賦形劑諸如鹽、醣類及緩衝劑(以達到3至9之pH為佳)，但就某些應用而言，其可能更適於調配成無菌非水溶液或調配成與適當之佐藥(諸如無菌、無熱原之水)結合使用之乾燥形式。

非經腸調配物於無菌條件下之製備(例如藉冷凍乾燥)可使用熟習此技術者熟知之標準醫藥技術立即達成。

用於製備非經腸溶液之式(1)化合物的溶解度可使用適當之調配技術(諸如摻入溶解度增進劑)而增加。

非經腸投藥所用之調配物可調配成立即及/或經修飾釋出。經修飾釋出調配物係包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、針對標靶及經程序化釋出。因此，本發明化合物可調配成固體、半固體或觸變性液體，以提供活性化合物之經修飾釋出的植入儲存器形式用於投藥。該等調配物之實例包括塗覆藥物之移植模及聚(dl-乳酸-共聚乙醇)酸(PGLA)微球。

本發明化合物亦可局部投藥於皮膚或黏膜，即皮膚或經皮。此情況下所使用之局部調配物係包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏、粉劑、敷劑、泡沫、薄膜、皮膚貼劑、包藥麵片、植入物、海棉紗布、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。一般載體包括乙醇、水、礦油、液體石蠟、白軟石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可摻入滲透促進劑，參照例如Finnin及Morgan所著之J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 (1999年10月)。

其他局部投藥方式包括藉電穿孔法(electroporation)、離子電滲療法、超音波藥物滲入療法、音波藥物滲入療法及微針或無針(例如Powderject™, Bioject™等)注射。

局部投藥用之調配物可調配成立即及/或經修飾釋出。經修飾釋出調配物係包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、針對標靶及經程序化釋出。

本發明化合物亦可鼻內或吸入投藥，一般為來自乾粉吸入器之乾粉形式(或單獨，或混合物，例如，與乳糖之乾燥摻合物，或為混合組份粒子，例如與磷脂質(諸如磷醯膽鹼)混合)，或來自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(以使用電動流體動力學的霧化器，以產生細霧)或噴灑器之氣溶膠噴霧，使用或不使用適當之推進劑，諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。就鼻內使用而言，該粉末可包含生黏著劑，例如脫乙酰殼多糖或環糊精。

該加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或噴灑器裝有本發明化合物之溶液或懸浮液，其包含例如乙醇、乙醇水溶液或

適當之用於分散、促溶或延長活性物釋出的備擇劑、作為溶劑及推進劑及選擇性界面活性劑，諸如脫乙醯殼多糖三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

在使用於乾燥粉末或懸浮液調配物中之前，藥物產物先微粉化成適於藉吸入輸送的大小(一般小於5微米)。此可藉著任何適當之粉碎方法達成，諸如螺旋噴磨、流體床噴磨、用以形成奈米級粒子之超臨界流體處理、高壓均質化或噴霧乾燥。

使用於吸入器或吹入器之膠囊(由例明膠或羥丙基甲基纖維素製得)、泡狀物及藥匣可調配成含有本發明化合物、適當之粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及性能修飾劑(諸如L-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂)之粉末混合物。該乳糖可為無水或為單水合物形式，以後者為佳。其他適當之賦形劑係包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

適用於使用電動流體力學之霧化器中以產生細霧之溶液調配物每次噴霧可含有1微克至20毫克之本發明化合物，該噴霧體積可為1微升至100微升。一般調配物可包含式(1)化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用以取代丙二醇之備擇溶劑係包括甘油及聚乙二醇。

適當之調味劑，諸如薄荷醇及左旋薄荷醇，或甜味劑，諸如糖精或糖精鈉，可添加於本發明用於吸入/鼻內投藥的調配物。

用於吸入/鼻內投藥的調配物可使用例如PGLA調配成立

即及/或經修飾釋出。經修飾釋出之調配物係包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、針對標靶及經程序化釋出。

若為乾燥粉末吸入器及氣溶膠，則劑量單元係由輸送計算量之閥來決定。本發明單元一般係安排投予計算劑量或"吹氣量"，含有0.001毫克至10毫克式(1)化合物。整體日劑量一般介於0.001毫克至40毫克範圍內，可使用單一劑量投藥，或更常以分次劑量於一日內投藥。

式(1)化合物特別適於藉吸入投藥。

本發明化合物可直腸或陰道投藥，例如為栓劑、子宮托或灌腸劑形式。可可脂係為傳統栓劑基質，但可使用各種適當之備擇物。

直腸/陰道投藥用之調配物可調配成立即及/或經修飾釋出。經修飾釋出調配物係包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、針對標靶及經程序化釋出。

本發明化合物亦可直接投藥於眼睛或耳朵，一般為在等張、pH經調節、無菌鹽水中的微米化懸浮液或溶液的滴劑形式。其他適用於眼部及耳部投藥之調配物係包括軟膏、生物可降解(例如吸收性凝膠海棉紗布、膠原)及生物不可降解(例如聚矽氧)植入物、包藥麵片、透鏡及微粒或微囊系統，諸如尼歐脂質體(niosome)或脂質體。聚合物諸如交聯聚丙烯酸、聚乙醇醇、玻璃酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如吉藍膠(gelatin gum))可摻合防腐劑，諸如氯苄烷銨。該等調配物亦可藉離子電滲療法來輸送。

眼部/耳部投藥使用之調配物可調配成立即及/或經修飾釋出。經修飾釋出調配物係包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、針對標靶及經程序化釋出。

本發明化合物可結合以可溶性巨分子物質，諸如環糊精及其適當之衍生物或含聚乙二醇之聚合物，以改善其在任何前述投藥模式下之溶解度、溶解速率、掩味性、生物可利用性及/或安定性。

已實驗藥物-環糊精複合物通常可用於大部分劑型及投藥路徑。可使用包含及非包含複合物。直接與藥物複合之另一代用方式係該環糊精可作為輔助添加劑，即作為載體、稀釋劑或促溶解劑。最常使用於此等目的者係為 α -、 β -及 γ -環糊精，其實例可於國際專利申請案編號 WO 91/11172、WO 94/02518及WO 98/55148中發現。

因為可能期待投予活性化合物之組合物，例如用以治療特定疾病或病症，因此本發明範圍涵蓋兩種或多種醫藥組合物(其中至少一種含有本發明化合物)可簡便地結合成適於同時投予該等組合物之套組形式。

因此本發明套組包含兩或多種個別之醫藥組合物，其中至少一種含有本發明式(1)化合物，及個別裝有該等組合物之裝置，諸如容器、分隔瓶或分隔鋁箔包。該等套組之一實例為類似用以包裝錠劑、膠囊及其類者之吸塑包裝。

本發明套組特別適用於投予不同劑型，例如非經腸，以於不同劑量間隔下投藥個別組合物，或相對另一者滴定個別組合物。為協助依從性，該組套一般包含投藥指示，且

可配置有所謂之助記法(memory aid)。

投藥於人類患者時，本發明化合物之總日劑量一般為0.001毫克至5000毫克範圍內，當然視投藥模式而定。例如，靜脈內日劑量可能僅需0.001毫克至40毫克。總日劑量可使用單一劑量或分次劑量投藥，且可根據醫師判斷超出所示之一般範圍。

此等劑量係基於重量約65公斤至70公斤之人類受藥者的平均值。醫師可立即決定體重超出此範圍之受藥者的劑量，諸如嬰兒及老年人。

為避免不確定性，本發明所稱之"治療"包括治癒、緩和及預防治療。

本發明另一具體實例中，式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物亦可與一或多種附加療劑結合使用，該療劑係共同投藥於患者，以得到某些特別期望之治療最終結果，諸如治療病理心理上相關之病程，包括(但不限於)(i)支氣管收縮，(ii)發炎，(iii)過敏，(iv)組織破壞，(v)病徵及症狀，諸如呼吸困難、咳嗽。該第二及多種附加療劑亦可為式(1)化合物，或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物，或一或多種技術界已知之 $\beta 2$ 促效劑。更典型之第二及多種療劑係選自不同類型之療劑。

本發明所使用有關式(1)化合物及一或多種其他療劑之"共同投藥"、"已共同投藥"及"結合以"等辭係用以表示且確實包括下列者：

- 同時將式(1)化合物(等)與療劑(等)之組合物投予需治療

之患者，此時該等組份係調合成實質同時將該等組份釋出至該患者的單一劑型，

- 實質同時將式(1)化合物(等)與療劑(等)之組合物投予需治療之患者，此時該等組份係調配成個別劑型，實質同時被患者服用，而該等組份則實質同時釋出至該患者，
- 將式(1)化合物(等)與療劑(等)之組合物依序投予需治療之患者，此時該等組份係調配成個別劑型，該患者在每次投藥之間採取充分時間間隔連續地服用，而該等組份係於實質不同時間釋出至該患者；及
- 依序將式(1)化合物(等)與療劑(等)之組合物投予需治療之患者，此時該等組份係調配成單一劑型，在受控方式下釋出該等組份，而於相同及/或不同時間同時、連續及/或重疊地投藥於該患者，

其中各個部分可藉相同或不同路徑投藥。

可與式(1)化合物(等)或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物結合使用之其他療劑的適當實例係包括(但不限於)：

- (a) 5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧合酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑，
- (b) 白三烯素拮抗劑(LTRAs)，包括LTB₄、LTC₄、LTD₄及LTE₄之拮抗劑，
- (c) 組織胺受體拮抗劑，包括H1及H3拮抗劑，
- (d) 用於解除充血之 α_1 -及 α_2 -腎上腺素能受體促效劑血管收縮劑擬交感神經劑，

- (e) 毒蕈鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼能劑，
- (f) PDE抑制劑，例如PDE3、PDE4及PDE5抑制劑，
- (g) 茶鹼，
- (h) 色甘酸鈉，
- (i) COX抑制劑，非選擇性及選擇性COX-1或COX-2抑制劑 (NSAIDs)，
- (j) 經口及吸入腎上腺糖皮質類固醇，
- (k) 可對抗內源性發炎疾病的單株抗體，
- (l) 抗腫瘤壞死因子(抗-TNF- α)劑，
- (m) 黏著分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑，
- (n) 激酶-B₁-及B₂-受體拮抗劑，
- (o) 免疫抑制劑，
- (p) 基質金屬蛋白酶(MMPs)之抑制劑，
- (q) 促激酶NK₁、NK₂及NK₃受體拮抗劑，
- (r) 彈性蛋白酶抑制劑，
- (s) 腺嘌呤核苷A_{2a}受體促效劑，
- (t) 尿酸酶之抑制劑，
- (u) 作用於多巴胺受體上之化合物，例如D₂促效劑，
- (v) NF κ B路徑之調節劑，例如IKK抑制劑，
- (w) 細胞活素傳信路徑之調節劑，諸如p38 MAP激酶或syk激酶，
- (x) 可歸類為化痰劑或止咳劑的藥劑，及
- (y) 抗生素。

根據本發明，式(1)化合物與下列藥物之組合更佳：

- H3拮抗劑，
- 毒蕈鹼M3受體拮抗劑，
- PDE4抑制劑，
- 腎上腺糖皮質類固醇，
- 腺嘌呤核苷A2a受體促效劑，
- 細胞活素傳信路徑之調節劑，諸如p38 MAP激酶或syk激酶，或
- 白三烯素拮抗劑(LTRAs)，包括LTB₄、LTC₄、LTD₄及LTE₄之拮抗劑。

根據本發明，式(1)化合物與下列藥物之組合更佳：

- 腎上腺糖皮質類固醇，尤其是具有較低之全身性副作用的吸入型腎上腺糖皮質類固醇，包括潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮縮去炎松(triamcinolone acetonide)、二丙酸氯地米松(beclomethasone dipropionate)、巴地縮松(budesonide)、丙酸氯地卡松(fluticasone propionate)、西列縮松(ciclesonide)及糠酸莫美塔松(mometasone furoate)，或
- 毒蕈鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼能劑，尤其包括異丙托品鹽(ipratropium salts)，即溴化物；提歐托品鹽(tiotropium salts)，即溴化物；歐西托品鹽(oxitropium salts)，即溴化物；比瑞扎平(perenzepine)及提林扎平(telenzepine)。

應明瞭本文中提及治療時皆包括治癒、緩和及預防性治療。以下描述係有關式(1)化合物可進行之治療應用。

式(1)化合物因具有與 $\beta 2$ 受體相互作用之能力，而具有廣泛之治療應用，如下文所進一步描述，因為 $\beta 2$ 受體在所有哺乳類的生理機能中扮演著必要之角色。

因此，本發明另一態樣係有關用於治療與 $\beta 2$ 受體有關之疾病、障礙及病症的式(1)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物。詳言之，本發明亦有關用於治療選自由下列組成之群的疾病、障礙及病症之式(1)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物：

- 任何類型、病因或發病機制之氣喘，尤其是選自由下列者組成之群中一員的氣喘：變應性氣喘、非變應性氣喘、過敏性氣喘、變應性支氣管IgE-中介氣喘、支氣管性氣喘、特發性氣喘、原發性氣喘、由病理生理障礙所致之內因性氣喘、由環境因素所致之外因性氣喘、未知或不明原因之特發性氣喘、非變應性氣喘、支氣管炎性氣喘、氣腫性氣喘、運動誘發之氣喘、過敏原誘發之氣喘、冷空氣誘發之氣喘、職業性氣喘、由細菌、真菌、原生動物或病毒感染所致之感染性氣喘、非過敏性氣喘、初期氣喘、哮鳴性嬰兒徵候群及細支氣管炎，
- 慢性或急性支氣管收縮、慢性支氣管炎、小氣管阻塞及氣腫，
- 任何類型、病因或發病機制之阻塞性或發炎性氣管疾病，尤其是選自由下列者組成之群的阻塞性或發炎性氣管疾病：慢性嗜酸性肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、包括慢性支氣管炎、肺氣腫或與COPD有關或無關之呼吸困

難的 COPD、具有不可逆漸進式氣管阻塞之特徵的 COPD、成人呼吸困難徵候群(ARDS)、其他藥物治療所致之氣管過敏惡化及因肺動脈高血壓所併發之氣管疾病，

- 任何類型、病因或發病機制之支氣管炎，尤其是選自由下列者組成之群的支氣管炎：急性支氣管炎、急性喉氣管性支氣管炎、花生性支氣管炎、卡他性支氣管炎 (catarrhal bronchitis)、格魯布性支氣管炎 (croupus bronchitis)、乾性支氣管炎、感染氣喘性支氣管炎、多痰性支氣管炎、葡萄球菌或鏈球菌支氣管炎及肺泡性支氣管炎，
- 急性肺損傷，
- 任何類型、病因或發病機制之支氣管擴張症，尤其是選自由下列者組成之群的支氣管擴張症：柱狀支氣管擴張症、曲張性支氣管擴張症、梭狀支氣管擴張症、細支氣管擴張症、囊狀支氣管擴張症、乾性支氣管擴張症及濾泡性支氣管擴張症。

本發明另一層面亦有關式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物用於製造具有 $\beta 2$ 促效劑活性之藥劑的用途。本發明尤其有關式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物用於製造治療由 $\beta 2$ 中介之疾病及/或病症(尤其是前述疾病及/或病症)之藥劑的用途。

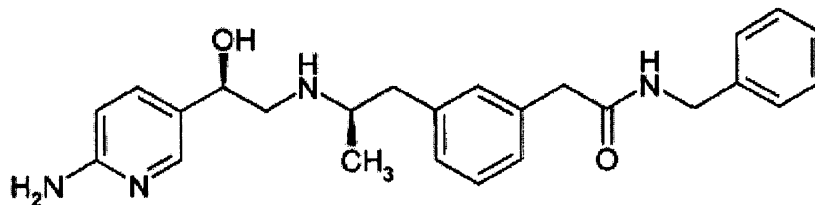
結果，本發明提出一種使用有效量之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生形式或組合物治療哺乳類(包括人類)

之特別令人感興趣的方法。尤其，本發明提供一種治療哺乳類(包括人類)由 $\beta 2$ 中介之疾病及/或病症(尤其是前述疾病及/或病症)的特別令人感興趣之方法，包含於該哺乳類投予有效量之式(1)化合物、其醫藥上可接受之鹽及/或衍生形式。

【實施方式】

以下實施例係說明式(1)化合物之製備：

實施例 1：2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基)-苯基)-N-苄基-乙醯胺

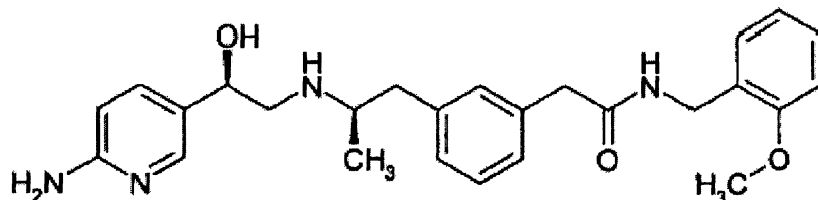


N-苄基-2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-丙基)-苯基]-乙醯胺(製備 1，148毫克，0.30毫莫耳)於乙醇(5毫升)中之溶液以鹽酸羥基胺(103毫克，1.48毫莫耳)處理，形成之混合物加熱至85°C歷經48小時。反應冷卻至室溫，通經強陽離子交換管柱，以甲醇及後續於甲醇中之2N氨溶離，以溶離出產物。藉快速管柱層析進一步純化，以二氯甲烷:甲醇:880氯(97:3:0.5變成90:10:1體積比)溶離，產生淡黃色固體之標題化合物(36毫克)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.27-7.00 (9H, m), 6.51 (1H, s), 4.53 (1H, s), 4.35 (2H, s), 3.51 (2H, s), 2.90-2.82 (2H, m), 2.66-2.58 (3H, m), 1.07 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 419。

實施例 2：2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基)-苯基)-N-(2-甲氧-苄基)-乙醯胺

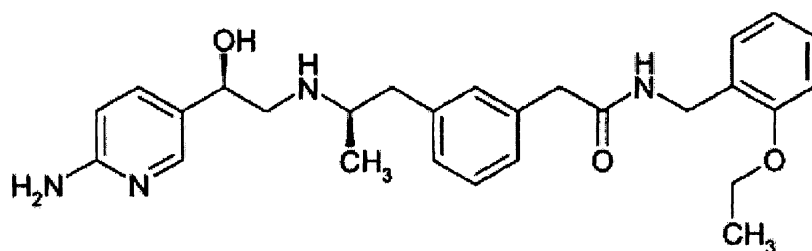


根據實施例 1 方法自 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基]-丙基)-苯基]-N-(2-甲氧-苄基)-乙醯胺(製備 2)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.77 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.23-6.84 (8H, m), 6.50 (1H, d), 4.52 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.50 (2H, s), 2.88-2.81 (2H, m), 2.66-2.57 (3H, m), 1.06 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 449。

實施例 3：2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基)-苯基)-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺



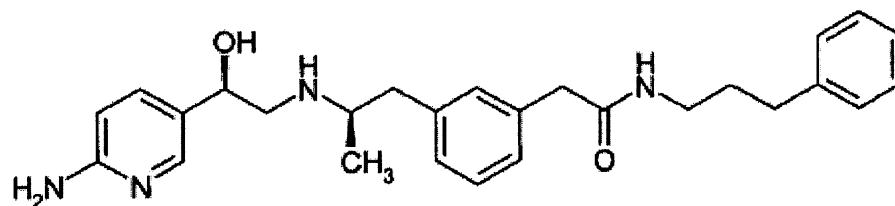
根據實施例 1 方法自 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基]-丙基)-苯基]-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺(製備 3)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.21-7.00 (6H, m), 6.50 (1H, d), 4.52 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.50 (2H, s), 2.88-2.81 (2H, m), 2.66-2.57 (3H, m), 1.06 (3H, d) ppm。

m), 6.90 (1H, d), 6.83 (1H, t), 6.50 (1H, s), 4.52 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.99 (2H, m), 3.51 (2H, s), 2.89-2.81 (2H, m), 2.70-2.54 (3H, m), 1.34 (3H, d), 1.06 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z [M+H]⁺ 463。

實施例 4：2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺

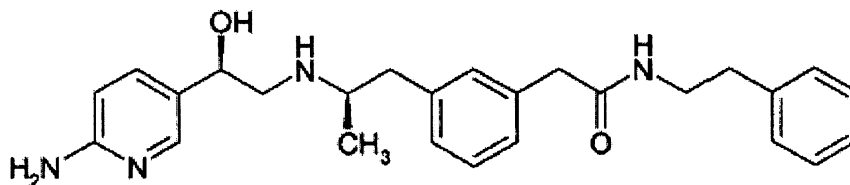


根據實施例 1 方法自 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺(製備 4)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.79 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.24 (3H, m), 7.14 (5H, m), 7.01 (1H, d), 6.49 (1H, d), 4.51 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.20 (2H, t), 2.92-2.81 (2H, m), 2.68-2.55 (5H, m), 1.79 (2H, m), 1.06 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z [M+H]⁺ 447。

實施例 5：2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-苯乙基-乙醯胺



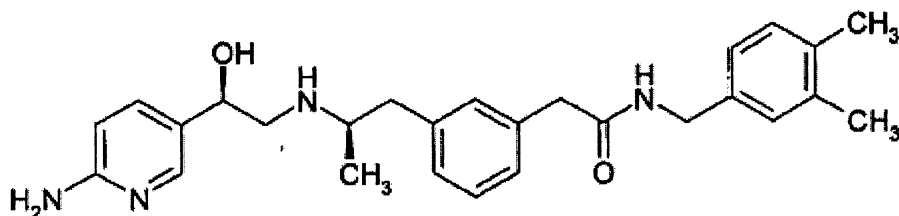
根據實施例 1 方法自 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-苯

乙基-乙醯胺(製備5)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.79 (1H, s), 7.38 (11H, d), 7.28-7.01 (9H, m), 6.49 (1H, d), 4.53 (1H, m), 3.42-3.37 (4H, m), 2.92-2.87 (2H, m), 2.77-2.73 (2H, m), 2.67-2.59 (3H, m), 1.08 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433。

實施例6：2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基)-苯基)-N-(3,4-二甲基-苄基)-乙醯胺

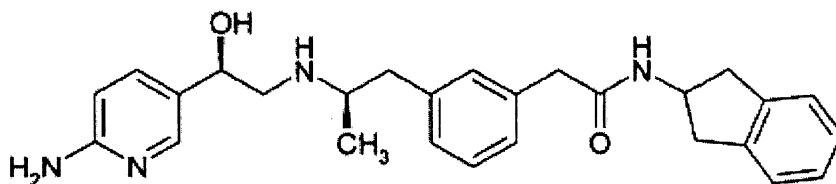


根據實施例1方法自N-(3,4-二甲基-苄基)-2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-丙基)-苯基]-乙醯胺(製備6)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.77 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.19-6.96 (7H, m), 6.50 (1H, d), 4.50 (1H, m), 4.27 (2H, s), 3.50 (2H, s), 2.89-2.81 (2H, m), 2.67-2.55 (3H, m), 2.18 (6H, s), 1.06 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419。

實施例7：2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基)-苯基)-N-氫茚-2-基-乙醯胺

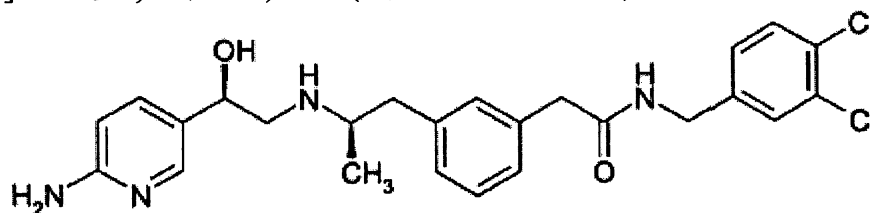


根據實施例1方法自2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-氨基節-2-基-乙醯胺(製備7)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.20-6.99 (8H, m), 6.51 (1H, s), 4.54 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.23 (2H, m), 2.89-2.79 (4H, m), 2.69-2.56 (3H, m), 1.07 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444。

實施例8：2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3,4-二氯苄基)-乙醯胺

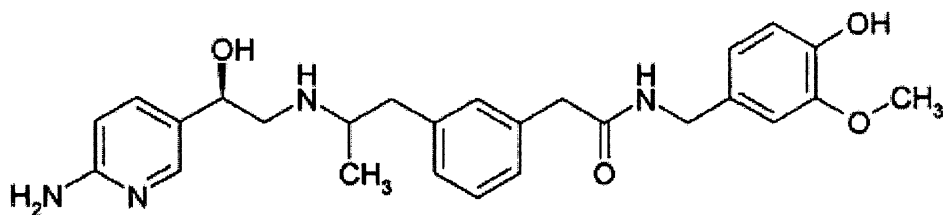


根據實施例1方法自N-(3,4-二氯-苄基)-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-乙醯胺(製備8)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.78 (1H, s), 7.41-7.35 (3H, m), 7.22-7.02 (5H, m), 6.51 (1H, s), 4.50 (1H, m), 4.31 (2H, s), 3.52 (2H, s), 2.92-2.82 (2H, m), 2.70-2.56 (3H, m), 1.06 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487 / 489。

實施例9：2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(4-羥基-3-甲氧苄基)-乙醯胺

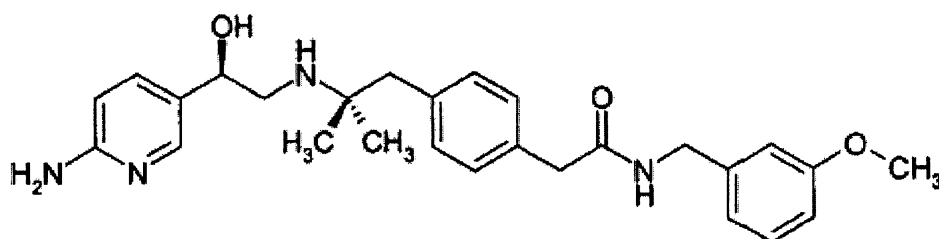


根據實施例1方法自2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-丙基)-苯基]-N-(4-羥基-3-甲氧-苄基)-乙醯胺(製備9)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.80 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.25-7.00 (4H, m), 6.77 (1H, bs), 6.69 (2H, m), 6.52 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.26 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.51 (2H, d), 2.90-2.58 (5H, m), 1.05 (3H, m) ppm.

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 465, $[M+Na]^+$ 487, $[M-H]^-$ 463.

實施例 10: 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3-甲氧-苄基)-乙醯胺

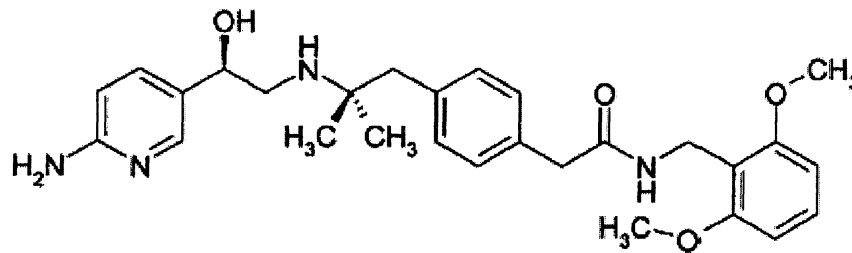


根據實施例1方法自2-[4-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]-N-(3-甲氧-苄基)-乙醯胺(製備10)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7.87 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.20 (3H, m), 7.11 (2H, d), 6.77 (3H, m), 6.55 (1H, d), 4.56 (1H, m), 4.33 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.86 (1H, m), 2.70 (3H, m), 1.06 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 463 .

實施例 11：2-(4-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(2,6-二甲氧-苄基)-乙醯胺

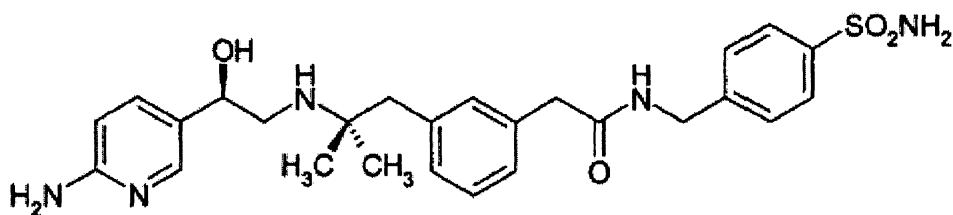


根據實施例 1 方法自 N-(2,6-二甲氧-苄基)-2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺(製備 11)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.86 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.28-7.08 (5H, m), 6.60 (2H, d), 6.54 (1H, d), 4.56 (1H, m), 4.42 (2H, s), 3.76 (6H, s), 3.45 (2H, s), 2.87 (1H, m), 2.70 (3H, m), 1.06 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493。

實施例 12：2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(4-胺磺醯基-苄基)-乙醯胺



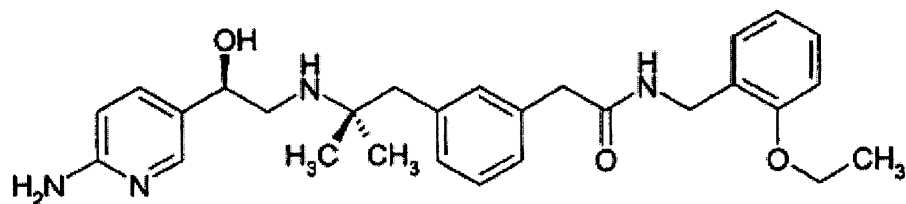
根據實施例 1 方法自 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-(4-胺磺醯基-苄基)-乙醯胺(製備 12)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.85 (1H, s), 7.79 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.25-7.10 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.58 (1H, d), 4.58 (1H, m), 4.40

(2H, s), 3.55 (2H, s), 2.82 (1H, m), 2.75-2.60 (3H, m), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 512。

實施例 13：2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺

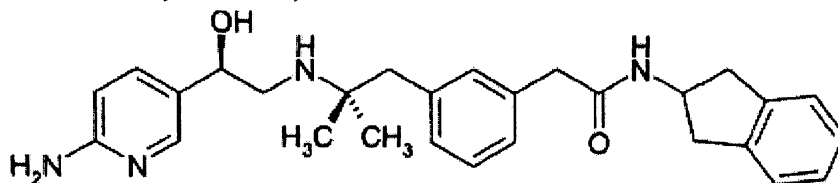


根據實施例 1 方法自 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺(製備 13)製備，產生淡黃色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.87 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.21-7.04 (6H, m), 6.87 (1H, d), 6.83 (1H, t), 6.57 (1H, d), 4.57 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.01 (2H, q), 3.52 (2H, s), 2.88-2.83 (1H, m), 2.74-2.64 (3H, m), 1.32 (3H, t), 1.03 (3H, s), 1.02 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 477。

實施例 14：2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-氫茚-2-基-乙醯胺



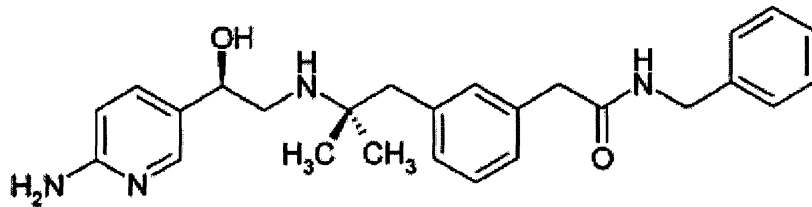
根據實施例 1 方法自 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-氫茚-2-基-乙醯胺(製備 14)製備，產生淡黃色發泡物狀之標

題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): $\delta = 7.90$ (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.22 - 7.11 (7H, m), 7.04 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.56 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.24 - 3.20 (2H, m), 2.86 - 2.67 (6H, m), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459。

實施例 15: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-苄基-乙醯胺

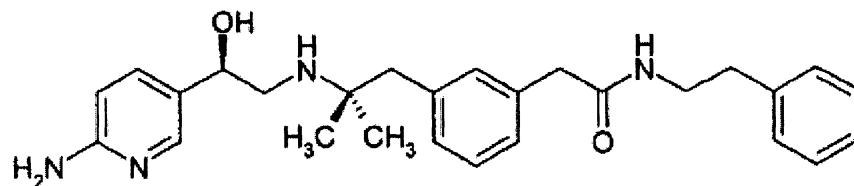


根據實施例 1 方法自 N-苄基-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺 (製備 15) 製備，產生無色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): $\delta = 7.87$ (1H, m), 7.48 (1H, dd), 7.28 - 7.13 (8H, m), 7.05 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.59 - 4.56 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.90 - 2.85 (1H, m), 2.77 - 2.67 (3H, m), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 455, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 431。

實施例 16: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-苯乙基-乙醯胺



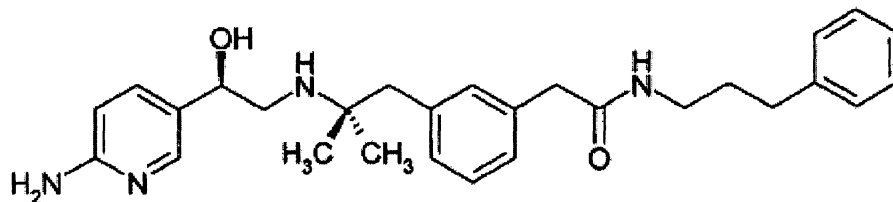
根據實施例 1 方法自 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-

1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-
 苯乙基-乙醯胺(製備16)製備，產生無色發泡物狀之標題化
 合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.91-7.89 (1H, m), 7.51-7.49 (11H, m),
 7.24-7.05 (9H, m), 6.58 (1H, d), 4.60-4.57 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.42-3.38
 (2H, m), 2.90-2.85 (1H, m), 2.77-2.66 (6H, m), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s)
 ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 445。

實施例 17: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺
 基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺

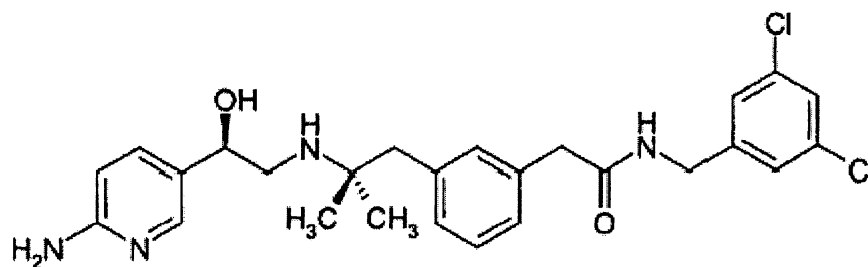


根據實施例 1 方法自 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-
 1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-
 N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺(製備 17)製備，產生無色發泡物狀
 之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.88 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.24-7.11
 (8H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 6.56 (1H, d), 4.58-4.55 (1H, m), 3.47 (2H, s),
 3.18 (2H, t), 2.88-2.83 (1H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.59-2.55 (2H, m), 1.8
 H.74 (2H, m), 1.06 (3H, s), 1.03 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 459。

實施例 18: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺
 基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3,5-二氯-苄基)-乙醯胺

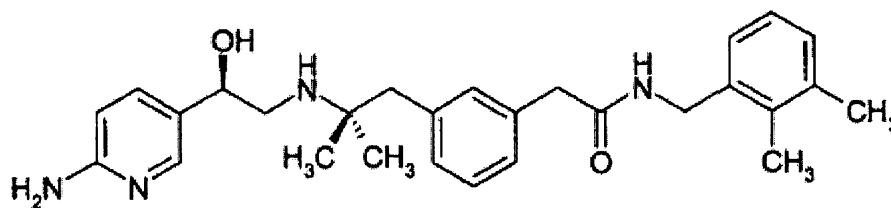


根據實施例1方法自 N-(3,5-二氯-苄基)-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺(製備18)製備，產生無色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.87 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.26-7.12 (7H, m), 6.56 (1H, d), 4.59-4.56 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.90-2.85 (2H, m), 2.77-2.66 (2H, m), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501 / 503, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 523 / 525, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 499 / 501。

實施例19: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3,4-二甲基-苄基)-乙醯胺



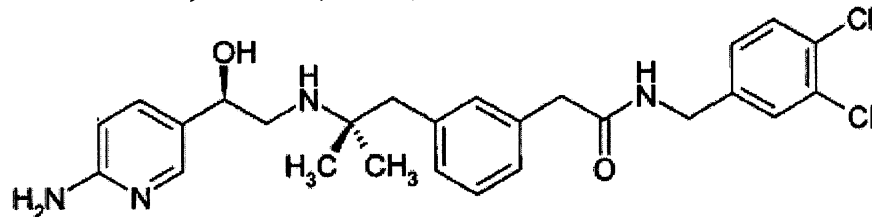
根據實施例1方法自 N-(3,4-二甲基-苄基)-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺(製備19)製備，產生無色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.87 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.22-7.13 (3H, m), 7.05-6.95 (4H, m), 6.56 (1H, d), 4.58-4.55 (1H, m), 4.36 (2H, s),

3.51 (2H, s), 2.89-2.84 (1H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 461, $[M+Na]^+$ 483, $[M-H]^-$ 459。

實施例 20: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3,4-二氯-苄基)-乙醯胺

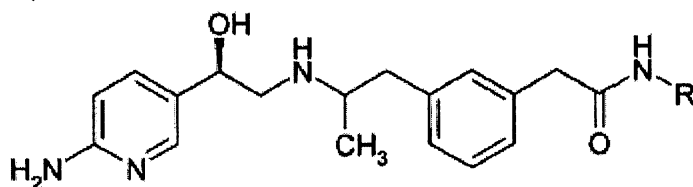


根據實施例 1 方法自 N-(3,4-二氯-苄基)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺(製備 20)製備，產生無色發泡物狀之標題化合物。

^1H NMR (400M Hz, CD_3OD): δ = 7.88 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.24-7.11 (4H, m), 7.07-7.05 (1H, m), 6.56 (1H, d), 4.59-4.57 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.90-2.85 (1H, m), 2.76-2.66 (3H, m), 1.06 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 501 / 503, $[M+Na]^+$ 523 / 525, $[M-H]^-$ 499 / 501。

實施例 21-27(R 如表 1 所定義)



使用製備 1 之方法使用來自製備 30 之酸及適當之胺製備，產生醯胺，其在不純化下接受實施例 1 之條件。以 HPLC

純化：

管柱：Phenomenex Luna C18, 10微米，150×10毫米內徑，

環境溫度

溶離劑A：0.05%二乙胺水溶液，溶離劑B：乙腈

試樣溶劑：90%二甲基亞砜水溶液

Gilson LC Pump Gradient Timetable Gilson 119 uv偵測器 /
Collect 225 (nm)

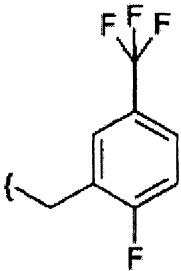
時間	A%	B%	流率(毫升/分鐘)
0.00	80.0	20.0	6.000
0.20	80.0	20.0	6.000
7.00	5.0	95.0	6.000
9.00	5.0	95.0	6.000
9.10	80.0	20.0	6.000
10.50	80.0	20.0	6.000

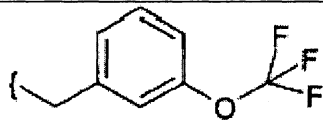
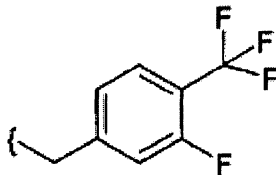
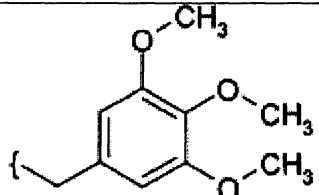
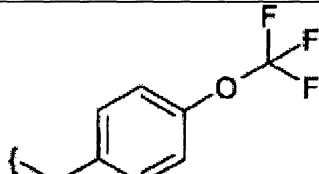
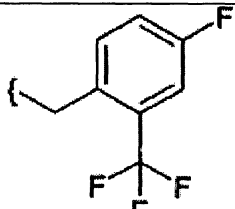
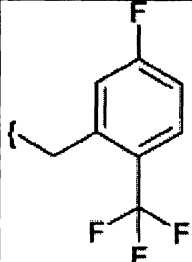
雙重靈敏度200/波峰靈敏度60/峰寬0.3分鐘。

Gilson自動取樣器注射體積(微升)-550.00

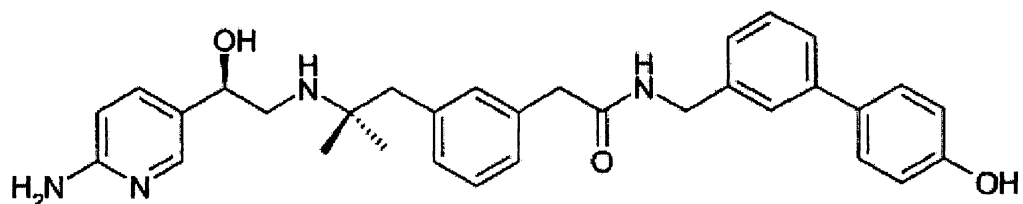
產生標題化合物。

表 1

實施例	R	滯留時間 (分)	LRMS (電噴霧)	
			[M+H] ⁺	[M-H] ⁻
21		5.91	505	503

22		5.97	503	501
23		5.9	505	503
24		4.76	509	507
25		5.95	503	501
26		5.84	505	503
27		5.79	505	503

實施例 28: 2-(3-{(2R)-2-[2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基丙基}-苯基)-N-(4'-羥基聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



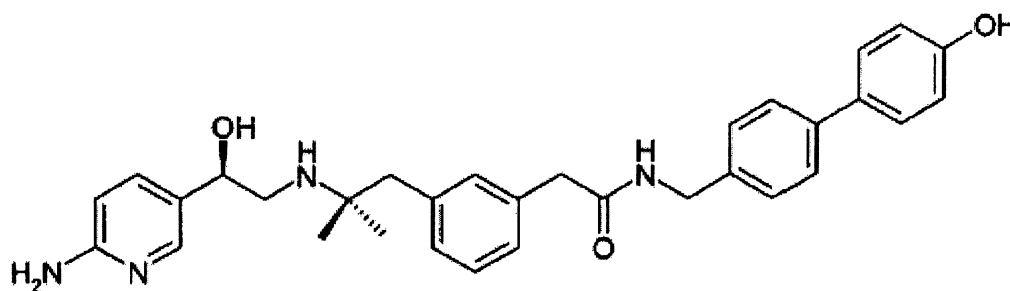
根據實施例 1 所述方法使用製備 48 之醯胺製備，產生淡棕色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.86 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 7.27-7.40 (5H,

m), 5 7.17-7.24 (2H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 6.79-6.83 (2H, m), 6.54 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.41 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.80 (1H, dd), 2.59-2.70 (3H, m), 1.01 (3H, s), 0.98 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 525, $[M+Na]^+$ 547。

實施例 29: 2-(3-{(2R)-2-[2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基丙基}-苯基)-N-(4'-羥基聯苯-4-基甲基)-乙醯胺

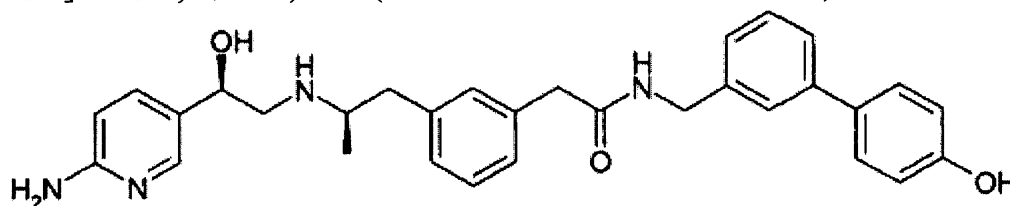


根據實施例 1 所述方法使用製備 49 之醯胺製備，產生粉紅色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.87 (1H, d), 7.39-7.48 (5H, m), 7.14-7.26 (5H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 6.55 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 4.37 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.83-2.88 (1H, m), 2.65-2.76 (3H, m), 1.05 (3H, s), 1.02 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 525, $[M+Na]^+$ 547。

實施例 30: 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]丙基}苯基)-N-(4'-羥基聯苯-3-基甲基)-乙醯胺

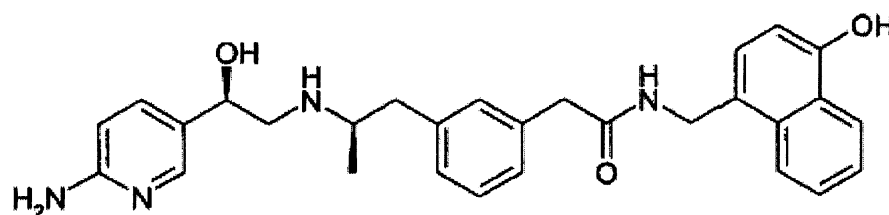


根據實施例 1 所述方法使用製備 50 之醯胺製備，產生無色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.76 (1H, d), 7.27-7.41 (6H, m), 7.09-7.22 (4H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 6.79-6.83 (2H, m), 6.47 (1H, d), 4.48 (1H, dd), 4.40 (2H, s), 3.53 (2H, s), 2.79-2.88 (2H, m), 2.59 (2H, dd), 2.50-2.55 (1H, m), 1.00 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 533。

實施例 31: 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}苯基)-N-(4-羥基苯-1-基甲基)乙醯胺

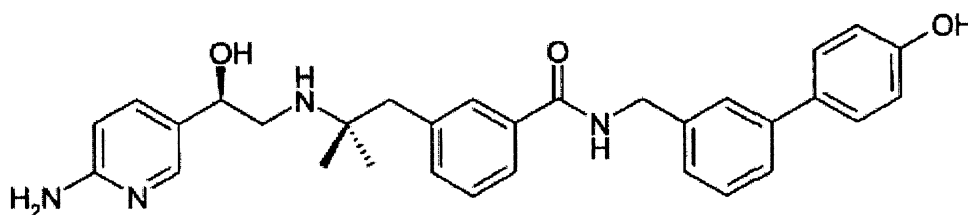


根據實施例 1 所述方法使用製備 57 之醯胺製備，產生淡棕色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.17-8.20 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.36-7.38 (2H, m), 7.728 (1H, dd), 7.18 (11H, d), 7.09-7.13 (2H, m), 6.92-6.94 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.43 (1H, d), 4.65 (2H, d), 4.44 (1H, dd), 3.43 (2H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 0.95 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 507。

實施例 32: 3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-(4'-羥基聯苯-3-基甲基)苯醯胺



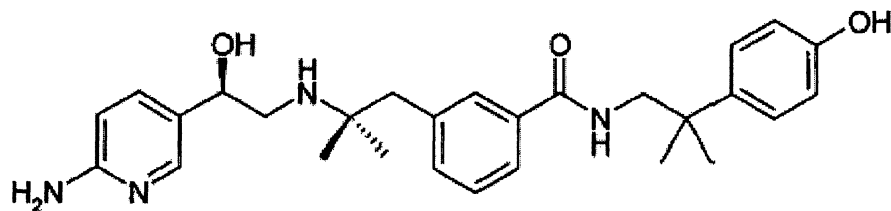
根據實施例 1 所述方法使用製備 52 之醯胺製備，產生蒼白

色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.86 (1H, d), 7.71-7.75 (2H, m), m 7.53 (1H, bs), 7.33-7.46 (7H, m), 7.25-7.27 (1H, d), 6.81-8.85 (2H, m), 6.49 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.56 (2H, dd), 2.87-2.95 (2H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 1.11 (3H, s), 1.05 (3 H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 533。

實施例 33 : 3-{(2R)-2-[2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基-丙基}-N-[2-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙基]-苯醯胺

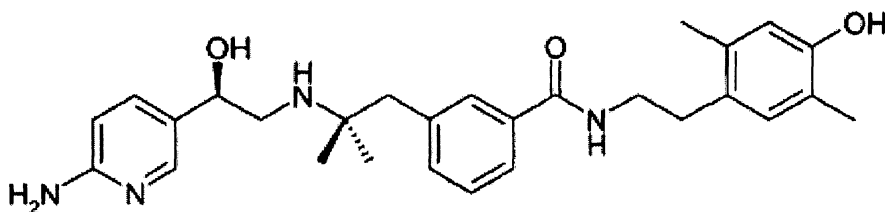


根據實施例 1 所述方法使用製備 53 之醯胺製備，產生淡棕色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.87 (1H, d), 7.53-7.55 (1H, m), m 7.48-7.51 (2H, m), 7.32-7.33 (2H, m), 7.24 (2H, dd), 6.72 (2H, dd), 6.56 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 3.51 (2H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 1.33 (6H, s), 1.08 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477。

實施例 34 : 3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]苯醯胺



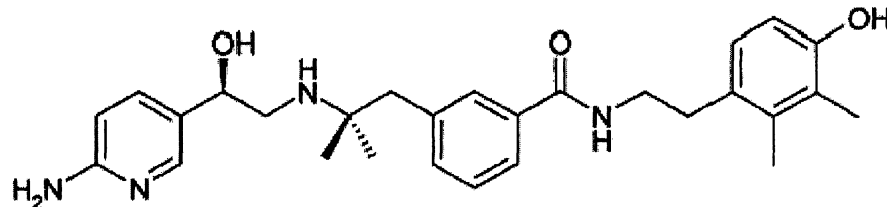
根據實施例 1 所述方法使用製備 54 之醯胺製備，產生無色

固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.89 (1H, d), 7.62-7.67 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 6.83 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.53 (1H, s), 4.57 (1H, dd), 3.44-3.48 (2H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 2.70-2.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 475。

實施例 35：3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]苯醯胺

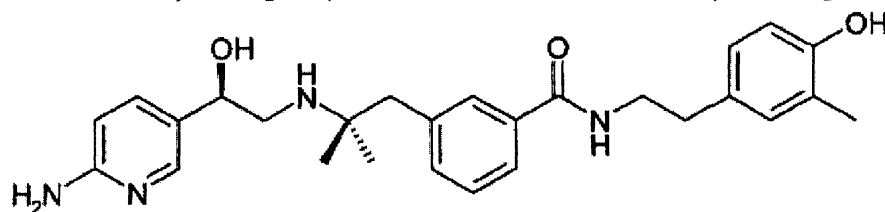


根據實施例 1 所述方法使用製備 55 之醯胺製備，產生無色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.70-2.75 (2H, m), 2.83-2.99 (4H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 4.68-4.51 (1H, m), 6.53-6.59 (2H, m), 6.80 (1H, d), 7.33-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.62-7.67 (2H, m), 7.90 (1H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 499。

實施例 36：3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-[2-(4-羥基-2-甲基苯基)乙基]苯醯胺



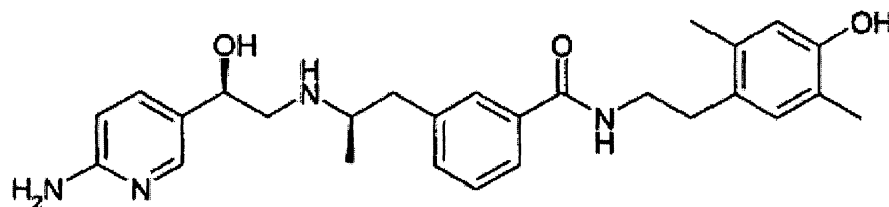
根據實施例 1 所述方法使用製備 56 之醯胺製備，產生米黃

色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.72-2.79 (4H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 3.46-3.64 (2H, m), 4.69 (1H, dd), 6.57 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.33-7.39 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.61 (1H, bs), 7.63 (1H, dt), 7.89 (1H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 461。

實施例 37: 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]苯醯胺

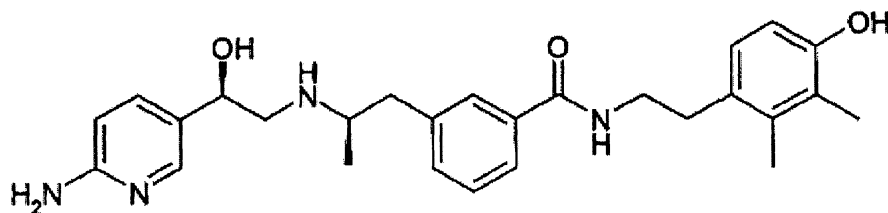


根據實施例 1 所述方法使用製備 57 之醯胺製備，產生蒼白色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.80 (1H, d), 7.60-7.62 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.29-7.36 (2H, m), 6.55 (1H, s), 6.50 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 3.46-3.50 (2H, m), 2.96 (1H, q), 2.78-2.90 (4H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.07 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 461。

實施例 38: 3-[(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]苯醯胺



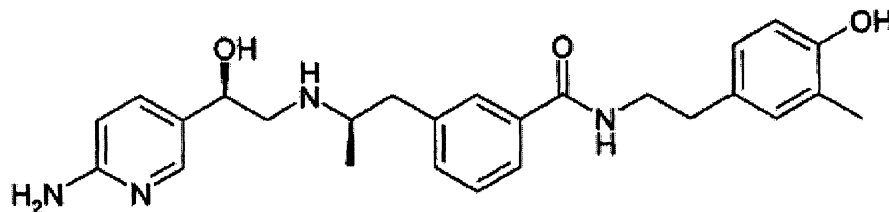
根據實施例 1 所述方法使用製備 58 之醯胺製備，產生淡粉

色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.08 (3H, d), 2.13 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.61 (1H, dd), 2.70 (1H, dd), 2.79-2.81 (4H, m), 2.98 (1H, q), 3.46-3.49 (2H, s), 4.55 (1H, dd), 6.50 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.29-7.86 (2H, m), 7.89 (1H, dd), 7.58 (1H, bs), 7.60 (1H, dt), 7.80 (1H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 485。

實施例 39: 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙
胺基]丙基}-N-[2-(4-羥基-2-甲基苯基)乙基]苯醯胺



根據實施例 1 所述方法使用製備 59 之醯胺製備，產生米黃色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.08 (3H, d), 2.15 (6H, s), 2.62 (1H, dd), 2.70-2.92 (5H, m), 2.98 (1H, q), 3.51 (2H, t), 4.55 (1H, dd), 6.50 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.28-7.36 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.56 (1H, bs), 7.59 (1H, dt), 7.80 (1H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 447。

實施例 40 至 169 係使用下列方法製備：

將在無水二甲基乙醯胺 / 3.75% 三乙胺中之酸 (150 微升 0.2 M 溶液) 添加於 96 井洞聚丙烯板 (每個井洞 2 毫升體積) 之各個井洞中。於各井洞添加 225 微升該胺於二甲基乙醯胺 / 3.75% 三乙胺中的 0.2 M 溶液，之後於各井洞手動添加 225 微升初製之六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基

脲陽離子於二甲基乙醯胺中之0.25 M溶液。該板以鐵弗龍(Teflon)片及橡膠墊圈密封，緊夾於兩鋁塊之間，搖動並於60°C加熱3日，之後打開該板並蒸乾。

於各井洞添加甲醇(200微升)，該板再密封，搖動30分鐘直至所有殘留物溶解。重新開啟該板，於各井洞手動添加在無水乙醇中之鹽酸羥基胺(200微升1.0 M溶液)。該板以鐵弗龍片及橡膠墊圈密封，緊夾於兩鋁塊之間，搖動並加熱至80°C歷經16小時，之後蒸乾。於各井洞添加二甲基亞碲(300微升)，將該板密封且搖動30分鐘直至所有殘留物皆溶解。開啟該板，手動添加水(150微升)，密封該板且手動搖動1分鐘。

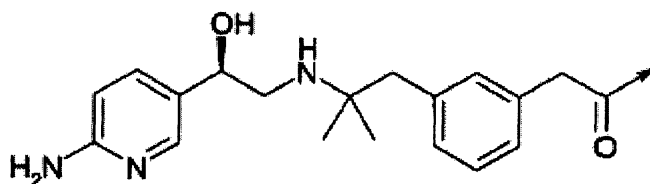
製備逆相層析係於室溫下在Phenomenex Luna C18, 10微米HPLC管柱(150×10毫米內徑)上進行。該管柱流速為8毫升/分鐘。所使用之移動相係為以0.05%(v/v)二乙胺緩衝之二元乙腈/水。試樣分離係藉著在11.60分鐘內使乙腈濃度增加至70%而達成，在以0%乙腈再處理該管柱2.5分鐘之前先保持另外0.5分鐘。藉著基於225奈米及254奈米波長之UV制動器收集溶離份，雙重靈敏度設定於200，波峰靈敏度30，而波峰寬度0.3分鐘。

QC分析

所有經純化之化合物皆於記錄前藉LC-MS分析加以分析。使用兩偵測方法，UV(DIAD)及ELSD。

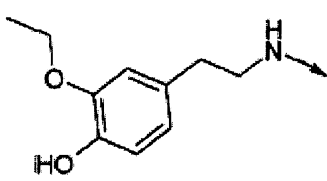
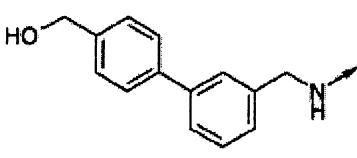
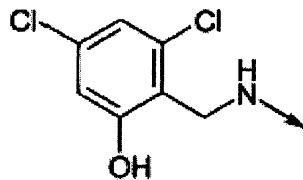
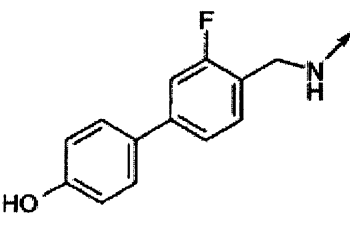
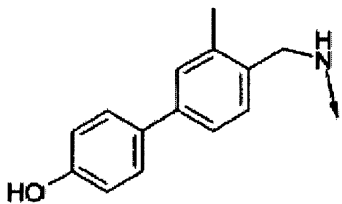
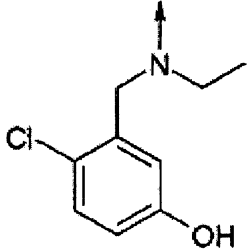
分析逆相層析係於室溫下在Phenomenex Luna C18, 5 um, HPLC管柱(30×4.6毫米內徑)使用Waters 1525二元LC泵進

行。該管柱流速為2.5毫升/分鐘。所使用之移動相係為以0.05%(v/v)乙酸銨緩衝之二元乙腈/水。起始層析條件係設定於5%乙腈。梯度時程係藉著使用3分鐘使乙腈濃度增加至95%，再保持另外0.5分鐘，之後於5%乙腈下再處理該管柱歷經另外1.0分鐘。使用Waters 2488雙重波長偵測器來偵測225奈米及254奈米之雙重波長。

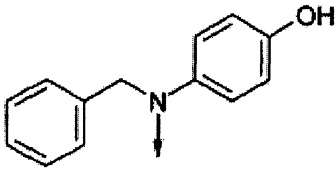
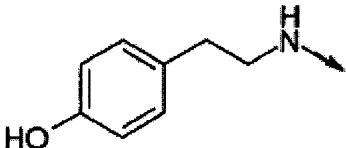
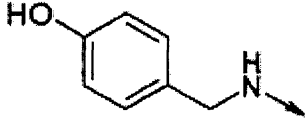
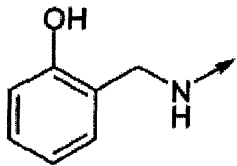
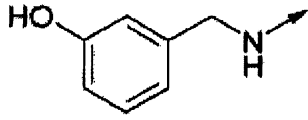
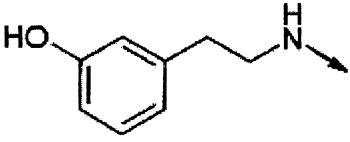
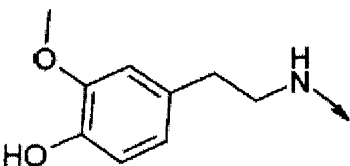


Ex	名稱	質量	偵測器	Rt	
40	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲氧-苯基)乙醯胺	464.24	ELSD	1.35	
41	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-苯基)乙醯胺	434.23	ELSD	1.3	
42	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-氯-4-羥基-苯基)乙醯胺	468.19	ELSD	1.46	
43	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-3-甲氧-苯基)乙醯胺	478.26	ELSD	1.25	

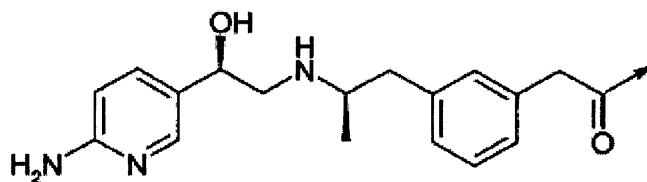
44	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[5-(乙磺基)-2-羥基-苯基]乙磺胺	526.22	ELSD	1.25	
45	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)乙磺胺	448.25	DAD:225	1.52	
46	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(5-氯-2-羥基-苄基)乙磺胺	482.21	ELSD	1.55	
47	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-1,1'-聯苯-3-基)乙磺胺	510.26	ELSD	1.89	
48	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-羥基-2-(3-羥基苯基)乙基]-N-甲基-乙磺胺	492.27	ELSD	1.25	
49	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-乙基-N-(3-羥基-苯基)乙磺胺	462.26	DAD:255	1.45	

50	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(3-乙氧-4-羧基苯基)乙基]乙醯胺	506.29	ELSD	1.4	
51	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]=胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-{[4'-(羧基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}乙醯胺	538.29	ELSD	1.49	
52	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2,4-二氯-6-羧基-苄基)乙醯胺	516.17	DAD:255	1.9	
53	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(3-氟-4'-羧基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺	542.27	ELSD	1.59	
54	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(4'-羧基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺	538.29	ELSD	1.7	
55	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-氯-5-羧基-苄基)-N-乙基乙醯胺	510.24	DAD:255	1.67	

56	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]乙醯胺	524.28	ELSD	1.73	
57	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[3-羥基-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基乙醯胺	530.25	ELSD	1.77	
58	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙醯胺	510.24	ELSD	1.65	
59	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)乙醯胺	482.21	ELSD	1.52	
60	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-3,5-二甲基苄基)乙醯胺	476.28	ELSD	1.49	
61	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(2-羥基苯基)乙基]乙醯胺	462.26	ELSD	1.46	

62	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-苄基-N-(4-羧基苯基)乙酰胺	524.3	ELSD	1.75	
63	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(4-羧基苯基)乙基]乙酰胺	462.3	ELSD	1.26	
64	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羧基苄基)乙酰胺	448.3	ELSD	1.33	
65	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-羧基苄基)乙酰胺	448.3	ELSD	1.38	
66	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羧基苄基)乙酰胺	448.3	ELSD	1.33	
67	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(3-羧基苯基)乙基]乙酰胺	462.3	ELSD	1.41	
68	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]-胺基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(4-羧基-3-甲氧基苯基)乙基]乙酰胺	492.3	ELSD	1.29	

69	4-({[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-乙醯基}胺基)-3-羥基苯甲酸甲酯	492.2	ELSD	1.57	
70	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(5-第三丁基-2-羥基-苯基)乙醯胺	490.3	ELSD	1.85	
71	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲基苯基)乙醯胺	448.3	ELSD	1.54	

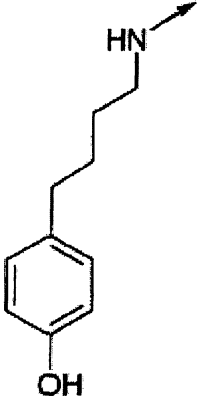
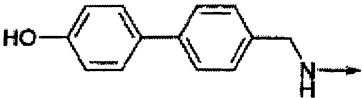
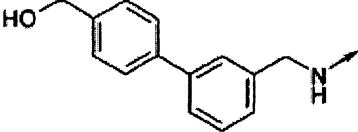
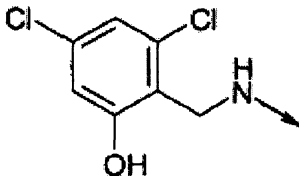
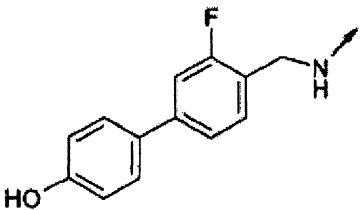
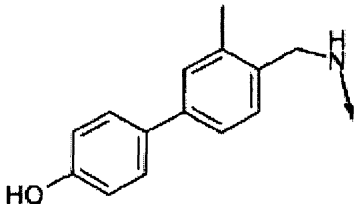


Ex	名稱	質量	偵測器	Rt	
72	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)苯基]-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]乙醯胺	448.25	ELSD	1.3	
73	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)苯基]-N-(4-羥基苄基)乙醯胺	434.23	ELSD	1.16	

74	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)苯基]-N-(2-羟基苄基)乙酰胺	434.23	DAD:225	1.35	
75	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)苯基]-N-(3-羟基苄基)乙酰胺	434.23	ELSD	1.23	
76	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-羟基苄基)乙基]乙酰胺	448.25	ELSD	1.34	
77	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(4-羟基-3-甲氧苄基)乙基]乙酰胺	478.26	ELSD	1.24	
78	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(5-第三丁基-2-羟基苄基)乙酰胺	476.28	ELSD	1.82	
79	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羟基-4-甲基苄基)乙酰胺	434.23	DAD:255	1.52	
80	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-	450.23	ELSD	1.25	

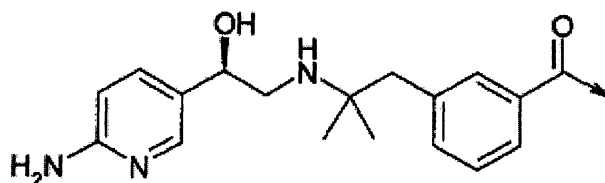
	羟基-4-甲氧-苄基) 乙醯胺				
81	2-[3-((2R)-2-{[(2R)- 2-(6-氨基吡啶-3- 基)-2-羟基乙基]胺 基}丙基)苄基]-N-(4- 羟基-3-甲氧-苄基) 乙醯胺	464.24	ELSD	1.3	
82	2-[3-((2R)-2-{[(2R)- 2-(6-氨基吡啶-3- 基)-2-羟基乙基]胺 基}丙基)苄基]-N- [5-(乙磺酰基)-2-羟 基苄基]乙醯胺	512.21	ELSD	1.22	
83	2-[3-((2R)-2-{[(2R)- 2-(6-氨基吡啶-3- 基)-2-羟基乙基]胺 基}丙基)苄基]-N-(2- 羟基-5-甲基-苄基) 乙醯胺	434.23	ELSD	1.47	
84	2-[3-((2R)-2-{[(2R)- 2-(6-氨基吡啶-3- 基)-2-羟基乙基]胺 基}丙基)苄基]-N-(3- 羟基-2-甲基-苄基) 乙醯胺	434.23	DAD:225	1.24	
85	2-[3-((2R)-2-{[(2R)- 2-(6-氨基吡啶-3- 基)-2-羟基乙基]胺 基}丙基)苄基]-N- (5-氯-2-羟基苄基)乙 醯胺	468.19	ELSD	1.5	
86	2-[3-((2R)-2-{[(2R)- 2-(6-氨基吡啶-3- 基)-2-羟基乙基]胺 基}丙基)苄基]-N-[2- 羟基-2-(3-羟基苄基) 乙基]乙醯胺	478.26	ELSD	1.26	

87	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-乙氧-4-羟基-苯基)乙基]乙酰胺	492.27	DAD:225	1.35	
88	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-羟基-4-甲氧-苯基)乙基]乙酰胺	478.26	ELSD	1.29	
89	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-乙基-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]乙酰胺	476.28	ELSD	1.52	
90	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-氯-4-羟基-苄基)-N-乙基乙酰胺	496.22	ELSD	1.56	
91	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(5-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)乙酰胺	474.26	ELSD	1.36	
92	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(4-羟基苯基)乙酰胺	420.22	ELSD	1.19	

93	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[4-(4-羟基苯基)丁基]乙酰胺	476.28	DAD:255	1.42	
94	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)甲基]乙酰胺	510.26	ELSD	1.51	
95	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-{[4'-(羟基甲基)-1,1'-联苯-3-基]甲基}乙酰胺	524.28	ELSD	1.53	
96	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2,4-二氯-6-羟基-苄基)乙酰胺	502.15	ELSD	1.74	
97	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(3-氟-4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)甲基]乙酰胺	528.25	ELSD	1.64	
98	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(4'-羟基-3-甲基-1,1'-联苯-4-基)甲基]乙酰胺	524.28	ELSD	1.59	

	1,1'-聯苯-4-基]甲基]乙醯胺				
99	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙醯胺	496.22	ELSD	1.7	
100	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]乙醯胺	510.26	ELSD	1.61	
101	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[3-羥基-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基乙醯胺	516.23	ELSD	1.69	
102	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基苄基)-N-乙基乙醯胺	496.22	ELSD	1.6	
103	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基苄基)乙醯胺	468.2	ELSD	1.4	
104	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(4-羥基-3,5-二甲基苄基)乙醯胺	462.3	ELSD	1.35	

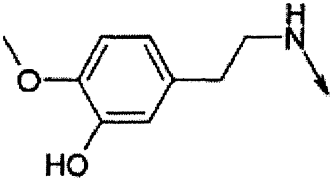
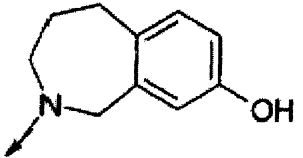
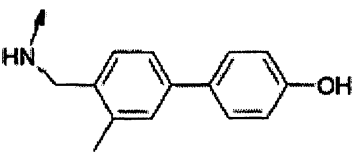
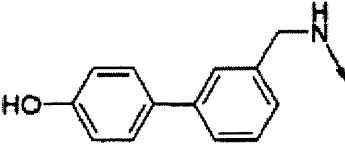
105	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3,5-二氯-2-羥基苄基)乙醯胺	502.2	ELSD	1.76	
-----	--	-------	------	------	--

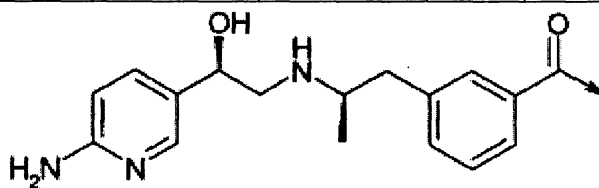


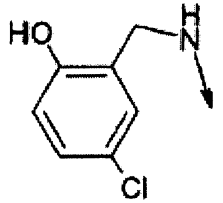
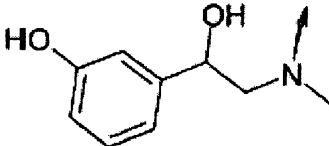
Ex	名稱	質量	偵測器	Rt	
106	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]苯醯胺	448.25	ELSD	1.26	
107	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(4-羥基苄基)苯醯胺	434.23	ELSD	1.34	
108	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(2-羥基苄基)苯醯胺	434.23	ELSD	1.43	
109	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(3-羥基苯基)乙基]苯醯胺	448.25	ELSD	1.32	
110	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙基]苯醯胺	478.26	ELSD	1.4	

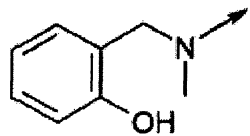
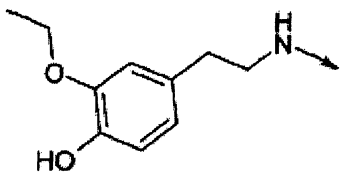
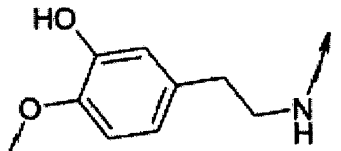
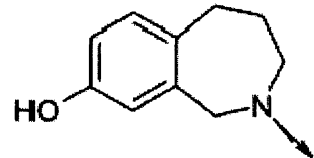
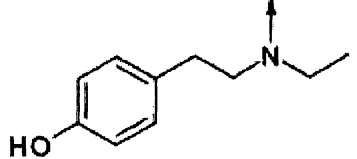
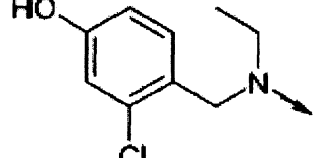
111	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(3-羧基-4-甲基苯基)苯醯胺	434.23	ELSD	1.44	
112	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(4-羧基-3,5-二甲氧苯基)乙基]苯醯胺	508.27	ELSD	1.34	
113	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(3-羧基-4-甲氧苯基)苯醯胺	450.23	ELSD	1.27	
114	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(3-羧基苯基)苯醯胺	420.22	ELSD	1.4	
115	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(4-羧基-3-甲氧苄基)苯醯胺	464.24	ELSD	1.25	
116	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[5-(乙磺基)-2-羧基苯基]苯醯胺	512.21	ELSD	1.24	
117	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羧基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(3-羧基-2-甲基苯基)苯醯胺	434.23	ELSD	1.26	

118	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(5-氯-2-羟基苄基)苯醯胺	468.19	ELSD	1.69	
119	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(4-羟基-1,1'-联苯-3-基)苯醯胺	496.25	ELSD	1.84	
120	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-羟基-2-(3-羟基苯基)乙基]-N-甲基苯醯胺	478.26	ELSD	1.29	
121	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(2-羟基苄基)-N-甲基苯醯胺	448.25	ELSD	1.43	
122	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-(3,5-二氯-2-羟基苄基)-苯醯胺	502.15	DAD:225	1.82	
123	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(2-羟基苯基)乙基]苯醯胺	448.25	ELSD	1.41	
124	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(3-乙氧基-4-羟基苯基)乙基]苯醯胺	492.27	ELSD	1.34	

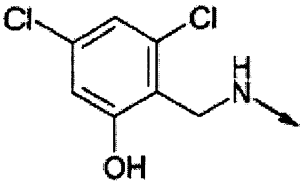
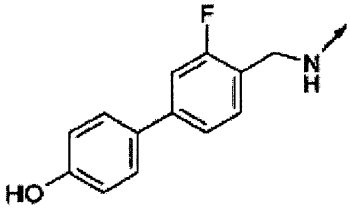
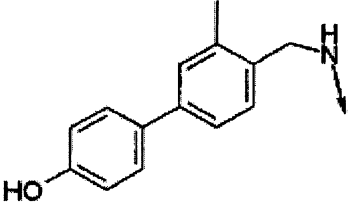
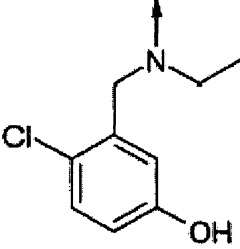
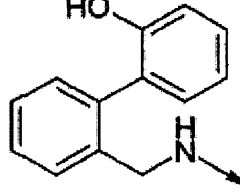
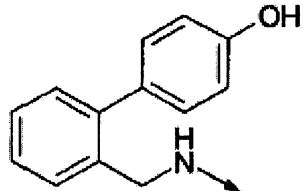
	苯醯胺				
125	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(3-羥基-4-甲氧苯基)乙基]苯醯胺	478.26	ELSD	1.09	
126	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-苄醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-8-醇	474.26	ELSD	1.28	
127	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺	524.28	ELSD	1.48	
128	3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基丙基)-N-[(3'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]苯醯胺	510.26	ELSD	1.25	

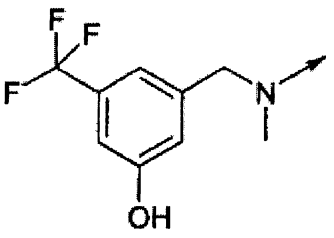
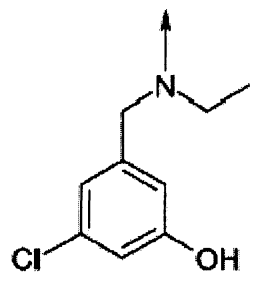
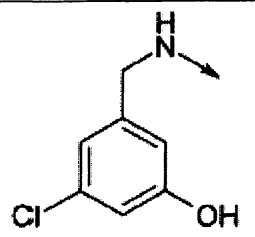
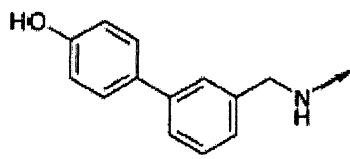
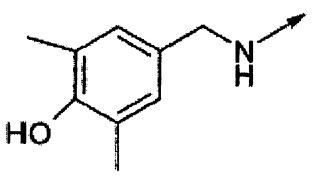
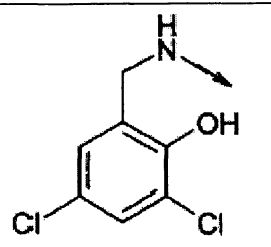
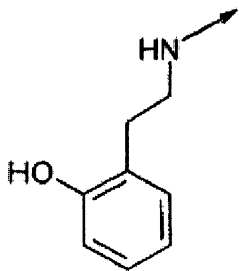


Ex	名稱	質量	偵測器	Rt	
129	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(5-氯-2-羥基-苄基)苯醯胺	454.2	ELSD	1.63	
130	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-[2-羥基-2-(3-	464.2	ELSD	1.25	

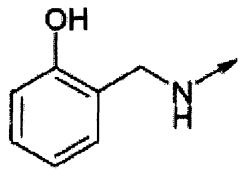
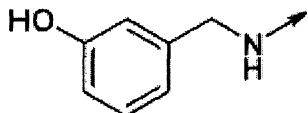
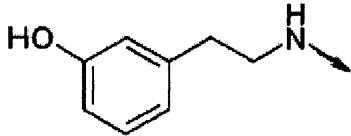
	羟基苯基)乙基]-N-甲基苯醯胺				
131	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)-N-[2-羟基苄基]-N-甲基苯醯胺	434.2	ELSD	1.4	
132	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)-N-[2-(3-乙氧-4-羟基苯基)乙基]苯醯胺	478.3	ELSD	1.36	
133	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)-N-[2-(3-羟基-4-甲氧苯基)乙基]苯醯胺	464.2	ELSD	1.39	
134	2[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苄基]-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮呋-8-醇	460.3	ELSD	1.39	
135	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)-N-乙基-N-[2-(4-羟基苯基)乙基]苯醯胺	462.3	ELSD	1.45	
136	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)-N-(2-氯-4-羟基-苄基)-N-乙基苯醯胺	482.2	ELSD	1.49	

137	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(5-羥基-1,2,3,4-四氫萆-1-基)苯醯胺	460.3	ELSD	1.48	
138	2-{4-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苄醯基]哌莖-1-基}酚	475.3	ELSD	1.46	
139	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(4-羥基苯基)苯醯胺	406.2	ELSD	1.24	
140	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-[4-(4-羥基苯基)丁基]苯醯胺	462.3	ELSD	1.44	
141	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基甲基)]苯醯胺	496.3	ELSD	1.54	
142	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-{[4'-(羥基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}苯醯胺	510.3	ELSD	1.54	

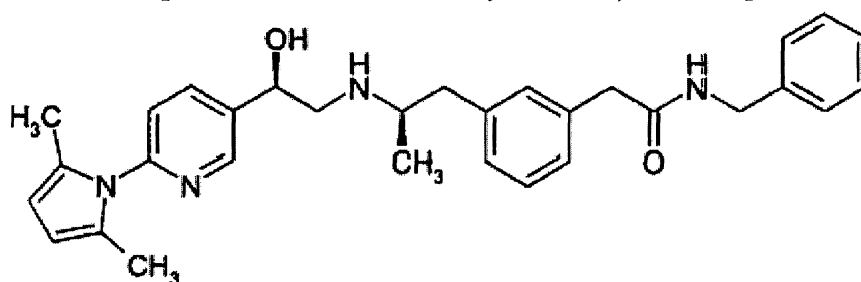
143	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(2,4-二氯-6-羟基苄基)苯醯胺	488.1	ELSD	1.79	
144	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-[(3-氟-4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)甲基]苯醯胺	514.2	ELSD	1.69	
145	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-[(4'-羟基-3-甲基-1,1'-联苯-4-基)甲基]苯醯胺	510.3	ELSD	1.61	
146	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(2-氯-5-羟基-苄基)-N-乙基苯醯胺	482.2	ELSD	1.63	
147	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-[(2'-羟基-1,1'-联苯-2-基)甲基]苯醯胺	496.3	ELSD	1.64	
148	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-[(4'-羟基-1,1'-联苯-2-基)甲基]苯醯胺	496.3	ELSD	1.59	

149	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-[3-羥基-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基苯醯胺	502.2	ELSD	1.65	
150	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(3-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基苯醯胺	482.2	ELSD	1.55	
151	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(3-氯-5-羥基-苄基)苯醯胺	454.2	ELSD	1.44	
152	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-3-基)甲基]苯醯胺	496.3	ELSD	1.63	
153	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(4-羥基-3,5-二甲基苄基)苯醯胺	448.3	ELSD	1.35	
154	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(3,5-二氯-2-羥基苄基)苯醯胺	488.1	ELSD	1.88	
155	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-[2-(2-羥基苯基)乙基]苯醯胺	434.2	ELSD	1.37	

156	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(3-羟基-4-甲氧苄基)苯醯胺	436.21	ELSD	1.23	
157	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(3-羟基苄基)苯醯胺	406.2	ELSD	1.31	
158	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(4-羟基-3-甲氧苄基)苯醯胺	450.23	ELSD	1.31	
159	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-[5-(乙磺基)-2-羟基苄基]苯醯胺	498.19	ELSD	1.17	
160	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(2-羟基-5-甲基-苄基)苯醯胺	420.22	ELSD	1.57	
161	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(3-羟基-2-甲基-苄基)苯醯胺	420.22	ELSD	1.2	
162	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-[2-(4-羟基苄基)乙基]苯醯胺	434.23	ELSD	1.25	
163	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]氨基}丙基)-N-(4-羟基苄基)苯醯胺	420.22	ELSD	1.18	

	苯醯胺				
165	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(2-羥基苄基)苯醯胺	420.22	ELSD	1.49	
168	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-(3-羥基苄基)苯醯胺	420.22	ELSD	1.23	
169	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)-N-[2-(3-羥基苄基)乙基]苯醯胺	434.23	ELSD	1.34	

製備 1：N-苄基-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苄基]-乙醯胺



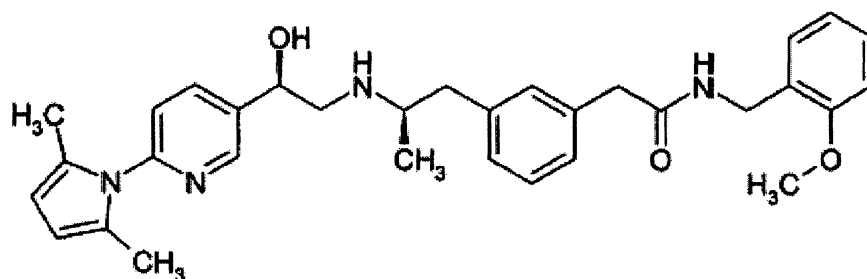
得自製備 21 之酸(200 毫克，0.41 毫莫耳)、六氟磷酸 O-苄并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子(114 毫克，0.48 毫莫耳)、三乙胺(1.0 毫升，7.17 毫莫耳)及苄基胺(52 毫克，0.48 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)中之溶液於室溫下在氮氛圍下攪拌 40 小時。反應混合物以水(3 毫升)稀釋，以乙酸乙酯(2×10 毫升)萃取。結合之有機萃取液經乾燥(硫酸鈉)，於真空中縮減體積。藉快速管柱層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨(100:0:0 變成 94:6:0.5 體積比)溶離，產生淡黃色

油狀標題化合物(148毫克)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.52 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.30-7.09 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.86 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.01 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.03 (6H, s), 1.08 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497。

製備 2 : 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-(2-甲氧-苄基)-乙醯胺

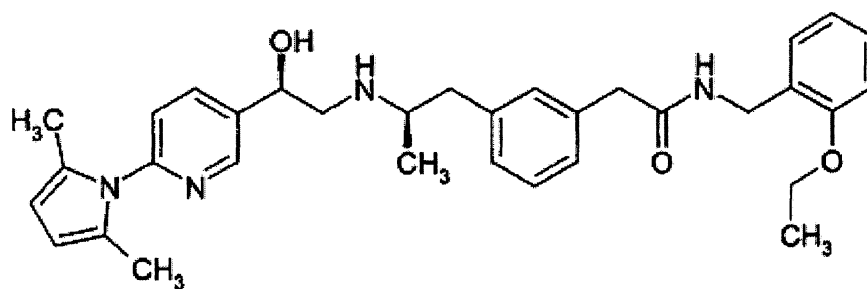


根據製備 1 所述方法，使用適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.51 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.29-6.83 (9H, m), 5.81 (2H, s), 4.81 (1H, m), 4.34 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.95 (1H, s), 2.85 (2H, m), 2.74 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.03 (6H, s), 1.06 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527。

製備 3 : 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺

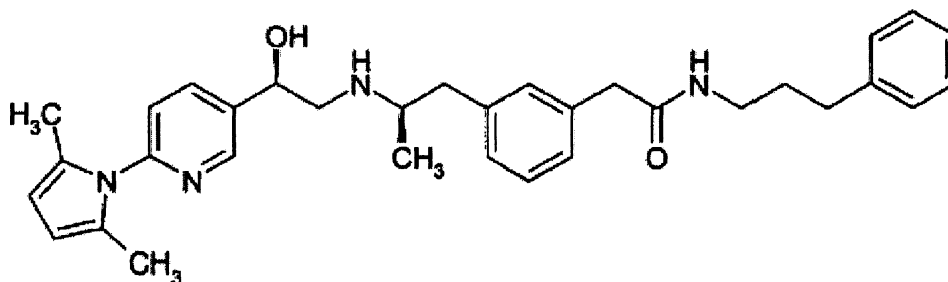


根據製備1所述方法，使用適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 8.50 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.29-6.80 (9H, m), 5.82 (2H, s), 4.83 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.99 (2H, q), 3.52 (2H, s), 2.96 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.03 (6H, s), 1.33 (3H, t), 1.06 (3H, d) ppm °

LRMS (APCI) : m/z [M+H]⁺ 541 .

製備 4： 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺

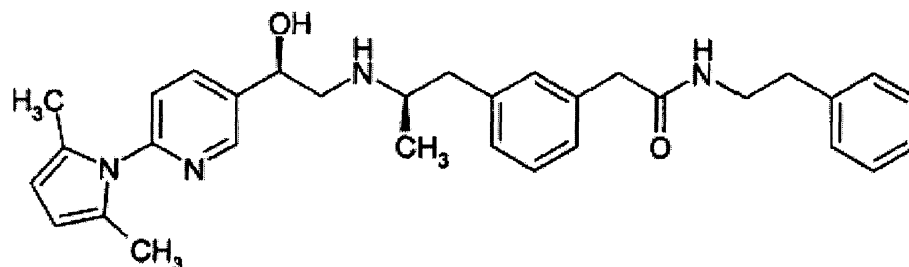


根據製備1所述方法，使用適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.52 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.28-7.08 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.19 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.86-2.77 (3H, m), 2.60-2.54 (3H, m), 2.03 (6H, s), 1.77 (2H, m), 1.05 (3H, d) ppm °

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 525。

製備 5：2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-苯乙基-乙醯胺

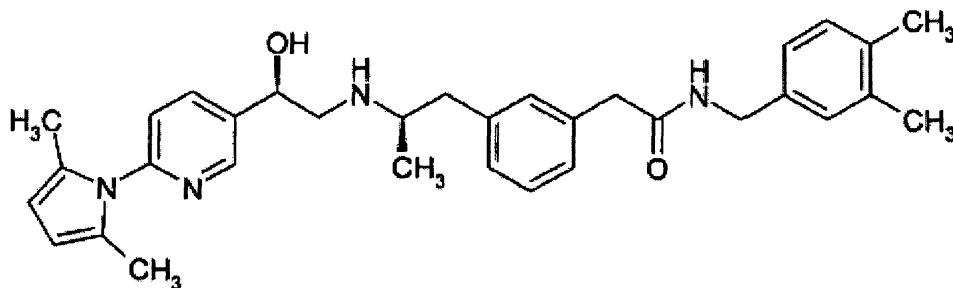


根據製備 1 所述方法，使用適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.51 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.29-7.08 (10H, m), 5.81 (2H, s), 4.83 (1H, m), 3.44 (2H, s), 2.99 (1H, m), 2.85 (3H, m), 2.77 (4H, m), 2.60 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.08 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 511。

製備 6：N-(3,4-二甲基-苄基)-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-乙醯胺



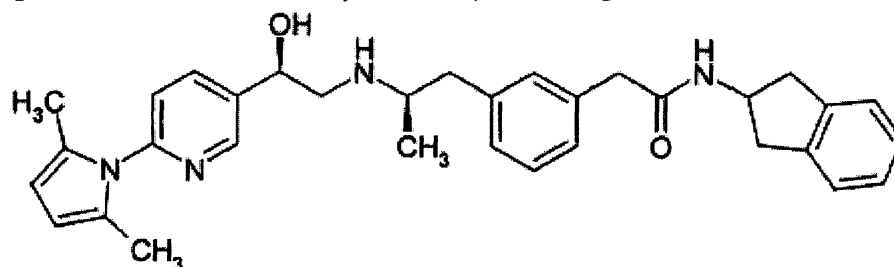
根據製備 1 所述方法，使用適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.55 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.32-6.90 (8H, m), 5.81 (2H, s), 4.90 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.18 (1H, m), 3.00

(2H, m), 2.88 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.02 (6H, s), 1.06 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 525。

製備 7 : 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-氮茛-2-基-乙醯胺

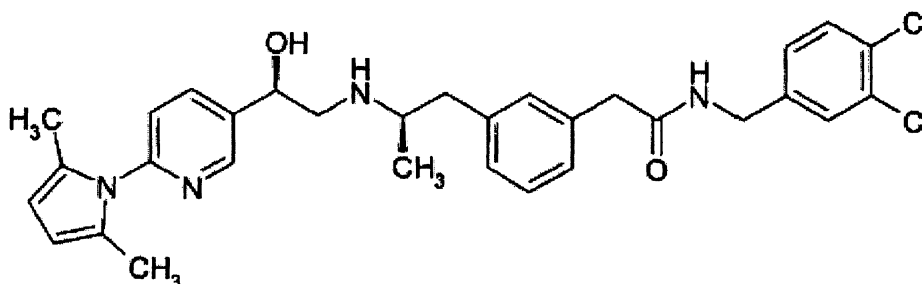


根據製備 1 所述方法，使用適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.57 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.33-7.10 (9H, m), 5.82 (2H, s), 4.94 (1H, m), 4.55 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.31-2.66 (9H, m), 2.04 (6H, s), 1.17 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 523。

製備 8 : N-(3,4-二氯-苄基)-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-乙醯胺



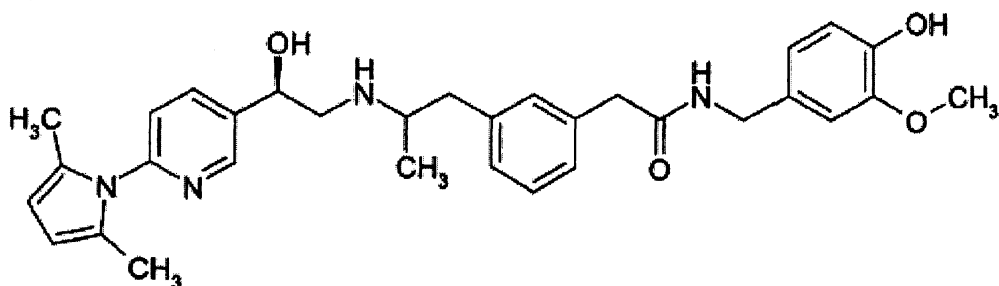
根據製備 1 所述方法，使用 3,4-二氯苄胺作為胺以進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.56 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.59-7.13 (8H, m), 5.82 (2H, s), 4.94 (1H, m), 4.55 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.31-2.66 (9H, m), 2.04 (6H, s), 1.17 (3H, d) ppm。

m), 5.82 (2H, s), 4.92 (1H, m), 4.32 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.20 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.15 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 541 / 543。

製備 9 : 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-N-(4-羥基-3-甲氧-苄基)-乙醯胺

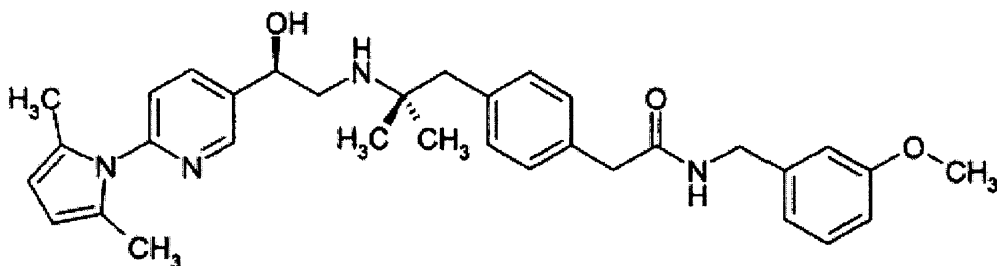


根據製備 1 所述方法，使用製備 30 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.47 (1H, m), 7.78-7.75 (1H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 7.17-7.08 (3H, m), 6.86-6.61 (4H, m), 6.01-5.94 (3H, m), 4.72-4.57 (1H, m), 4.34-4.25 (2H, m), 3.80 (3H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.10-2.57 (5H, m), 2.09 (6H, s), 1.13 (3H, t) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 543, $[M+Na]^+$ 565, $[M-H]^-$ 541。

製備 10 : 2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-(3-甲氧-苄基)-乙醯胺



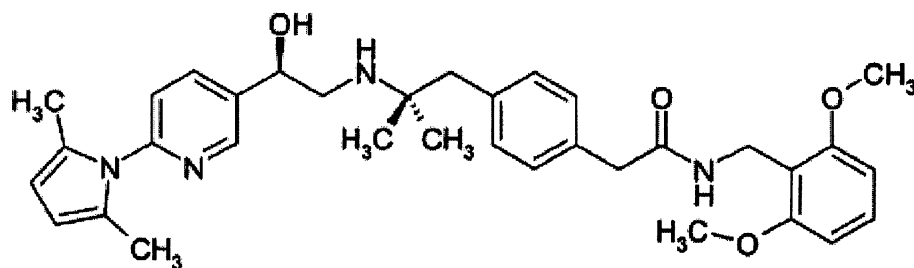
根據製備 1 所述方法，使用製備 36 之酸及適當之胺進行製

備，產生淡黃色發泡物狀標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 8.58 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.20 (4H, m), 7.18 (2H, m), 6.78 (2H, m), 6.72 (1H, s), 5.98 (11H, bs), 5.85 (2H, s), 4.62 (1H, dd), 4.38 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.00 (1H, dd), 2.65 (3H, m), 2.08 (6H, s), 1.11 (3H, s), 1.10 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541。

製備 11: N-(2,6-二甲氧-苄基)-2-[4-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺

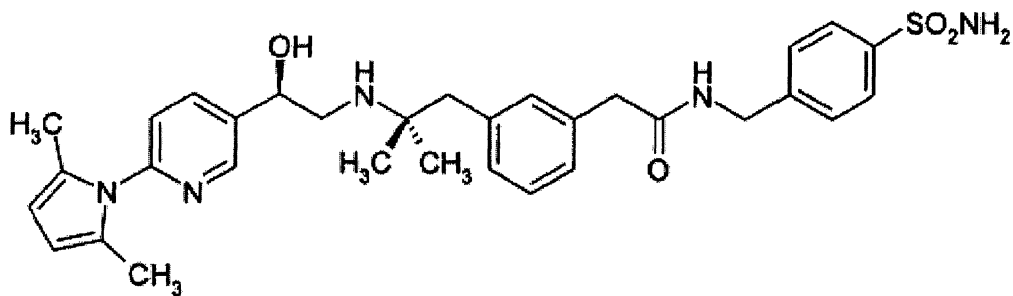


根據製備 1 所述方法，使用製備 36 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色固狀標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 8.58 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.20-7.10 (6H, m), 6.50 (2H, d), 6.00 (1H, s), 5.90 (2H, s), 4.70 (1H, dd), 4.50 (2H, d), 3.73 (6H, s), 3.50 (2H, s), 3.05 (1H, dd), 2.72 (3H, m), 2.10 (6H, s), 1.11 (3H, s), 1.10 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571。

製備 12: 2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]-N-(4-胺磺醯基-苄基)-乙醯胺

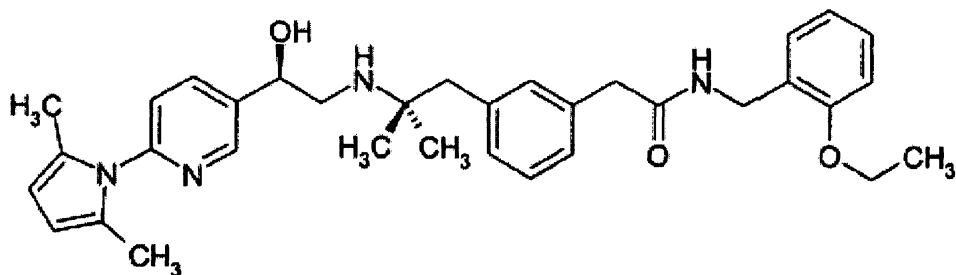


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.79 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.18 (2H, m), 7.13 (1H, d), 5.82 (2H, s), 4.81 (1H, 因溶劑而部分模糊), 4.42 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.91-2.88 (2H, m), 2.78-2.66 (2H, m), 2.04 (6H, s), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 590, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 588。

製備 13: 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺

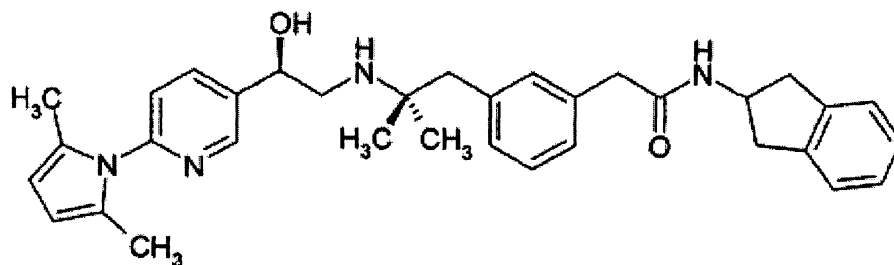


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.25-7.10 (5H, m), 6.91-6.80 (3H, m), 5.80 (2H, s), 4.92 (1H, 因溶劑而部分模糊), 4.38 (2H, s), 4.02 (2H, q), 3.55 (2H, s), 2.90-2.82 (2H, m), 2.78-2.65 (2H, m), 2.03 (6H, s), 1.03 (3H, t), 1.05 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 555。

製備 14 : 2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]-N-氮茚-2-基-乙醯胺

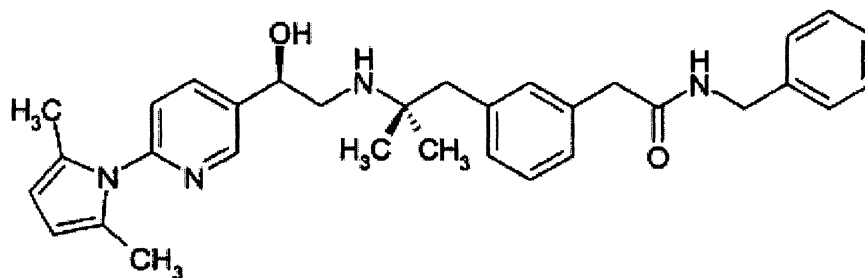


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.25-7.08 (5H, m), 5.81 (2H, s), 4.55 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.25 (1H, d), 3.20 (1H, d), 2.98-2.90 (7H, m), 2.00 (6H, s), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 537。

製備 15 : N-苄基-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺

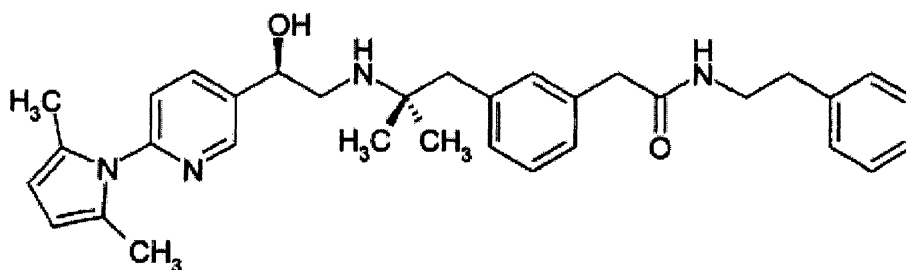


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.03-8.00 (1H, m), 7.31-7.10 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, m, 因溶劑而部分模糊), 4.35 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.77-2.66 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 511, $[M+Na]^+$ 533, $[M-H]^-$ 509。

製備 16: 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-苯乙基-乙醯胺

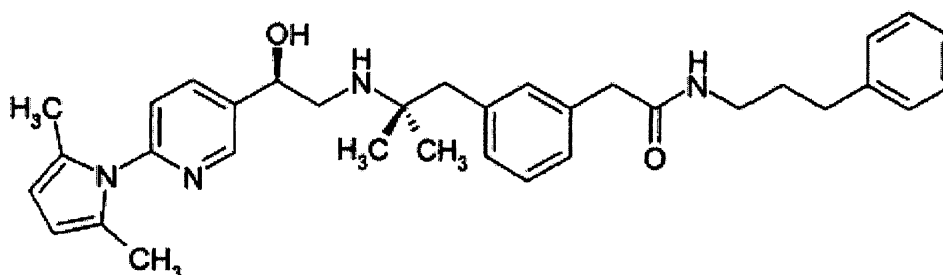


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.24-7.09 (9H, m), 5.82 (2H, s), 4.85 (1H, m, 因溶劑而部分模糊), 3.45 (2H, s), 3.41-3.38 (2H, m), 2.94-2.86 (2H, m), 2.78-2.66 (4H, m), 2.04 (6H, s), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 525, $[M+Na]^+$ 547, $[M-H]^-$ 523。

製備 17: 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺



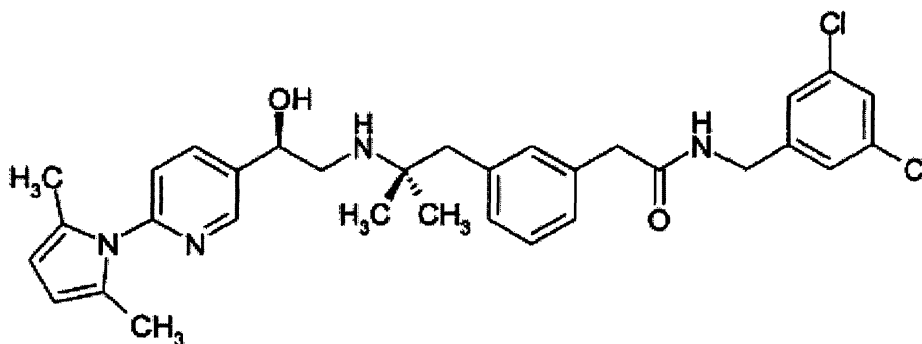
根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.02-8.00 (1H, m), 7.31-7.11 (10H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, 因溶劑而部分模糊), 3.49 (2H, s),

3.20-3.17 (2H, m), 2.94-2.85 (2H, m), 2.79-2.67 (2H, m), 2.59-2.55 (2H, m), 2.04 (6H, s), 1.8 H.74 (2H, m), 1.08 (3H, s), 1.05 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 539, $[M+Na]^+$ 561, $[M-H]^-$ 537。

製備 18: N-(3,5-二氯-苄基)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺

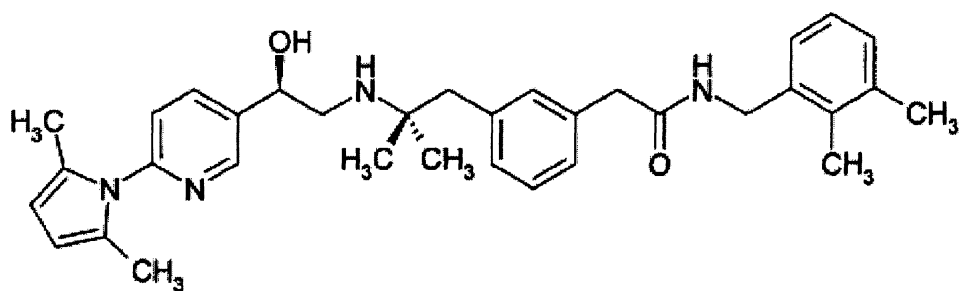


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.59 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.32-7.11 (8H, m), 5.82 (2H, s), 4.83 (1H, m, 因溶劑而部分模糊), 4.32 (2H, s), 3.56 (2H, s), 2.95-2.84 (2H, m), 2.79-2.67 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.07 (3H, s), 1.04 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 579 / 581, $[M+Na]^+$ 601 / 603, $[M-H]^-$ 577 / 579。

製備 19: N-(2,3-二甲基-苄基)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]-乙醯胺

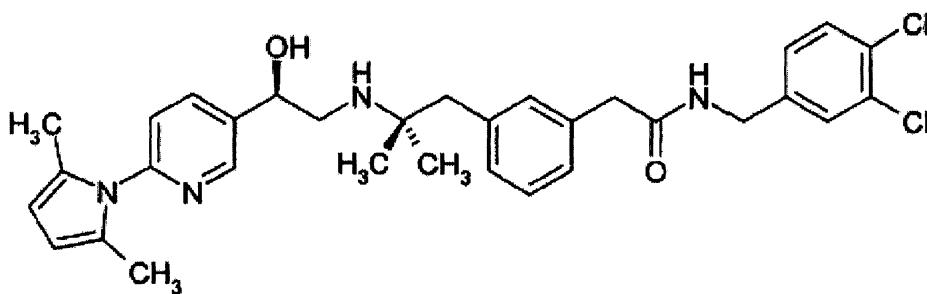


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.61 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.32-6.95 (8H, m), 5.83 (2H, s), 4.95-4.92 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.05-3.03 (2H, m), 2.86-2.76 (2H, dd), 2.24 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.04 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.13 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 561, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 537。

製備 20: N-(3,4-二氯-苄基)-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苄基]-乙醯胺

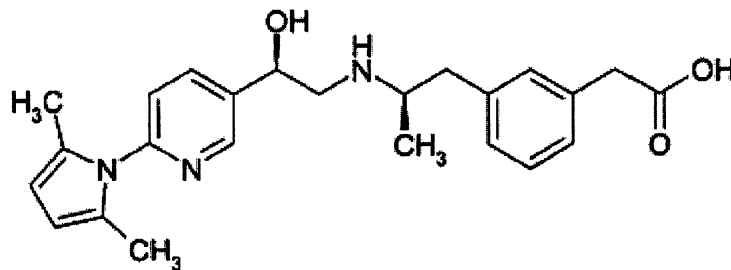


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及適當之胺進行製備，產生淡黃色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.46-7.11 (8H, m), 5.82 (2H, s), 4.82 (1H, m, 因溶劑而部分模糊), 4.32 (2H, s), 3.55(2H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.78-2.66 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.06 (3H, s), 1.03(3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 579 / 581, $[M+Na]^+$ 601 / 603, $[M-H]^-$ 577 / 579。

製備 21: [3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-乙酸

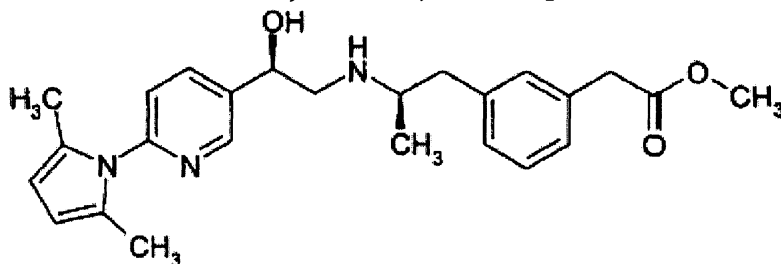


製備 22 之酯 (5.45 克, 12.93 毫莫耳) 於四氫呋喃 (80 毫升) 中之溶液以 1 N 氫氧化鋰 (26 毫升, 26 毫莫耳) 處理, 形成之混合物於室溫下放置 16 小時。添加 1 N 鹽酸 (26 毫升, 26 毫莫耳), 於真空中移除溶劑。殘留物以甲苯共沸乾燥, 之後藉快速管柱層析純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 880 氮 (90:10:1 變成 80:20:3 體積比) 溶離, 產生無色固狀標題化合物 (3.7 克)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.54 (1H, bs), 7.92-7.90 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.07-7.00 (3H, m), 5.77 (2H, s), 4.77-4.74 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.91-2.75 (4H, m), 2.43-2.38 (1H, m), 2.01 (6H, s), 0.92 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 408。

製備 22: [3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-丙基)-苯基]-乙酸甲酯



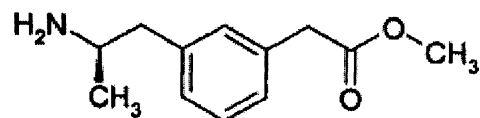
製備 27 之環氧化物 (5.43 克 66% b/w 粗製物, 3.58 克, 16.7

毫莫耳)及製備 23 之胺(4.15 克, 20.02 毫莫耳)於二甲基亞砜(50 毫升)中之溶液於 85°C 於氮下加熱 16 小時之時間。反應混合物冷卻至室溫, 直接置於強陽離子交換管柱上。該管柱以甲醇(300 毫升)溶離, 之後以在甲醇中之 2M 氨(100 毫升)溶離產物。於真空中移除溶劑, 殘留物以快速管柱層析純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 880 氨(100 變成 98:2:0.2 體積比)溶離, 產生淡橙色油狀之標題化合物(5.45 克)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.54 (1H, bs), 7.79 (1H, dd), 7.31-7.22 (2H, m), 7.15-7.10 (3H, m), 5.82 (2H, s), 4.91-4.81 (1H, m, 因溶劑而部分模糊), 3.67 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.04-2.96 (1H, m), 2.88 (2H, d), 2.81-2.74 (1H, m), 1.5 2.66-2.58 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.09 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 420。

製備 23: [3-((2R)-2-胺基-丙基)-苯基]-乙酸甲酯鹽酸鹽



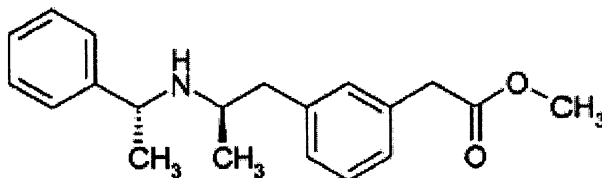
製備 24 之胺(7.69 克, 22 毫莫耳)及甲酸銨(6.94 克, 110 毫莫耳)之溶液於 20% 炭上氫氧化鈣(2.00 克)存在下加熱至 75°C。90 分鐘之後, 反應混合物冷卻至室溫, 經 arbocel® 過濾, 濾液於真空中濃縮。殘留物分配於二氯甲烷(100 毫升)與 880 氨(100 毫升)之間, 分離有機相。水相以二氯甲烷(100 毫升)萃取, 結合之有機萃取液經乾燥(硫酸鎂), 於真空中縮減體積產生無色油狀標題化合物(4.78 克)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.27-7.23 (1H, t), 7.13-7.09 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.12-3.05 (1H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 1.06 (3H, d)

ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 208, $[M+Na]^+$ 230。

製備 24: {3-[(2R)-2-((1R)-1-苯基-乙胺基)-丙基]-苯基}-乙酸甲酯

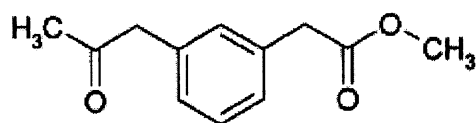


製備 25 之酮 (8.5 克, 41.2 毫莫耳)、(R)- α -甲基苄基胺 (4.8 毫升, 37.2 毫莫耳)、三乙醯氧硼氫化鈉 (11.6 克, 56 毫莫耳) 及乙酸 (2.2 毫升, 38 毫莫耳) 於二氯甲烷 (400 毫升) 中之溶液於室溫下攪拌 48 小時。反應混合物藉添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (200 毫升) 而中止反應, 攪拌至停止冒泡。分離有機相, 水相以二氯甲烷 (100 毫升) 萃取。將結合之有機萃取液加以乾燥 (硫酸鎂) 且於真空中縮減體積。藉快速管柱層析純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 880 氯 (99:1:0.1 變成 95:5:0.5 體積比) 溶離, 產生非鏡像異構物之 4:1 混合物 (主要為 R,R) 之淡黃色油 (8.71 克)。以過量 1 M 氯化氫之甲醇溶液處理, 之以連續結晶三次 (二異丙醚/甲醇) 產生無色結晶固狀之標題化合物 (5.68 克)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.52-7.48 (5H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 7.02-6.99 (2H, m), 4.59 (1H, q), 3.62 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.30-3.25 (1H, m), 3.26-3.15 (1H, m), 2.66-2.60 (1H, m), 1.68 (3H, d), 1.18, (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 312, $[M+Na]^+$ 334。

製備 25：[3{2-合氧基-丙基}-苯基]-乙酸甲酯

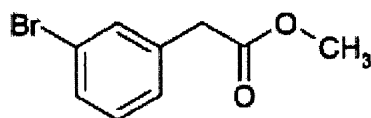


製備 26 之溴化物(15.0 克，65.0 毫莫耳)、甲醇三丁基錫(28.3 毫升，98 毫莫耳)、乙酸異丙酯(10.8 毫升，98.0 毫莫耳)、乙酸鈮(II)(750 毫克，3.30 毫莫耳)及三-鄰-甲苯膦(2.0 克，6.5 毫莫耳)之溶液於甲苯(75 毫升)中在 100°C 在氮下一起攪拌 5 小時。冷卻之後，反應以乙酸乙酯(150 毫升)及 4 M 氟化鉀水溶液(90 毫升)稀釋，並攪拌 15 分鐘。混合物經 arbocel® 過濾，分離有機相，於真空中縮減體積。殘留物藉快速管柱層析矽膠純化，以二乙醚:戊烷:二氯甲烷溶劑梯度(0:100:0 變成 25:75:0，隨之 0:0:100 體積比)溶離，產生淡黃色油狀之標題化合物(12.6 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.13-7.10 (2H, m), 3.69 (5H, s), 3.61 (2H, s), 2.15 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 224, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 229。

製備 26：(3-溴-苯基)-乙酸甲酯

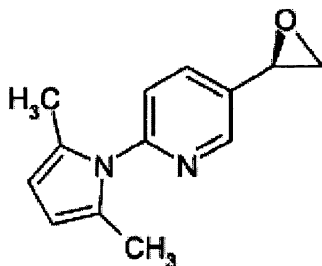


乙醯氯(0.7 毫升，9.3 毫莫耳)於 0°C 於氮下緩緩添加於(3-溴-苯基)-乙酸(20.0 克，93 毫莫耳)於甲醇(500 毫升)中之溶液中，反應以 5 小時之時間緩緩溫至室溫。於真空中移除溶劑，殘留物溶解於二氯甲烷中，乾燥(硫酸鈉)，於真空中濃縮產生無色油狀之標題化合物(20.6 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.45 (2H, m), 7.24-7.17 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.59 (2H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253。

製備 27: 2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5-[(2R)-環氧乙烷基]吡啶

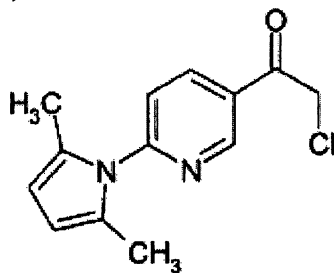


來自製備 28 之氯化物 (12.0 克, 48.1 毫莫耳) 於四氫呋喃 (20 毫升) 中之溶液於 -30°C 於氮下緩緩添加於 (-)-B-氯二異松莧基硼烷 (20.1 克, 62.5 毫莫耳) 於第三丁基-甲基醚 (15 毫升) 及四氫呋喃 (30 毫升) 中之溶液中。反應於 -30°C 下攪拌 6 小時, 之後添加過硼酸鈉四水合物 (7.4 克, 48.1 毫莫耳), 隨後添加第三丁基-甲基醚 (50 毫升)。反應於室溫下攪拌 18 小時, 以 2 M 氫氧化鈉水溶液 (190 毫升) 處理, 再攪拌 6 小時。分離有機相, 水相以其他第三丁基甲基醚 (50 毫升) 萃取。結合之有機萃取液以 1 M 氫氧化鈉水溶液 (50 毫升)、飽和氯化鈉水溶液 (50 毫升) 洗滌, 乾燥 (硫酸鈉), 並於真空中濃縮。殘留物於矽膠上快速管柱層析純化, 以戊烷:二氯甲烷 (80:2 變成 100:0 體積比), 產生粗製環氧化物 (65% b/w, 11.0 克), 不加純化而直接使用。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.58 (1H, bs), 7.68-7.66 (1H, dd), 7.22-7.20 (1H, d), 3.97-3.96 (1H, m), 3.26-3.24 (1H, m), 2.91-2.89 (1H, m), 2.12 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 215, $[M+Na]^+$, 237。

製備 28: 2-氯-1-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]乙酮

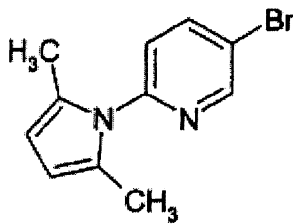


2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液(35毫升, 87.6毫莫耳)在 -78°C 於氮下使用10分鐘添加於來自製備 29 之溴化物(20.0克, 79.7毫莫耳)於第三丁基甲基醚(300毫升)中之溶液中。反應再攪拌10分鐘, 緩緩添加在第三丁基甲基醚(40毫升)中之2-氯-N-甲氧-N-甲基-乙醯胺(12.1克, 87.6毫莫耳)。反應於 -78°C 攪拌20分鐘, 之後添加1 M 鹽酸(200毫升)。混合物溫至室溫, 攪拌2小時, 分離有機相。水相以第三丁基甲基醚萃取, 結合之有機萃取液以水(100毫升)、飽和氯化鈉水溶液(100毫升)及1 M 氫氧化鈉(100毫升)洗滌。有機相經乾燥(硫酸鈉), 於真空中濃縮, 殘留油以快速管柱層析於矽膠上純化, 以戊烷:二氯甲烷:甲醇(75:25:0變成0:99:1體積比)分離。殘留物自戊烷:二氯甲烷再結晶, 產生標題化合物之黃色固體。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 9.11 (1H, s), 8.34-8.33 (1H, d), 7.32-7.30 (1H, d), 5.91 (2H, s), 4.66 (2H, s), 2.17 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M-H]^+$ 247。

製備 29: 5-溴-2-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶

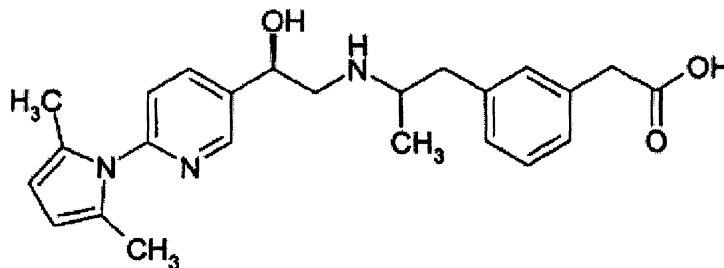


2,5-己二酮(46.2克, 0.41莫耳)添加於2-胺基-5-溴吡啶(50.0克, 0.29莫耳)之懸浮液中, 反應於汀-斯達克(Dean and Stark)條件下加熱回流24小時。添加對-甲苯磺酸(100毫克), 反應再回流18小時。移除8毫升水, 使得反應冷卻至室溫, 以水(100毫升)洗滌, 通經矽膠柱, 以甲苯溶離。溶離物於真空中濃縮, 殘留物溶解於戊烷:二氯甲烷(1:1體積比), 通經矽膠柱, 以戊烷:二氯甲烷(1:1體積比)溶離。溶離物於真空中濃縮產生紅色液體, 其於放置時固化。固體再結晶(異丙醇)產生標題化合物之淡黃色固體(54.4克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (1H, s), 7.93-7.92 (1H, d), 7.13-7.11 (1H, d), 5.91 (2H, s), 2.13 (6H, s) ppm。

LRMS (熱噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252。

製備30: [3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-丙基)-苯基]-乙酸



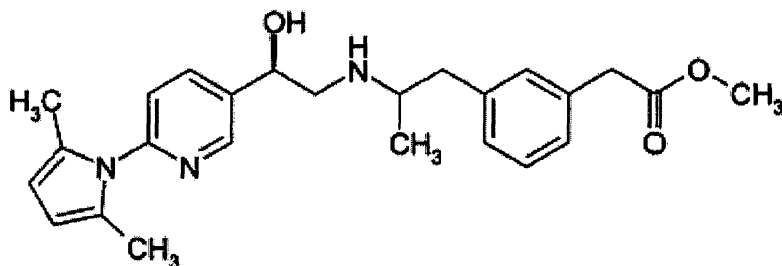
使用製備21之方法, 使用製備31之酯進行製備, 產生無色固狀標題化合物, 其不加純化直接使用。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.55 (1H, s), 7.93 (1H, t), 7.35 (1H, d),

7.18-7.15 (1H, m), 7.10-7.03(3H, m), 5.77 (2H, s), 4.87-4.80 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.01-2.89 (4H, m), 2.50-2.40 (1H, m, 部分被溶劑遮蔽), 2.01 (6H, s), 0.96 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 408。

製備 31: [3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-丙基)-苯基]-乙酸甲酯

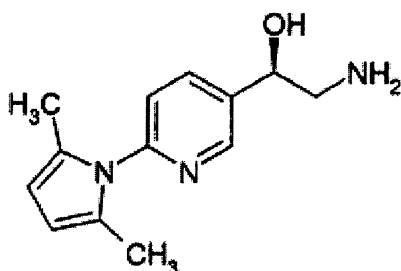


製備 32 之胺 (2.0 克, 8.65 毫莫耳)、製備 25 之酮 (2.14 克, 10.0 毫莫耳)、乙酸 (0.5 毫升, 8.65 毫莫耳) 及三乙醯氧硼氫化鈉 (2.75 克, 13.0 毫莫耳) 之溶液於二氯甲烷 (25 毫升) 中於氮下在室溫攪拌 18 小時。混合物以水 (25 毫升) 洗滌, 水相以其他二氯甲烷 (2×10 毫升) 萃取。結合之有機萃取液加以乾燥 (硫酸鎂), 於真空中縮減體積, 殘留物藉快速管柱層析於矽膠上純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 880 氮 (98:2:0 變成 95:5:0, 隨之 95:5:0.5 體積比) 溶離, 產生淡黃色油狀標題化合物 (非鏡像異構物之 1:1 混合物) (3.65 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.56 (1H, s), 7.87-7.84 (1H, m), 7.30-7.26 (1H, m, 部分被溶劑遮蔽), 7.20-7.09 (4H, m), 5.88 (2H, s), 4.97-4.87 (1H, m), 3.69 (3 H, s), 3.62 (2H, s), 3.18-3.03 (2H, m), 2.94-2.74 (3H, m), 2.10 (6H, s), 1.22 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 422。

製備 32：(1R)-2-胺基-1-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-乙醇

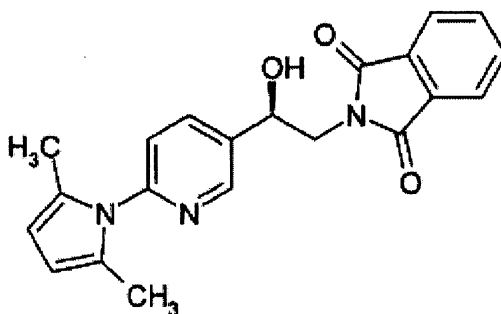


製備 33 之苯二醯亞胺(4.85 克，13.4 毫莫耳)於 8 M 甲基胺之乙醇溶液(50 毫升)中的溶液於氮氬圍下在室溫攪拌 18 小時。反應於減壓下濃縮，殘留物溶解於甲醇中。此溶液通經強陽離子交換樹脂匣，以甲醇及後續 2 N 氨之甲醇溶液溶離，以溶離出產物。該溶離物於真空中濃縮，殘留物藉快速管柱層析於矽膠上純化，以二氯甲烷:甲醇:880 氨(95:5:0 變成 90:10:1 體積比)溶離，產生淡黃色固狀標題化合物(1.6 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.21 (1H, d), 5.89 (2H, s), 4.69 (1H, t), 3.15-3.11 (1H, dd), 2.85-2.80 (1H, dd), 2.11 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 254。

製備 33：2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙基}異吲哚-1,3-二酮

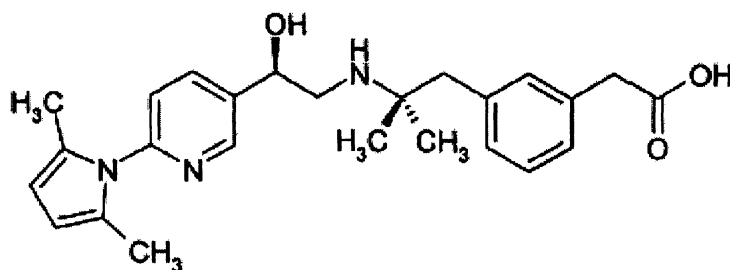


製備 27 之粗製環氧化物 (30.0 克之 65% b/w 環氧化物，19.50 克，91.0 毫莫耳)、苯二醯亞胺 (12.51 克，85.0 毫莫耳) 及苯二醯亞胺鉀 (2.78 克，15.0 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (200 毫升) 中之溶液於 90°C 在氮下加熱 6 小時。冷卻後，反應於室溫下攪拌 18 小時，於真空中濃縮，殘留物分配於二氯甲烷 (600 毫升) 與水 (400 毫升) 之間。分離有機相，水相以其他二氯甲烷 (200 毫升) 萃取。結合之有機萃取液加以乾燥 (硫酸鎂) 並於真空中濃縮。自乙酸乙酯 (300 毫升) 結晶產生淡黃色結晶固狀之標題化合物 (22.1 克)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 8.42 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.80 (4H, d), 7.30 (1H, d), 5.90 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.00 (1H, brs), 3.82 (1H, m), 3.75 (1H, m), 1.95 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362。

製備 34: [3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基-丙基)-苯基]乙酸



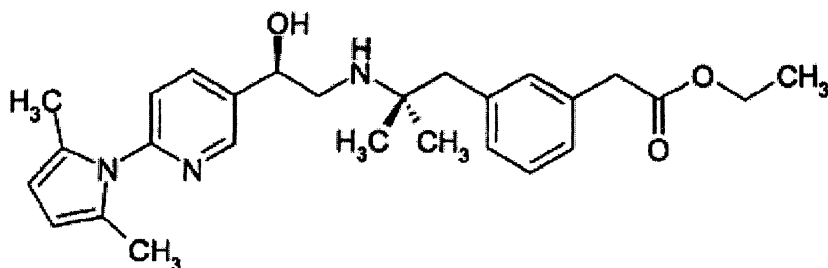
使用製備 21 所述方法，使用製備 35 之酯製備，產生無色固狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.66 (1H, s), 8.13-8.10 (1H, m), 7.39 (1H, d), 5 7.31-7.23 (3H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 5.83 (2H, s), 5.11-5.07 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.42-3.23 (2H, m), 3.04-2.97 (2H, m), 2.05 (6H, s), 1.37 (3H, s),

1.36 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 422, $[M+Na]^+$ 444, $[M-H]^-$ 420。

製備 35: [3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]乙酸乙酯

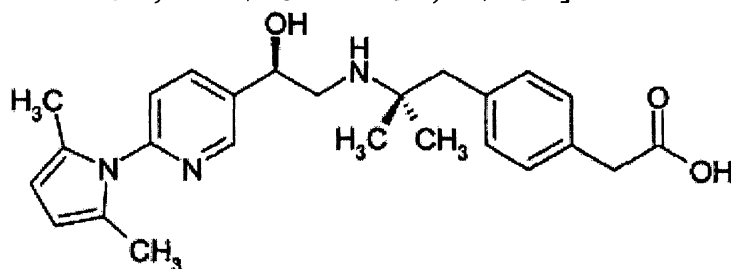


使用製備 22 所述方法，使用製備 27 之環氧化物及製備 45 之胺製備，產生淡黃色油狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.58 (1H, s), 8.04-8.01 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.17-7.11 (3H, m), 5.82 (2H, s), 4.13 (2H, q), 3.62 (2H, s), 2.95-2.85 (2H, m), 2.80-2.67 (2H, dd), 2.04 (6H, s), 1.22 (3H, t), 1.09 (3H, s), 1.06 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 450, $[M+Na]^+$ 472, $[M-H]^-$ 448。

製備 36: [4-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]乙酸



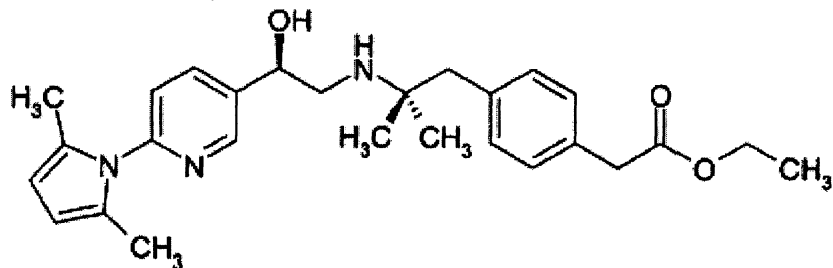
使用製備 21 所述方法，使用製備 37 之酯製備，產生淡黃色固狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.56 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.14-7.06 (4H, m), 5.77 (2H, s), 4.72 (1H, m), 3.46 (2H, s), 2.83-2.82 (2H, m),

2.60 (2H, s), 2.01 (6H, s), 0.95 (3H, s), 0.93 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 422, $[M-H]^-$ 420。

製備 37: [4-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基-丙基)-苯基]乙酸甲酯

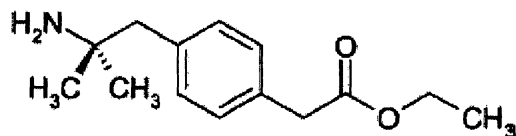


使用製備 22 所述方法，使用製備 27 之環氧化物及製備 38 之胺製備，產生淡黃色油狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.58 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.20 (3H, m), 7.15 (2H, m), 5.80 (2H, s), 4.70 (1H, m), 4.17 (2H, q), 3.59 (2H, s), 3.05 (1H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.10 (6H, s), 1.25 (3H, t), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 450, $[M+\text{Na}]^+$ 472, $[M-H]^-$ 448。

製備 38: [4-(2-胺基-2-甲基-丙基)苯基]-乙酸乙酯



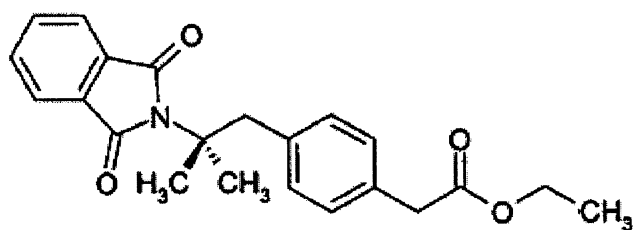
製備 39 之酯 (1.99 克，5.44 毫莫耳) 之溶液以甲基胺於乙醇中之溶液 (10 毫升 8 M 溶液，80 毫莫耳) 處理，形成之溶液於室溫下攪拌。3 小時後，於真空中移除溶劑，殘留物以甲醇濕磨，產生 N-[1,1-二甲基-2-(4-甲基胺甲酯基甲基-苯基)-乙基]-N'-甲基-苯二酯亞胺之無色固體。該固體以鹽酸 (100 毫升 6 N 溶液) 處理，加熱至 100°C 歷經 48 小時。於真空中移除溶劑，粗製胺基酸於室溫下以乙醇 (50 毫升) 與濃硫酸 (2

毫升)之混合物處理16小時。於真空中移除溶劑，殘留物分配於二氯甲烷(100毫升)與飽和碳酸鉀水溶液(100毫升)之間。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑，產生淡黃色油狀之標題化合物(760毫克，59%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.22 (2H, d), 7.15 (2H, d), 4.17 (2H, q), 3.60 (2H, s), 2.61 (2H, s), 1.25 (3H, t), 1.10 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236。

製備 39: {4-[2-(1,3-二合氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-2-甲基-丙基]-苯基}-乙酸乙酯

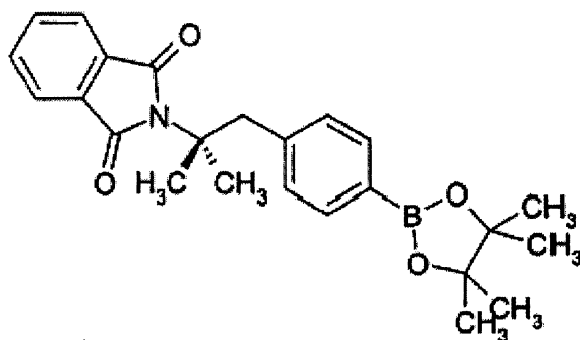


製備 40 之 酞酸酯 (3.32 克，8.19 毫莫耳) 於四氫呋喃 (35 毫升) 中之溶液以溴乙酸乙酯 (0.75 毫升，6.8 毫莫耳)、乙酸鈣 (II) (46 毫克，0.20 毫莫耳)、三-鄰-甲苯基磷 (187 毫克，0.61 毫莫耳) 及磷酸鉀 (7.24 克，34 毫莫耳) 處理，形成之懸浮液於室溫於氮氬圍下攪拌 16 小時。反應混合物以二氯甲烷 (150 毫升) 稀釋，以水 (100 毫升)、飽和氯化鈉水溶液 (100 毫升) 洗滌，乾燥 (硫酸鈉) 並於真空中縮減體積，產生澄色油狀標題化合物 (1.85 克，74%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.12 (2H, d), (7.06 (2H, d), 4.12 (2H, q), 3.54 (2H, s), 3.26 (2H, s), 1.75 (6H, s), 1.23 (3H, t) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 388。

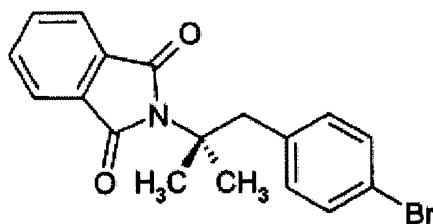
製備 40：2-{1,1-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼腓-2-基)-苯基]-乙基}-異吲哚-1,3-二酮



製備 41 之溴化物 (6.88 克，19 毫莫耳)、乙酸鉀 (5.65 克，57 毫莫耳)、雙(頻那醇根基)二硼 (5.85 克，23 毫莫耳) 及氯化 [1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵] 鈹 (II) (0.80 克，0.98 毫莫耳) 於二甲基亞砜 (100 毫升) 中之溶液於 80°C 於氮氛圍下加熱 16 小時。反應混合物冷卻至室溫，以水 (300 毫升) 稀釋並以乙酸乙酯 (3×100 毫升) 萃取。結合之有機萃取液以水 (100 毫升)、飽和氯化鈉水溶液 (100 毫升) 洗滌，乾燥 (硫酸鈉) 並於真空中縮減體積。於矽膠上藉快速管柱層析純化，以戊烷:二氯甲烷 (60:40 變成 0:100 體積比) 溶離，產生無色油狀之標題化合物 (5.58 克，72%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.60 (2H, d), 7.08 (2H, d), 3.27 (2H, s), 1.74 (6H, s), 1.30 (12H, s) ppm。

製備 41：2-[2-(4-溴-苯基)-1,1-二甲基-乙基]-異吲哚-1,3-二酮



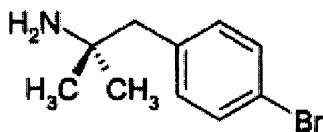
製備 42 之胺 (5.13 克，22 毫莫耳)、乙氧羰基苯二醯亞胺

(5.91克，27毫莫耳)及三乙胺(7.52毫升，54毫莫耳)於甲苯(80毫升)中之溶液於110°C在氮氬圍下加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，於真空中減少溶劑。殘留物分配於二氯甲烷(100毫升)與飽和碳酸氫鈉(100毫升)之間。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)並於真空中縮減體積。於矽膠上快速管柱層析純化，以戊烷:二氯甲烷(60:40變成0:100體積比)溶離，產生無色油狀標題化合物(5.14克，64%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (2H, m), 7.65 (2H, m), 7.25 (2H, d), 6.98 (2H, d), 3.20 (2H, s), 1.75 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 376。

製備 42: 2-(4-溴-苯基)-1,1-二甲基-乙胺

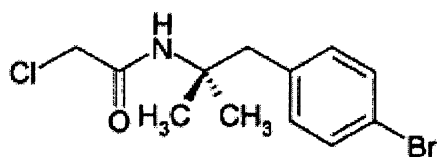


製備 43之鹽胺(19.0克，62毫莫耳)、硫脲(5.70克，75毫莫耳)及乙酸(30毫升)於乙醇(150毫升)中之溶液於氮氬圍下加熱至回流歷經16小時。反應混合物冷卻至室溫，使用乙醇(50毫升)過濾洗滌該固體沉澱物。濾液於真空中縮減體積，殘留物分配於二氯甲烷(500毫升)與1 M氫氧化鈉水溶液(300毫升)之間。分離有機相，水相以二氯甲烷(500毫升)萃取。結合之有機萃取液以飽和氯化鈉水溶液(200毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑，產生暗橙色油狀標題化合物(12.58克，88%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (2H, d), 7.05 (2H, d), 2.60 (2H, s), 1.08 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 228 / 230。

製備 43: N-[2-(4-溴-苯基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-乙醯胺

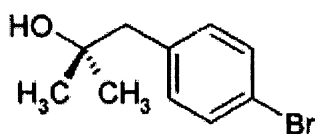


2-氯乙腈(8.8毫升, 140毫莫耳)添加於製備44之醇(16.0克, 70毫莫耳)於乙酸(33毫升)中之溶液中。形成之溶液冷卻至0℃, 以濃硫酸(33毫升)處理, 保持內溫<10℃。反應混合物緩緩溫至室溫。4日後, 將反應混合物倒於冰上, 以固體碳酸鈉鹼化。該溶液以乙酸乙酯(2×500毫升)萃取, 結合之有機萃取液經乾燥(硫酸鈉), 於真空中縮減體積, 產生無色固狀標題化合物(19.0克, 89%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (2H, d), 7.00 (2H, d), 6.18 (1H, s), 3.95 (2H, s), 3.02 (2H, s), 1.35 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 304 / 306。

製備 44: 1-(4-溴-苯基)-2-甲基-丙-2-醇

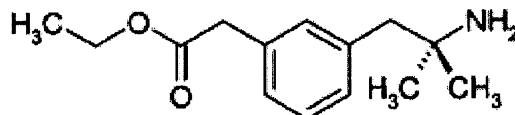


4-溴苯基丙酮(6.85克, 32毫莫耳)於二乙醚(100毫升)中之溶液冷卻至0℃, 以溴化甲基鎂(23.5毫升在二乙醚中之3 M 溶液, 70毫莫耳)。反應混合物緩緩溫至室溫。2小時後, 反應藉著添加飽和氯化銨水溶液(200毫升)而中止反應。分離有機相且以飽和氯化鈉(100毫升)洗滌, 乾燥(硫酸鈉)並於真空中濃縮。於矽膠上快速管柱層析純化, 以戊烷:二氯

甲烷(60:40變成0:100體積比)溶離，產生無色油狀之標題化合物(6.23克，84%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.42 (2H, d), 7.10 (2H, d), 2.70 (2H, s), 1.22 (6H, s) ppm。

製備 45：[3-(2-胺基-2-甲基-丙基)-苯基]-乙酸乙酯

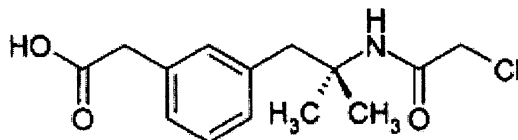


製備 46之醯胺(5.1克，18毫莫耳)、硫脲(1.6克，21毫莫耳)及乙酸(18毫升)於乙醇(80毫升)中之溶液於氮氬圍下加熱至回流歷經16小時。將反應混合物冷卻並過濾。濾液於真空中濃縮，殘留物溶解於乙醇(150毫升)中，飽和以氯化氫氣體，形成之溶液加熱至回流歷經16小時。於真空中減少溶劑，殘留物分配於乙酸乙酯(200毫升)與5%碳酸鈉水溶液(200毫升)之間。有機萃取液以飽和氯化鈉(100毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)並於真空中濃縮。殘留物藉強陽離子交換樹脂純化，以甲醇及後續2 N氫之甲醇溶液溶離，以溶離出產物。該溶離物於真空中濃縮，產生黃色油狀標題化合物(2.68克，63%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.29-7.04 (4H, m), 4.08 (2H, q), 3.64 (2H, s), 2.57 (2H, s), 1.18 (3H, t), 0.99 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 258。

製備 46：{3-[2-(2-氯-乙醯胺基)-2-甲基-丙基]-苯基}-乙酸

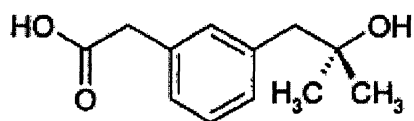


使用製備43之方法，使用製備47之醇作為起始物質進行製備，產生無色固狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.31-7.06 (4H, m), 6.19 (1H, bs), 3.95 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.02 (2H, s), 1.36 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 282 / 284。

製備47: [3-(2-羥基-2-甲基-丙基)苯基]-乙酸

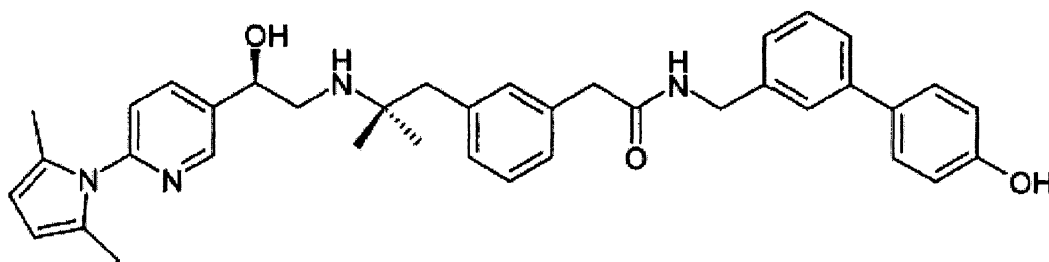


使用製備44之方法，使用(3-乙氧羰基甲基-苯基)-乙酸作為起始物質進行製備，產生淡黃色油狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.12 (4H, m), 3.63 (2H, s), 2.75 (2H, s), 1.22 (6H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209。

製備48: 2-[3-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基丙基]苯基]-N-(4'-羥基聯苯-3-基甲基)乙醯胺



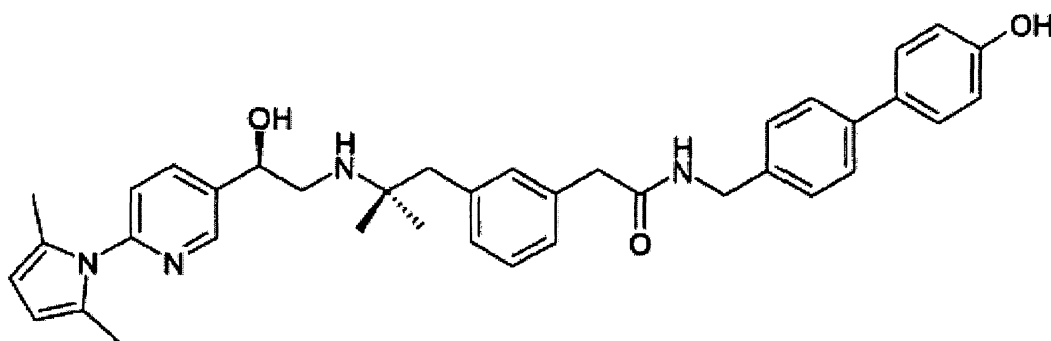
根據製備1所述方法，使用製備34之酸及製備73之胺進行製備，產生琥珀色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.54 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.35-7.38 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.24-7.25 (2H, m), 7.17-7.22 (3H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 6.78-6.80 (2H, m), 5.81 (2H, s), 4.78 (1H, dd), 4.40 (2H, s), 3.55 (2H, s),

2.802.90 (2H, m), 2.60 (2H, dd), 2.03 (6H, s), 1.03 (3H, s), 1.00 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧) : m/z $[M+H]^+$ 603, $[M+Na]^+$ 625。

製備 49 : 2-[3-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基丙基]苯基]-N-(4'-羥基聯苯-4-基甲基)乙醯胺

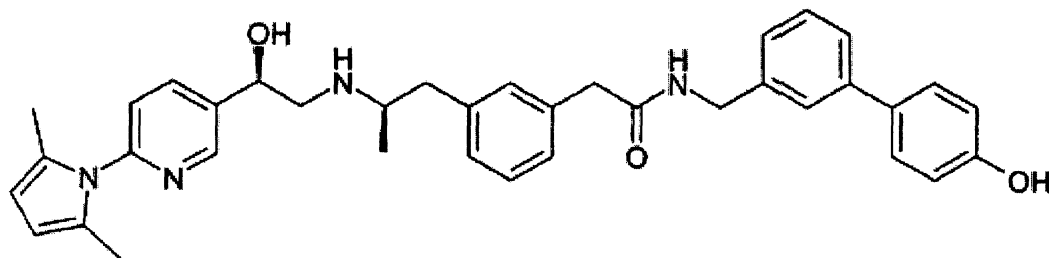


根據製備 1 所述方法，使用製備 34 之酸及製備 82 之胺進行製備，產生琥珀色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.56 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.39-7.47 (4H, m), 7.23-7.31 (4H, m), 7.18-7.19 (2H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 6.81-6.84 (2H, m), 5.82 (2H, s), 4.80 (1H, dd), 4.88 (2H, s), 3.65 (2H, s), 2.83-2.95 (2H, m), 2.66 (2H, dd), 2.03 (6H, s), 1.06 (3H, s), 1.03 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧) : m/z $[M+H]^+$ 603, $[M+Na]^+$ 625。

製備 50 : 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}丙基)苯基]-N-(4'-羥基聯苯-3-基甲基)乙醯胺



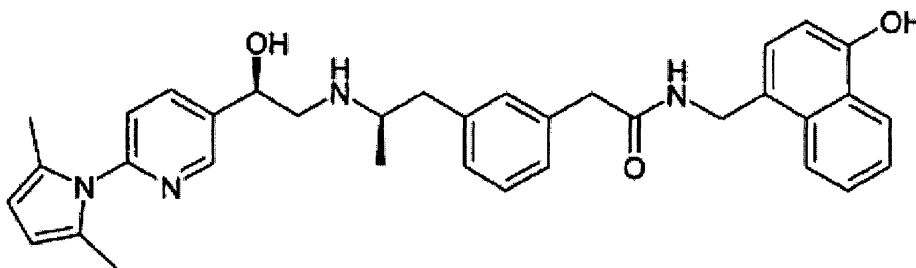
根據製備 1 所述方法，使用製備 21 之酸及製備 73 之胺進行

製備，產生琥珀色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.49 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.38-7.40 (1H, m), 7.31-7.35 (3H, m), 7.22-7.29 (3H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 7.06-7.13 (2H, m), 6.80-6.82 (2H, m), 5.81 (2H, s), 4.78 (1H, dd), 4.40 (2H, s), 3.55 (2H, s), 2.92 (1H, dd), 2.81-2.83 (2H, m), 2.70 (1H, dd), 2.52-2.57 (1H, m), 2.02 (6H, s), 1.02 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 611。

製備 51: 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}丙基)苯基]-N-(4-羥基萘-1-基甲基)乙醯胺

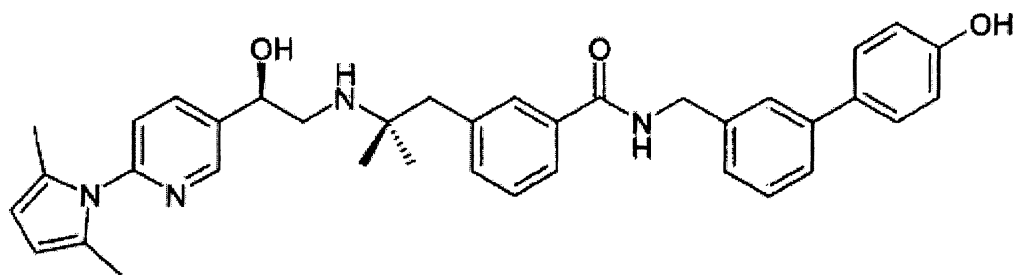


根據製備 1 所述方法，使用製備 21 之酸及製備 79 之胺進行製備，產生淡棕色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.47 (1H, d), 8.20-8.23 (1H, m), 7.91 (1H, dd), 7.84-7.86 (1H, m), 7.05-7.12 (2H, m), 6.71 (1H, d), 5.81 (2H, s), 4.79 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 2.68-2.91 (6H, m), 2.02 (6H, s), 1.01 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 563, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 585。

製備 52: 3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基}-2-甲基丙基)-N-(4'-羥基聯苯-3-基甲基)苯醯胺

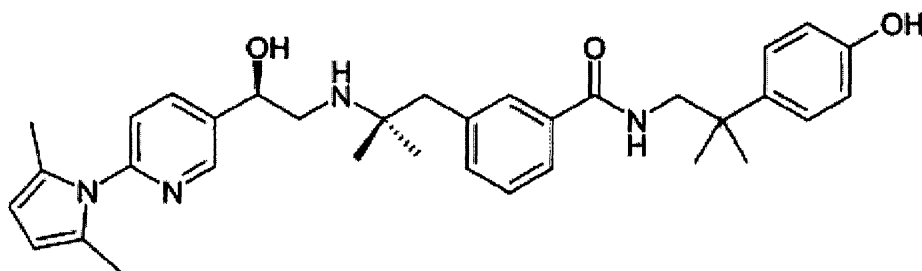


根據製備 1 所述方法，使用製備 60 之酸及製備 73 之胺進行製備，產生無色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.59 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 7.77-7.80 (2H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.40-7.45 (5H, m), 7.33 (1H, t), 7.24-7.28 (2H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 5.82 (2H, s), 4.95 (1H, t), 4.58 (2H, dd), 3.12 (2H, d), 2.89 (2H, dd), 15 2.02 (6H, s), 1.2 (3H, s), 1.19 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 611。

製備 53: 3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基-乙胺基)-2-甲基丙基)-N-[2-(4-羥基苯基)-2-甲基丙基]苯醯胺

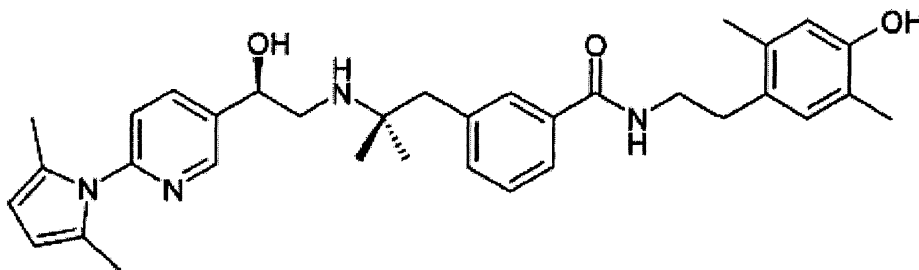


根據製備 1 所述方法，使用製備 60 之酸及製備 76 之胺進行製備，產生淡棕色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.65 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 7.57-7.61 (2H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 6.72-6.76 (2H, m), 5.83 (2H, s), 5.03 (1H, dd), 3.52 (2H, s), 3.22-3.28 (2H, m), 3.02 (2H, s), 2.05 (6H, s), 1.84 (6H, s), 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 577。

製備 54：3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]苯醯胺

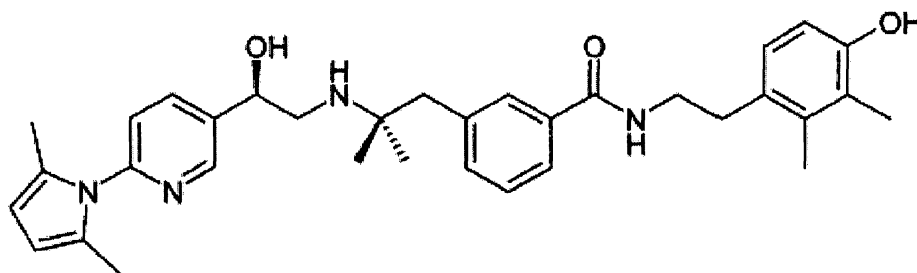


根據製備 1 所述方法，使用製備 60 之酸及製備 86 之胺進行製備，產生無色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.59 (1H, d), 8.62 (1H, dd), 7.65-7.68 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.32 (1H, d), 6.84 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.81 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.45 (2H, dt), 2.96 (1H, dd), 2.88-2.91 (2H, m), 2.73-2.81 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.06 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 577。

製備 55：3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基}-2-甲基丙基)-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]苯醯胺



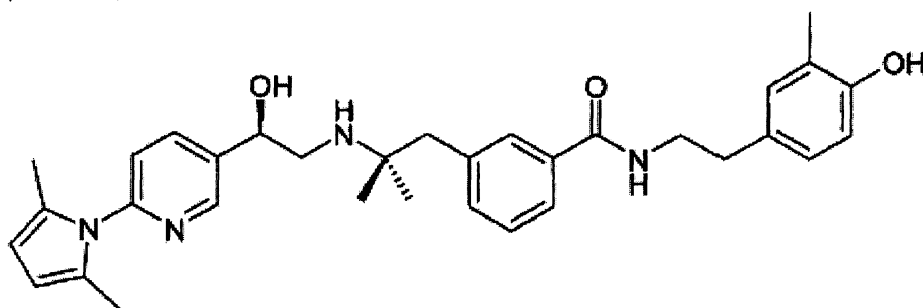
根據製備 1 所述方法，使用製備 60 之酸及製備 87 之胺進行製備，產生稻草色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.06 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.73 (1H, d), 2.83-2.92 (4H, m), 2.97-3.02 (1H, m),

3.46-3.49 (2H, m), 4.84 (1H, m, 因溶劑而部分模糊), 2.82 (2H, s), 6.53 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.38-7.41 (2H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 8.59 (1H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 555。

製備 56 : 3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基)-2-甲基丙基)-N-[2-(4-羥基-3-甲基苯基)乙基]苯醯胺

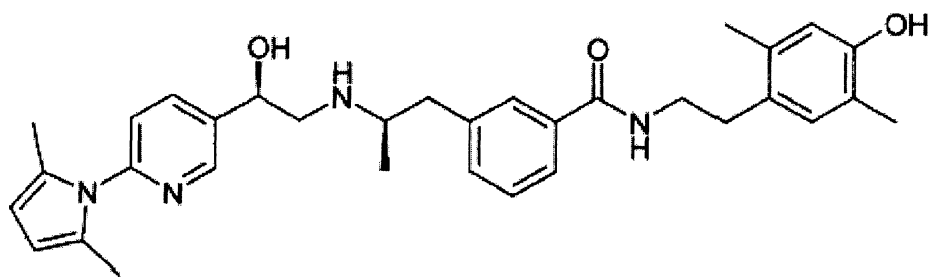


根據製備 1 所述方法，使用製備 60 之酸及製備 86 之胺進行製備，產生米黃色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.12 (9H, s), 2.62 (1H, d), 2.73-2.87 (4H, m), 2.95 (1H, d), 3.52-3.58 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.64 (1H, d), 5.89 (2H, s), 6.48 (1H, bs), 6.63 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.48 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.53 (1H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[M+H]^+$ 541, $[M-H]^-$ 539。

製備 57 : 3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基)丙基)-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]苯醯胺

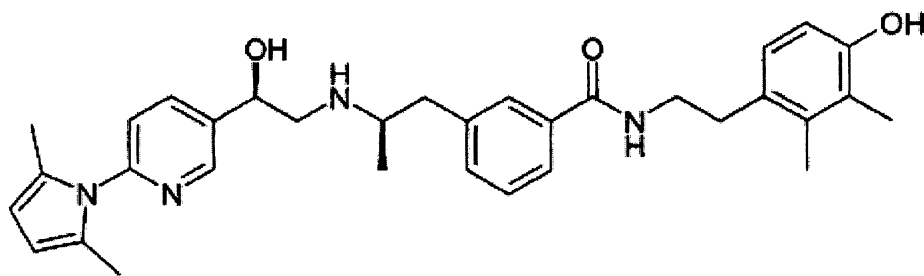


根據製備1所述方法，使用製備68之酸及製備86之胺進行製備，產生無色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.53 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.87-7.88 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.81 (2H, s), 4.84-4.85 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.02 (1H, dd), 2.86-2.92 (3H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 2.626-2.67 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.03 (6H, s), 1.08 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563。

製備58: 3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基)丙基)-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]苯醯胺



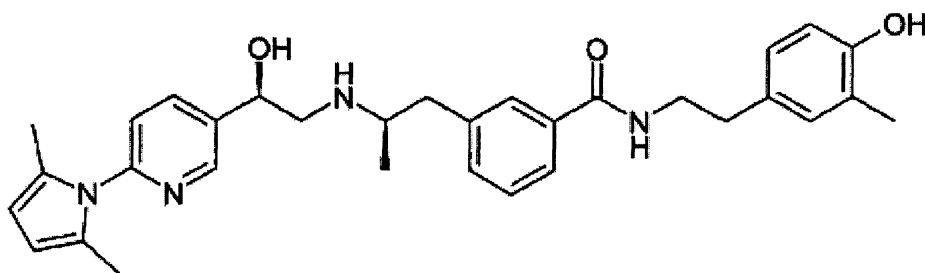
根據製備1所述方法，使用製備68之酸及製備87之胺進行製備，產生稻草色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.09 (3H, s), 1.10 (3H, s), 2.03 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.62 (1H, dd), 2.83-2.94 (5H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 4.85 (1H, m, 因溶劑而部分模糊), 5.81 (2H, s), 6.53 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.86-7.89 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 7.96 (1H,

dd), 8.52 (1H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[M+H]^+$ 541, $[M+Na]^+$ 563。

製備 59: 3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基}丙基)-N-[2-(4-羥基-3-甲基苯基)乙基]苯醯胺

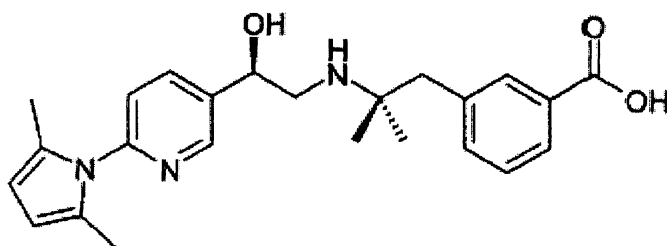


根據製備 1 所述方法，使用製備 68 之酸及製備 88 之胺進行製備，產生淡米黃色發泡物狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.12 (3H, d), 2.09 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.67-2.73 (3H, m), 2.79 (2H, t), 2.94-3.02 (2H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 4.59 (1H, dd), 5.88 (1H, s), 6.21 (1H, t), 6.67 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.28-7.36 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.80 (1H, dd), 7.48 (1H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 527, $[M-H]^-$ 525。

製備 60: 3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基}-2-甲基丙基)苯甲酸



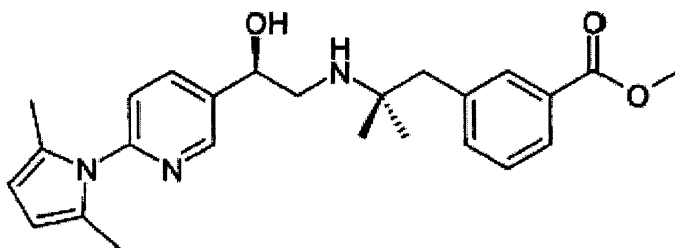
根據製備 21 所述方法，使用製備 61 進行製備，產生奶油

色粉末標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.67 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.87-7.92 (2H, m), 7.40-7.47 (3H, m), 5.83 (2H, s), 5.08 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 3.32 (1H, dd), 3.10 (2H, d), 2.06 (6H, s), 1.35 (6H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 406。

製備 61 : 3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基}-2-甲基丙基)苯甲酸甲酯

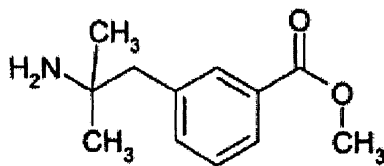


根據製備 22 所述方法，使用製備 62 之胺及製備 27 之環氧化物進行製備，產生棕色油狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.57 (1H, d), 7.86-7.93 (3H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.20 (1H, d), 5.89 (2H, s), 4.65 (1H, d), 3.91 (3H, s), 3.05 (1H, d), 2.76 (2H, d), 2.67 (1H, dd), 2.11 (6H, s), 1.11 (6H, s) ppm。

LRMS (APCI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422。

製備 62 : 3-(2-胺基-2-甲基丙基)苯甲酸甲酯

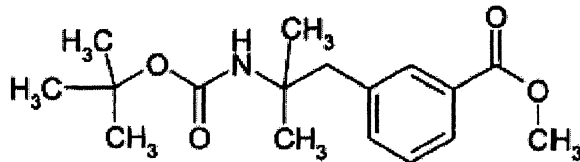


製備 63 (1.6 克，5.2 毫莫耳) 於二氯甲烷 (160 毫升) 中之溶液於 0°C 下以三氟乙酸 (13.6 毫升) 處理，以 2 小時溫至室溫。於真空中移除溶劑，產物以陽離子交換層析 (甲醇之後為 2 M 氨之甲醇溶液) 純化，產生琥珀油狀標題化合物 (1.06 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.90-7.88 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.36-7.35 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.71 (2H, s), 1.67 (2H, bs), 1.12 (6H, s)。

LRMS (電噴霧) m/z 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 63：3-(2-第三丁氧羰基胺基-2-甲基丙基)苯甲酸甲酯

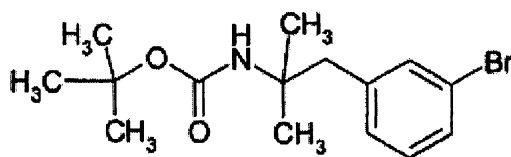


製備 64(7.0克，21毫莫耳)、[1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵]二氯化鈹(II)(1.74克，2.1毫莫耳)及三乙胺(5.94毫升，43毫莫耳)於甲醇(250毫升)中之溶液於100 psi一氧化碳下加熱至100℃歷經12小時。反應混合物經arboceel過濾，濾液於真空中濃縮，於矽膠上以快速管柱層析純化，以二氯甲烷:戊烷(50:50體積比)純化，產生黃色固狀標題化合物(3.76克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.92-7.90 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.35-7.34 (2H, m), 4.24 (1H, bs), 3.90 (3H, s), 3.05 (2H, s), 1.48 (9H, s), 1.26 (6H, s)。

LRMS (電噴霧) m/z 208 $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$

製備 64：[2-(3-溴苯基)-1,1'-二甲基乙基]胺基甲酸第三丁酯



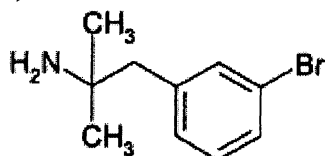
製備 65(5.0克，22毫莫耳)於二氯甲烷(50毫升)中以重碳酸二第三丁酯(5.26克，24毫莫耳)處理並攪拌20小時。反應混合物以水(50毫升)洗滌，結合之有機物經乾燥(硫酸鈉)且於真空中移除溶劑。粗製物質使用陽離子交換管純化(甲醇，後續2 M氬之甲醇溶液)，之後於矽膠上以快速管柱層

純化，以二氯甲烷溶離，產生標色油狀標題化合物(7.23克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.15-7.11 (1H, t), 7.05 (1H, d), 4.24 (1H, bs), 2.97 (2H, s), 1.50 (9H, s), 1.27 (6H, s)。

LRMS (電噴霧) m/z 350 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

製備 65：2-(3-溴苯基)-1,1-二甲基乙胺

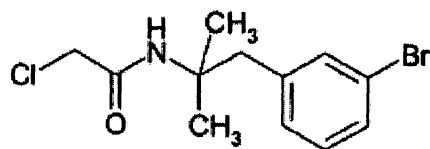


製備 66(32.0克，105毫莫耳)、硫脲(9.60克，126毫莫耳)及乙酸(50毫升)於乙醇(250毫升)中之溶液加熱至回流隔夜。該反應混合物冷卻至室溫並過濾，濾液於真空中濃縮，使用氫氧化鈉水溶液(1 M，450毫升)鹼化。產物以二氯甲烷(2×500毫升)萃取，結合之有機物以鹽水(50毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑，產生黑色油狀標題化合物(23克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.36-7.32 (2H, m), 7.16-7.08 (2H, m), 2.62 (2H, s), 1.84 (2H, bs), 1.12 (6H, s)。

LRMS (電噴霧) m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 66：N-[2-(3-溴苯基)-1,1-二甲基乙基]-2-氯乙醯胺



氯乙腈(6.63毫升，105毫莫耳)於室溫下添加於製備 67 (12.0克，52.0毫莫耳)於乙酸(25毫升)中之攪動溶液中。形成之溶液冷卻至 0°C ，在保持溫度 $<10^\circ\text{C}$ 下添加濃硫酸(25毫

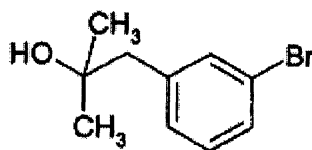
升)。形成之溶液攪拌1小時，之後倒於冰上，藉添加固體碳酸鉀來鹼化。產物以乙酸乙酯(2×500毫升)萃取，結合有機物，以水(50毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑，產生橙色固狀標題化合物(16.08克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.39-7.32 (1H, d), 7.26 (11H, s), 7.1-7.13 (1H, t), 7.08-7.03 (1H, d), 6.17 (1H, bs), 3.94 (2H, s), 3.02 (2H, s), 1.37 (6H, s)。

CHN for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$ calc. (found): C 47.32 (47.26), H 4.96 (4.87), N 4.60 (4.65)。

LRMS (電噴霧) m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

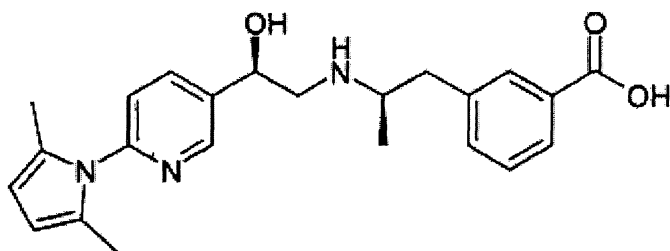
製備 67：1-(3-溴苯基)-2-甲基丙-2-醇)



溴化甲基鎂(3 M之二乙醚溶液，51.6毫升，155毫莫耳)於0℃下緩緩添加於1-(3-溴-苯基)丙-2-酮(15.0克，70毫莫耳)於無水二乙醚(200毫升)中之溶液中。形成之混合物保持3小時，之後冷卻至0℃，以飽和氯化銨水溶液緩緩中止反應。有機相以鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)。黃色油隨之於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷:戊烷:甲醇(90:5:5體積比)溶離，產生淡黃色油(13.26克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.40 (2H, m), 7.15 (2H, m), 2.74 (2H, s), 1.42 (1H, bs), 1.22 (6H, s)。

製備 68：3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基}丙基)苯甲酸

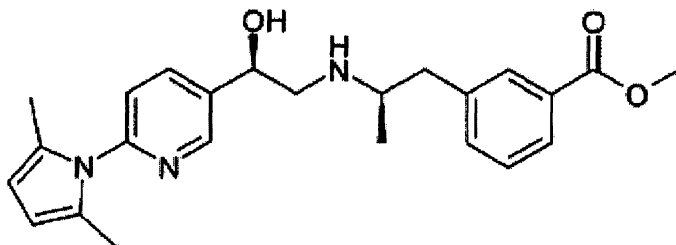


根據製備 21 所述方法使用製備 69 製備，產生橙色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.84 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.87-7.89 (2H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 5.82 (2H, s), 5.11 (1H, dd), 3.57-3.63 (1H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 2.81 (1H, dd), 2.05 (6H, s), 1.26 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 392。

製備 69: 3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-2-羥基乙胺基}丙基)苯甲酸甲酯

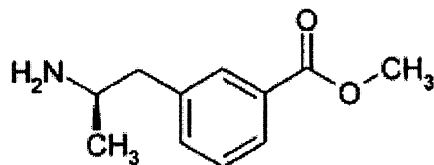


根據製備 22 所述方法使用製備 70 之胺及製備 27 之環氧化物製備，產生棕色固狀標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 8.53 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.84-7.87 (2H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.28 (1H, d), 5.81 (2H, s), 4.83-4.85 (1H, m), 3.88 (3H, s), 2.99 (1H, q), 2.86-2.91 (3H, m), 2.63 (1H, dd), 2.03 (6H, s), 1.07 (3H, d) ppm。

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408。

製備 70: {3-[(2R)-2-胺基丙基]苯基}乙酸乙酯

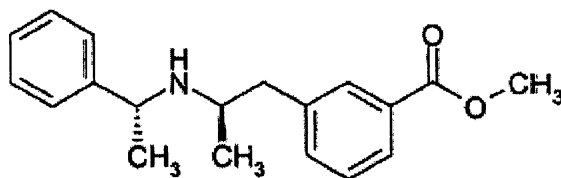


製備 71(13.65克，40.9毫莫耳)及甲酸銨(12.9克，204毫莫耳)於乙醇(200毫升)中之溶液於20%炭上氫氧化鈀($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 1.36克)存在下加熱回流。3小時後，反應混合物冷卻至室溫，經arboceel過濾，濾液於真空中濃縮。殘留物分配於二氯甲烷(200毫升)與880氯(100毫升)之間，分離有機相。水相以其他二氯甲烷(3×100毫升)萃取，結合之有機萃取液以鹽水(100毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，於真空中縮減體積，產生標題化合物(8.48克)之淡黃色油。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.90-7.87 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.26-3.17 (1H, m), 2.78-2.73 (1H, dd), 2.64-2.59 (1H, dd), 1.14-1.12 (3H, d) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194。

製備 71: [3-((2R)-2-{[(1R)-1-苯基-乙基]-胺基}-丙基)-苯基]-乙酸甲酯鹽酸鹽

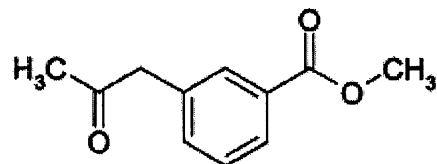


製備 72(45.3克，236毫莫耳)、(R)- α -甲基苄基胺(27.6毫升，214毫莫耳)、三乙醯氧硼氫化鈉(68.1克，321毫莫耳)及乙酸(14.7毫升，257毫莫耳)於二氯甲烷(1500毫升)中之溶液於室溫下攪拌18小時。反應混合物藉添加飽和碳酸氫鈉水溶液(600毫升)而中止反應，攪拌至停止發泡。分離有

機相，水相以其他二氯甲烷(2×100毫升)萃取。結合之有機萃取液以鹽水(100毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，經鈣礦石過濾，於真空中縮減體積。該油溶解於甲醇(200毫升)中，以1 M鹽酸之甲醇溶液(300毫升)處理，於真空中縮減體積，產生非鏡像異構物之4:1混合物(R,R為主)的蒼白色鹽酸鹽。連續兩次結晶(二異丙醚/甲醇)產生標題化合物(27.3克)之無色結晶固體。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 7.92-7.90 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.55-7.49 (5H, m), 7.45-7.42 (1H, dd), 7.35-7.33 (1H, d), 4.68-4.63 (1H, q), 3.90 (3H, s), 3.433.38 (1H, dd), 3.25-3.19 (1H, m), 2.71-2.65 (1H, dd), 1.71-1.69 (3H, d), 1.17-1.16, (3H, d) ppm。

製備 72: [3-(2-合氧基丙基)苯基]乙酸甲酯

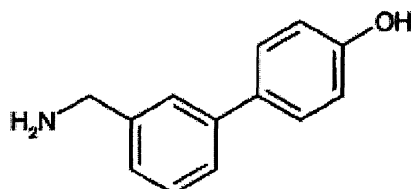


甲醇三丁錫(80.3毫升，279毫莫耳)、3-溴苯甲酸甲酯(53.5克，249毫莫耳)、乙酸異丙烯酯(39.4毫升，358毫莫耳)、乙酸鈮(II) (2.6克，11.6毫莫耳)及三-鄰-甲苯基膦(7.1克，23.2毫莫耳)在100℃於氮下一一起在甲苯(350毫升)中攪拌18小時。冷卻之後，該反應以4 M氟化鉀水溶液(560毫升)處理並攪拌2小時。形成之混合物以另外之甲苯(200毫升)稀釋，經鈣礦石過濾，以乙酸乙酯洗滌該濾墊。分離有機相，乾燥(硫酸鈉)並於真空中縮減體積。殘留物於矽膠上以快速管柱層析純化，以乙酸乙酯:戊烷溶離(10:90變成20:80體積比)溶離，產生標題化合物(45.3克)之橙色油。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.95-7.93 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.43-7.37 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.75 (2H, s), 2.18 (3H, s) ppm。

LRMS (電噴霧): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 215, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 191。

製備 73: 3'-(胺基甲基)聯苯-4-醇

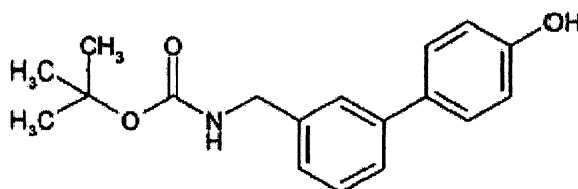


製備 74 之酚 (0.73 克, 2.43 毫莫耳) 以 4 M HCl 之二噁烷溶液 (6 毫升, 24.3 毫莫耳) 處理, 形成之溶液於室溫下攪拌 3 小時。於真空中移除溶劑, 產生標題化合物之無色固體。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 4.17 (s, 2H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 198 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 74: [(4'-羥基聯苯-3-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯

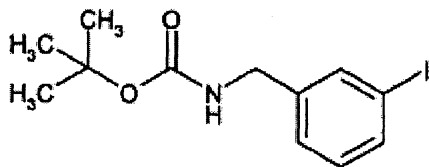


製備 75 之碘化物 (0.75 克, 2.25 毫莫耳)、4-羥基苯基酮酸 (0.62 克, 4.50 毫莫耳)、氯化 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵基鈹 (II) (0.11 克, 0.14 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (14 毫升) 中之溶液以 2 M 碳酸鈉水溶液 (4 毫升) 處理, 形成之混合物於 80°C 在氮氛圍下加熱 16 小時。於減壓下移除溶劑, 殘留物於矽膠上以管柱層析純化, 以乙酸乙酯: 戊烷 (1:3) 溶離, 產生標題化合物之淡粉色結晶固體 (0.73 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.45 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 4.87-4.94 (bs, 1H), 4.33-4.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 298 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 322 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

製備 75 : (3-碘苄基)胺基甲酸第三丁酯



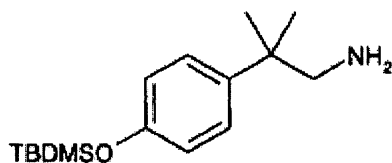
3-碘苄基胺鹽酸鹽(4.95克，18.4毫莫耳)於二氯甲烷(100毫升)中之懸浮液以三乙胺(3.1毫升，22毫莫耳)及重碳酸二第三丁酯(4.40克，20毫莫耳)處理，形成之溶液於室溫下於氮氛圍下攪拌1.5小時。反應混合物以2 M鹽酸(30毫升)、水(30毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑，產生標題化合物之無色固體(6.43克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.79-4.89 (bs, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 332 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

製備 76 : [2-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-2-甲基丙基]胺



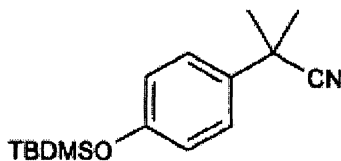
製備 77之腈(0.75克，2.7毫莫耳)於二乙醚(5毫升)中之溶液逐滴添加於氫化鋰鋁於二乙醚中之冷(0℃)溶液(2.98毫升1 M溶液)中。形成之溶液於0℃攪拌3小時，之後藉添加

水(0.1毫升)、2N氯化鈉水溶液(0.1毫升)及其他水(0.3毫升)而中止反應。形成之懸浮液加以過濾，濾液於真空中濃縮。於矽膠上管柱層析純化，以二氯甲烷：甲醇：0.880 氮(97:3:0.5 變成 93:7:0.5)溶離，產生標題化合物之無色油(0.52克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.00 (bs, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm。

MS (APCI) m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 77：2-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-2-甲基丙基腈



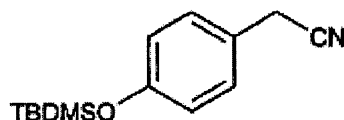
製備 78 之腈(5.62克，22.7毫莫耳)、甲基碘(3.11毫升，50毫莫耳)及 18-冠-6(1.5克，5.6毫莫耳)於無水四氫呋喃(300毫升)中之溶液於氮氛圍下冷卻至 -78°C 。使用 20 分鐘逐滴添加第三丁醇鉀(50毫升之 1 M 四氫呋喃溶液，50毫莫耳)，反應混合物緩緩溫至室溫。2 小時之後，反應再冷卻至 -78°C ，藉添加飽和氯化銨水溶液(200毫升)來中止反應，且溫至室溫。形成之溶液使用乙酸乙酯(300毫升 $\times$ 2)萃取，將結合之有機物乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑。於矽膠上管柱層析純化，以乙酸乙酯：戊烷(0:100 變成 10:90)溶離，產生標題化合物之無色油(4.75克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 1.68 (s, 6H), 0.97

(s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm。

MS (APCI) m/z 293 $[M+NH_4]^+$

製備 78：(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)乙腈

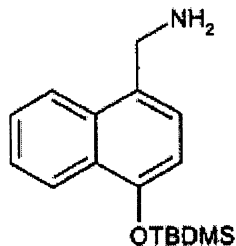


(4-羥基苯基)乙腈(6.01克，45.1毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(60毫升)中之溶液以咪唑(3.81克，58.6毫莫耳)、第三丁基二甲基甲矽烷基氯(7.49克，49.6毫莫耳)及N,N-二甲基胺基吡啶(20毫克)處理，形成之溶液於室溫下於氮溫度下攪拌16小時。反應混合物以水(200毫升)稀釋，以乙酸乙酯(200毫升×2)萃取。結合之有機萃取液以飽和氯化鈉水溶液(200毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑。於矽膠上管柱層析純化，以乙酸乙酯:戊烷(0:100變成10:90)溶離，產生標題化合物之淡黃色油(9.44克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm。

MS (APCI) m/z 265 $[M+NH_4]^+$

製備 79：[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1-萘基)甲基]胺

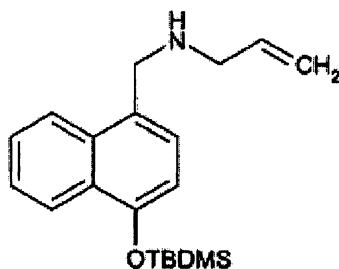


製備 80(250毫克，0.76毫莫耳)及二甲基巴比土酸(581毫克，3.72毫莫耳)於二氯甲烷(30毫升)中加熱回流15分鐘。

添加四(三苯膦)鈀(0) (88毫克, 76微莫耳), 形成之混合物加熱回流20小時。移除溶劑, 該物質溶解於乙酸乙酯(30毫升)中, 以氫氧化鈉(1 M, 3×30毫升)洗滌。水相以乙酸乙酯(30毫升)萃取。結合之有機物通經強陽離子交換樹脂管柱(甲醇至1 M氫之甲醇溶液), 產生棕色油(162毫克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.31 (bs, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.28 (s, 6H)。

製備 80: N-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1-萘基)甲基]丙-2-烯-1-胺



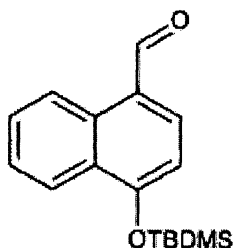
製備 81(1.00克, 3.5毫莫耳)、烯丙基胺(219毫克, 3.85毫莫耳)及乙酸(2滴)溶解於二氯甲烷(10毫升)中, 攪拌15分鐘。添加三乙醯氧硼氫化鈉(1.11克, 5.25毫莫耳), 形成之混合物攪拌4日。添加碳酸氫鈉(10毫升), 混合物再攪拌90分鐘。分離混合物, 水相再以二氯甲烷(10毫升)萃取, 結合之有機物以鹽水(20毫升)洗滌並乾燥(MgSO_4)。該物質藉層析純化(0至10%甲醇之二氯甲烷溶液+1%氫), 該物質進一步藉層析純化(0至25%乙酸乙酯之戊烷溶液), 產生暗黃色油(250毫克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H),

7.32 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 5.25 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.39 (d, 2H), 1.97 (bs, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.30 (s, 6H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 328 $[M+H]^+$, 655 $[2M+H]^+$

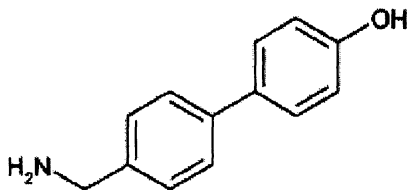
製備 81：4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1-萘甲醛



4-羥基萘-1-甲醛(2.00克，11.63毫莫耳)、第三丁基二甲基甲矽烷基氯(1.93克，12.80毫莫耳)、咪唑(983毫克，15.12毫莫耳)及N,N-二甲基氨基吡啶(4毫克)於N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)中於RT下攪拌20小時。移除溶劑，混合物懸浮於乙酸乙酯(20毫升)中，以水(20毫升)洗滌。水相以乙酸乙酯(20毫升)萃取，結合之有機物以鹽水(2×20毫升)洗滌並乾燥($MgSO_4$)。移除溶劑，留下產物之棕色油，其於放置時固化。

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 10.21 (s, 1H), 9.30 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.36 (s, 6H)。

製備 82：4'-(氨基甲基)-聯苯-4-酚鹽酸鹽

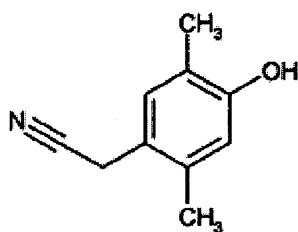


4'羥基聯苯-4-腈(10.0克，51.22毫莫耳)於四氫呋喃(500毫升)中之溶液以乙硼烷溶液(1 M之四氫呋喃溶液，102毫

升，102毫莫耳)處理，形成之溶液於氮下加熱至回流6小時。冷卻至RT後，混合物以鹽酸(6 N，200毫升)處理，加熱至回流30分鐘。移除溶劑且溶解於甲醇，之後添加於強陽離子交換管柱上(甲醇，後續1 M氫之甲醇溶液)，產生乳黃色固體。該固體溶於1 M鹽酸之甲醇溶液中，移除溶劑後，得到黃色固體(3.8克)。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.62 (d, 2H), 7.44-7.46 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 4.15 (s, 2H) ppm。

製備 83: (4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙腈

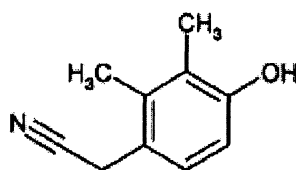


(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)乙腈(0.5克，2.9毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)中之溶液冷卻至 -80°C ，以三溴化硼於二氯甲烷中之溶液(14.3毫升1 M溶液，14.3毫莫耳)處理。反應混合物於 -80°C 下攪拌另外30分鐘，之後使用2小時之時間緩緩溫至室溫。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)中止反應，分離有機相。該有機相以飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，於真空中移除溶劑，產生淡棕色固體。於矽膠上管柱層析純化，以乙酸乙酯:戊烷(1:4變成1:2)溶離，產生標題化合物之無色固體(0.28克)。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.98 (s, 1H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 160 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製備 84：(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙腈

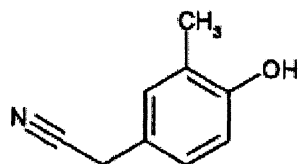


使用製備 83 之方法自 (4-甲氧基-2,3-二甲基苯基)乙腈製備，產生標題化合物之淡黃色固體。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.91 (bs, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.03 (d, 1H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 160 $[\text{M-H}]^-$

製備 85：(4-羥基-3-甲基苯基)乙腈

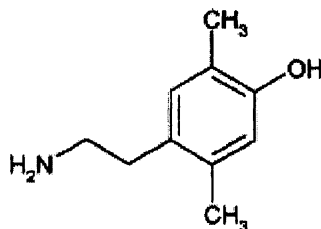


使用製備 83 之方法自 (4-甲氧基-3-甲基苯基)乙腈製備，產生標題化合物之淡黃色固體。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.98 (bs, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (s, 1H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 146 $[\text{M-H}]^-$

製備 86：4-(2-氨基乙基)-2,5-二甲基酚



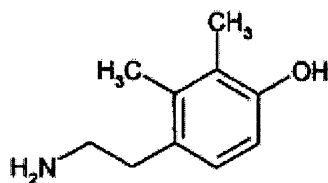
製備 83 之腈 (0.28 克，1.74 毫莫耳) 於乙醇 (15 毫升) 中之溶液於 60 psi 下以阮氏鎳 (Raney Nickel) (0.1 克，50% w/w) 氫化 16 小時。反應混合物經過濾，於真空中移除溶劑。殘留

物藉強陽離子交換樹脂純化，以甲醇及後續1 M氨之甲醇溶液溶離非鹼性雜質，產生標題化合物之無色油。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.81 (s, 1H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 87：4-(2-胺基乙基)-2,3-二甲基酚

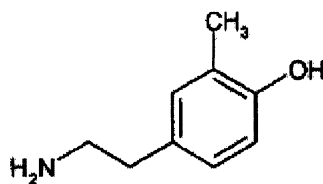


使用製備 86 之方法自製備 84 之腓製備，產生標題化合物之無色油。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.12 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.68-2.75 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (d, 1H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備 88：4-(2-胺基乙基)-2-甲基酚



使用製備 86 之方法自製備 85 之腓製備，產生標題化合物之無色油。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 2.15 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 5 2H), 6.66 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (s, 1H) ppm。

MS (電噴霧) m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$

式(1)化合物之體內活性

式(1)化合物作為強效 $\beta 2$ 促效劑以中介平滑肌鬆弛之能力可由 β -2腎上腺素能受體刺激對於天竺鼠氣管條之電場激發收縮的影響而決定。

天竺鼠氣管

以 CO_2 窒息將Dunkin-Hartley雄天竺鼠(475-525克)處死，自股動脈放血，單離氣管。自每隻動物得自四份製劑，於喉部下方開始解剖，取下2.5厘米長之導管。藉著切開與氣管肌相對之軟骨以打開該片氣管，之後切下3至4個軟骨環寬之橫切面。形成之條狀製劑懸浮於5毫升器官浴中，使用棉線綁著頂部及底部軟骨束。該條狀物於含有3 μM 消炎痛 (Indomethacin)(Sigma 17378)、10 μM Guanethidine (Sigma G8520)及10 μM Atenolol (Sigma A7655)之經修飾Krebs Ringer緩衝劑(Sigma K0507)中平衡、鬆綁20分鐘，於37 $^{\circ}\text{C}$ 加熱，提供95% O_2 /5% CO_2 氣體，之後施加起始張力1克。該等製劑另外平衡30至45分鐘，期間以15分鐘間隔再施加張力(至1克)兩次。經由連接於數據收集系統(Pfizer所特定設計)之標準等長換能器來記錄及偵測。在張力平衡之後，組織使用以下參數進行電場刺激(EFS)：在整個實驗過程中連續每2分鐘10 s訓練，0.1 ms脈衝寬度，10 Hz及恰為最大值電壓(25伏特)。導管中神經結後膽鹼能神經的EFS導致平滑肌之單相收縮，記錄抽搐高度。器官浴藉蠕動泵系統(泵流速7.5毫升/分鐘)於整個實驗中固定灌流前述Krebs Ringer緩衝劑，除添加本發明 β -2促效劑時之外，該泵隨之在累積投藥於浴中時停止，且在達到灌洗周期之最大反應

後再開始。

評估效價強度及功效的實驗方法

在以EFS平衡之後，停止蠕動泵，該等製劑以單劑300 nM異丙腎上腺素(Sigma 15627)"免疫激活"，以建立對收縮EFS反應之抑制的最大反應。異丙腎上腺素隨之以40分鐘時間洗脫。在免疫激活及洗脫復原之後，使用半log濃度增量藉累積、單次大丸添加於浴中而於所有組織上進行異丙腎上腺素之標準曲線(異丙腎上腺素曲線1)。所用濃度範圍為 10^{-9} 至 10^{-6} M。在異丙腎上腺素曲線終止時，在開始第二曲線(或為異丙腎上腺素(作為內部對照組)或本發明 β -2促效劑)前先再洗滌該等製劑40分鐘。 β -2促效劑反應係以EFS反應之抑制百分比表示。 β -2促效劑之數據藉著將抑制性表示成由曲線1中因異丙腎上腺素誘發之最大抑制性的百分比而正規化。本發明 β -2促效劑之 EC_{50} 值表示產生半最大效果所需之化合物濃度。本發明 β -2促效劑之數據隨之表示成由比例定義之針對於異丙腎上腺素的相對效價強度($EC_{50}\beta$ -2促效劑)/(EC_{50} 異丙腎上腺素)。

β -2中介之功能性活性的確認

試驗化合物之 β -2促效劑拮抗劑係使用前述方法確認，然而，在建構本發明 β -2促效劑之曲線之前，該等製劑預先使用300 nM ICI 118551(一選擇性 β_2 拮抗劑)培育(至少45分鐘)，導致試驗化合物劑量反應曲線向右位移之 β -2中介效果。

因此發現所測試之本發明式(1)化合物對於所包含之異丙腎上腺素顯示介於0.01及10.0之間的相對效價強度。

根據另一備擇實例，式(1)化合物之 $\beta 2$ 受體促效劑效價強度亦可藉著測量本發明化合物對 $\beta 2$ 受體產生半最大效果(EC_{50})所需之濃度而決定。

化合物製劑

化合物之 10 mM/100% DMSO(二甲基亞砜)儲液於 4% DMSO 中稀釋至所需之最高劑量。該最高劑量用以構成 10-點半 -log 稀釋曲線，皆使用 4% DMSO。使用異丙腎上腺素(Sigma, I-5627)作為每個實驗中之標準物，且使用於每片板上之對照井洞。數據以異丙腎上腺素反應%表示。

細胞培養

重組表現人類 $\beta 2$ 腎上腺素能受體之 CHO(中國倉鼠卵巢)細胞(得自 Kobilka 等人，PNAS 84:46-50, 1987 及 Bouvier 等人，Mol Pharmacol 33:133-139 1988 CHO $\beta 2$)於補充有 10% 牛胎兒血清(Sigma, F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04)、2mM 穀胺醯胺(Sigma, G7513)、500 微克/毫升遺傳素(geneticin)(Sigma, G7034)及 10 微克/毫升嘌呤黴素(Sigma, P8833)之 Dulbeccos MEM/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020)中培養。接種細胞，以產生試驗用之約 90% 融合。

檢定方法

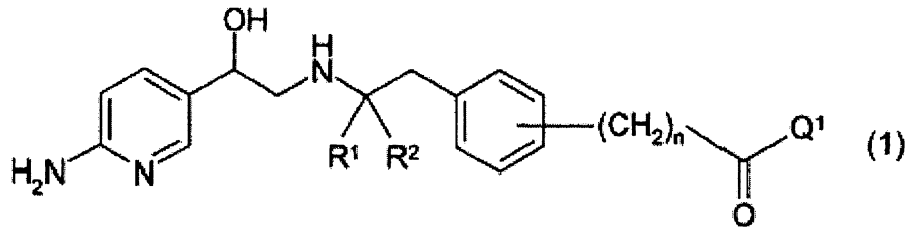
將 25 微升/井洞各劑量之化合物移入 cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B) 中，使用 1% DMSO 作為基礎對照組，而 100 nM 異丙腎上腺素作為最大對照組。此藉添加 25 微升/井洞 PBS 稀釋 1:2。細胞經胰蛋白酶(0.25% Sigma, T4049)處理，以 PBS (Gibco, 14040-174) 洗滌，再懸浮於刺激緩衝劑

(NEN, SMP004B)中，產生 1×10^6 細胞/毫升CHOhB2。化合物使用50微升/井洞細胞培育1小時。細胞隨後藉著添加100微升/井洞含有 $0.18 \mu\text{Ci}$ /毫升 ^{125}I -cAMP (NEN, NEX-13)之偵測緩衝劑(NEN, SMP004B)加以溶解，該等板片於室溫下再培育2小時。使用Topcount NXT (Packard)定量鍵結於Flashplate®之 ^{125}I -cAMP的量，正常計數效率1分鐘。劑量-反應數據係以異丙腎上腺素活性%表示，使用四參數S形擬合法來加以擬合。

實施例1至27之化合物顯示介於0.01 nM及4 nM之間的 $\beta 2$ cAMP EC_{50} 。

五、中文發明摘要：

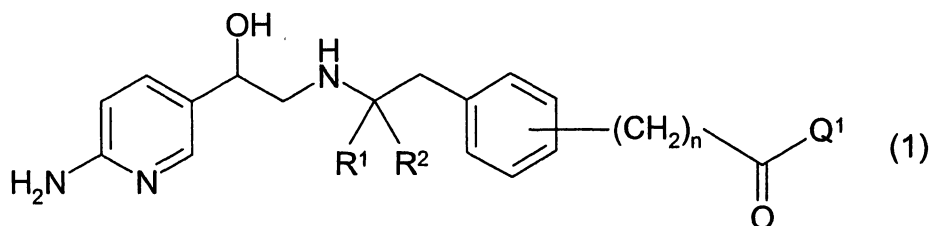
本發明有關式(1)之化合物



及該等衍生物之製備方法、用於其製備之中間體、含有該等衍生物之組合物及該等衍生物之用途。本發明化合物可用於許多疾病、障礙及病症，尤其是發炎、過敏性及呼吸性疾病、障礙及病症。

六、英文發明摘要：

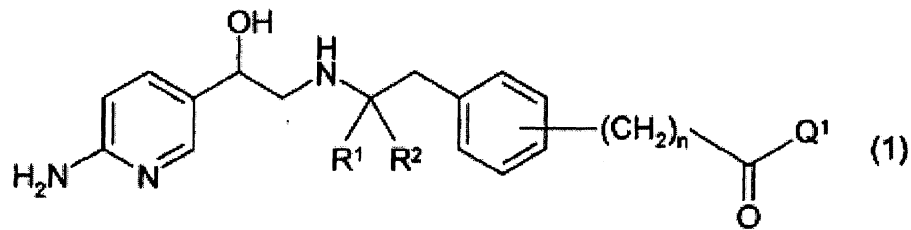
The invention relates to compounds of formula (1)



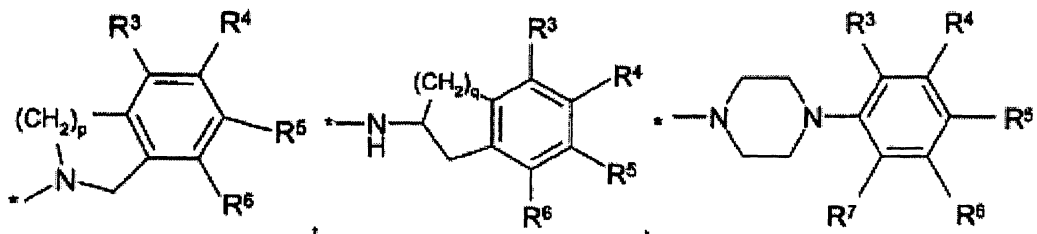
and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. The compounds according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and conditions, in particular inflammatory, allergic and respiratory diseases, disorders and conditions.

十、申請專利範圍：

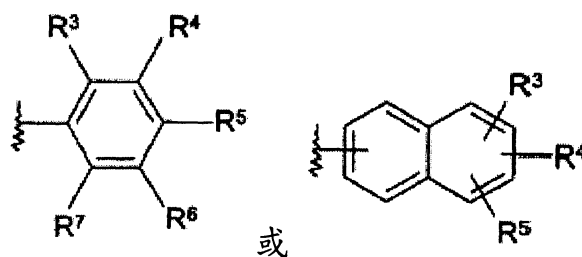
1. 一種下式之化合物：



其中該 $(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{Q}^1$ 基團係位於間位或對位， R^1 及 R^2 個別選自 H 及 C_1-C_4 烷基， n 係為 0、1 或 2，且 Q^1 係為選自下列者之基團：



及基團 $^*\text{-NR-Q}^2\text{-A}$ ，其中 p 係為 1、2 或 3， q 係為 1 或 2， Q^2 係為直接鍵結或視情況經 OH 取代之 C_1-C_4 伸烷基， R 係為 H、 C_1-C_4 烷基或視情況經 OH 所取代之苯基，且 A 係為 C_3-C_7 環烷基，該環烷基係視情況藉一或多個碳原子橋連；四氫吡喃基；哌啶基；四氫噻喃基；吡啶基或選自下列基團：

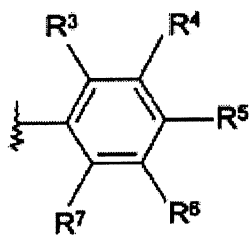


其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係相同或相異，且個別選自 H、 C_1-C_4 烷基、 OR^9 、 SR^9 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^9$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 CONR^8R^9 、 NR^8R^9 、 NHCOR^8 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷

基及視情況經羥基或羥基(C_1-C_4)烷基所取代之苯基；

其中m係為選自0、1及2之整數，且 R^8 及 R^9 係相同或相異，且個別選自H或 C_1-C_4 烷基，而*係表示連接於羰基之點；或其適當之醫藥上可接受之鹽及/或異構物、互變異構體、溶劑合物或同位素變化體。

2. 如請求項1之化合物，其中n為1或2，且 Q^1 係為*-NH- Q^2 -A，其中 Q^2 係為 C_1-C_4 伸烷基，且A係為下式基團



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如請求項1之定義。

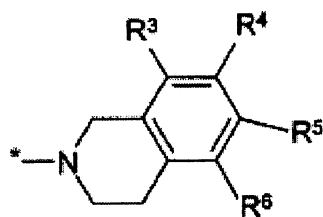
3. 如請求項2之化合物，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係相同或相異，且係選自H、 C_1-C_4 烷基、 OR^9 、Cl、F、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOR^9$ 、 $SO_2NR^8R^9$ ，其限制條件為 R^3 至 R^7 中至少2個等於H，

其中 R^8 及 R^9 係相同或相異，且係選自H或 C_1-C_4 烷基。

4. 如請求項3之化合物，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係相同或相異，且係選自H、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、Cl、F、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 ，其限制條件為 R^3 至 R^7 中至少2個等於H。

5. 如請求項4之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係相同或相異，且係選自H、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、Cl、F、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 ，其限制條件為 R^3 至 R^7 中至少3個等於H。

6. 如請求項1之化合物，其中 Q^1 係為基團 $^*-NH-Q^2-A$ ，其中 Q^2 係為 C_1-C_4 伸烷基，且A係為吡啶-2-基。
7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 Q^2 係選自 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 及 $-CH(CH_3)-$ 。
8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 Q^2 係為 $-CH_2-$ 。
9. 如請求項1之化合物，其中n係為1或2，且 Q^1 係為



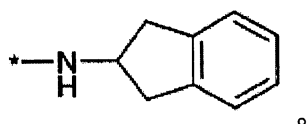
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係相同或相異且係選自H、 C_1-C_4 烷基、 OR^9 、 SR^9 、鹵基、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOR^9$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $CONR^8R^9$ 、 NR^8R^9 、 $NHCOR^8$ ，其限制條件為 R^3 至 R^6 中至少2個等於H，

其中 R^8 及 R^9 係相同或相異，且係選自H或 C_1-C_4 烷基。

10. 如請求項9之化合物，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係相同或相異且係選自H及 OR^9 ，其限制條件為 R^3 至 R^6 中至少2個等於H，

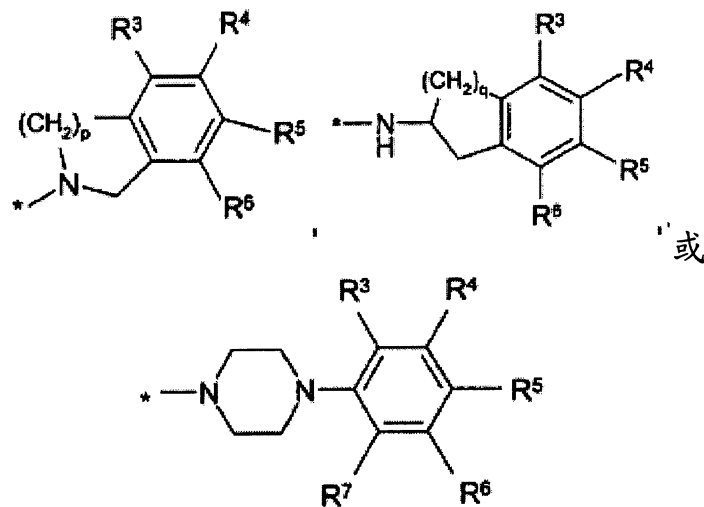
其中 R^9 係選自H或 C_1-C_4 烷基。

11. 如請求項1之化合物，其中 Q^1 係為



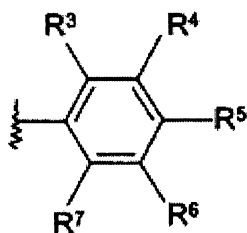
12. 如請求項1至6及9至11中任一項之化合物，其中n係為1。
13. 如請求項1至6及9至11中任一項之化合物，其中 R^1 係為H，且 R^2 係為 CH_3 ，或 R^1 及 R^2 係為 CH_3 。

14. 如請求項1之化合物，其中n係為0或1，且 Q^1 係為下式基團：



其中p係為2或3，q係為2，且 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係相同或相異且係選自H及OH，其限制條件為 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中至少一個等於OH。

15. 如請求項1之化合物，其中n係為0或1， R^1 係為H或 C_1 - C_4 烷基， R^2 係為 C_1 - C_4 烷基，且 Q^1 係為基團*-NR- Q^2 -A，其中A具下式：

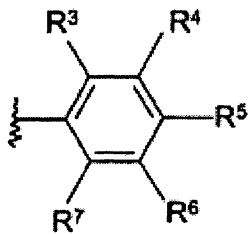


其中R、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如請求項1所定義。

16. 如請求項15之化合物，其中 R^1 係為H且 R^2 係為 CH_3 或 R^1 及 R^2 兩者皆為 CH_3 。
17. 如請求項15之化合物，其中R係選自H、 CH_3 、 CH_2CH_3 及經OH取代之苯基。
18. 如請求項15之化合物，其中 Q^2 係為直接鍵結或選自

-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₄-、-CH₂-C(CH₃)₂-及-CH₂-CH(OH)-。

19. 如請求項15至18中任一項之化合物，其中A係為下式基團：



- 其中R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷係相同或相異且係選自H、C₁-C₄烷基、OR⁹、Cl、F、CF₃、COOR⁹、SO₂(C₁-C₄)烷基及經OH或羥基(C₁-C₄)烷基所取代之苯基，其限制條件為R³至R⁷中至少2個等於H，且R⁸及R⁹係相同或相異，且係選自H或C₁-C₄烷基。
20. 如請求項19之化合物，其中R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷係相同或相異且係選自H、CH₃、C(CH₃)₃、OH、OCH₃、OCH₂CH₃、Cl、F、CF₃、COOCH₃、SO₂-CH₂CH₃及經OH或-CH₂-OH所取代之苯基，其限制條件為R³至R⁷中至少2個等於H。
21. 如請求項1至6、9至11及15至18中任一項之化合物的(R,R)-立體異構物。
22. 如請求項1至6、9至11及15至18中任一項之化合物，其中該(CH₂)_n-C(=O)Q¹基團係位於間位。
23. 如請求項1之化合物，其係選自由下列化合物所組成之群：
- 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-苄基-乙醯胺，
- 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺

基]-丙基}-苯基)-N-(2-甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-苯乙基-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3,4-二甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-二氫茛-2-基-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(3,4-二氯-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(4-羥基-3-甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(4-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(3-甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(4-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(2,6-二甲氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(4-胺基磺醯基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯基)-N-(2-乙氧-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲

基-丙基}-苯基)-N-二氫茛-2-基-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲
基-丙基}-苯基)-N-苄基-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲
基-丙基}-苯基)-N-苯乙基-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲
基-丙基}-苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲
基-丙基}-苯基)-N-(3,5-二氯-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲
基-丙基}-苯基)-N-(3,4-二甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-2-甲
基-丙基}-苯基)-N-(3,4-二氯-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙
基}-苯基)-N-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙
基}-苯基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙
基}-苯基)-N-(3-氟-4-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙
基}-苯基)-N-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-乙醯胺，

-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙
基}-苯基)-N-(4-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-胺基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙

基}-苯基)-N-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基-乙胺基]-丙基}-苯基)-N-(5-氟-2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}苯基)-N-(4'-羥基聯苯-3-基-甲基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}苯基)-N-(4'-羥基聯苯-4-基-甲基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}苯基)-N-(4'-羥基聯苯-3-基-甲基)-乙醯胺，

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}苯基)-N-(4'-羥基萘-1-基-甲基)-乙醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-(4'-羥基聯苯-3-基-甲基)-苯醯胺，

3-{(2R)-2-[2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基-丙基}-N-[2-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙基]-苯醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{2-[(2R)-2-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]-2-甲基丙基}-N-[2-(4-羥基-2-甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙基}-N-[2-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙胺基]丙

基}-N-[2-(4-羥基-2,3-二甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

3-[(2R)-2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙氨基]丙基]-N-[2-(4-羥基-2-甲基苯基)乙基]-苯醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-氯-4-羥基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-[5-(乙磺基)-2-羥基苯基]-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(5-氯-2-羥基-苄基)-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-1,1'-聯苯-3-基)-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-羥基-2-(3-羥基苯基)乙基]-N-甲基-乙醯胺，

2-[3-(2-[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]氨基)-2-甲基-丙基)苯基]-N-乙基-N-(3-羥基-苯基)-乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(3-乙氧基-4-羥基-苯基)乙基]-乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-{[4'-(羥基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2,4-二氯-6-羥基苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(3-氟-4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[3-羥基-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]乙醯胺，

基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙
 醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)-N-乙基乙
 醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-3,5-二甲基苄基)乙醯
 胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(2-羥基-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-苄基-N-(4-羥基苯基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(4-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(2-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(3-羥基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-[2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙基]

乙醯胺，

4({[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]乙醯基}胺基)-3-羥基苯甲酸甲酯，
2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(5-第三丁基-2-羥基-苯基)乙醯胺，

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-甲基-丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲基-苯基)乙醯胺，
2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(4-羥基苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-羥基苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羥基苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-羥基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(5-第三丁基-2-羥基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羥基-4-甲基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羟基-4-甲氧-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(4-羟基-3-甲氧-苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[5-(乙基磺醯基)-2-羟基苯基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-羟基-5-甲基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(3-羟基-2-甲基-苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(5-氯-2-羟基苄基)-乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-羟基-2-(3-羟基苯基)乙基]-N-甲基-乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-乙氧基-4-羟基-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[2-(3-羟基-4-甲氧-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-乙基-N-[2-(4-羟基-苯基)乙基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-氯-4-羟基-苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(5-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(4-羥基苯基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[4-(4-羥基苯基)丁基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-{[4'-(羥基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2,4-二氯-6-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(3-氯-4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-(2-氯-5-羥基苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺基}丙基)苯基]-N-[(2'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺

基}丙基)苯基]-N-[3-羥基-5-(三氟-甲基)苄基]-N-甲基乙
醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺
基}丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基苄基)-N-乙基乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺
基}丙基)苯基]-N-(3-氯-5-羥基-苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺
基}丙基)苯基]-N-(4-羥基-3,5-二甲基-苄基)乙醯胺，

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]胺
基}丙基)苯基]-N-(3,5-二氯-2-羥基-苄基)乙醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(4-羥基苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(2-羥基苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-[2-(3-羥基苯基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-[2-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(3-羥基-4-甲基-苯基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-[2-(4-羥基-3,5-二甲氧基苯基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(3-羥基-4-甲氧苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(3-羥基苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(4-羥基-3-甲氧苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-[5-(乙磺醯基)-2-羥基苄基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(3-羥基-2-甲基-苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(5-氯-2-羥基-苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(4-羥基-1,1'-聯苯-3-基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-[2-羥基-2-(3-羥基苄基)乙基]-N-甲基苯醯
胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(2-羥基苄基)-N-甲基苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-(3,5-二氯-2-羥基苄基)苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
甲基-丙基)-N-[2-(2-羥基苄基)乙基]苯醯胺，

3-(2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-

甲基-丙基)-N-[2-(3-乙氧-4-羥基苯基)乙基]苯醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
 甲基-丙基)-N-[2-(3-羥基-4-甲氧苯基)乙基]苯醯胺，
 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-2-甲基-丙基)-苯甲醯]-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呸-
 8-醇，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
 甲基-丙基)-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯
 醯胺，
 3-(2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-2-
 甲基-丙基)-N-[(3'-羥基-1,1'-聯苯-2-基)-甲基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-丙基)-N-(5-氯-2-羥基-苄基)苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-丙基)-N-[2-羥基-2-(3-羥基苯基)乙基]-N-甲基苯醯
 胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-丙基)-N-(2-羥基苄基)-N-甲基苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-丙基)-N-[2-(3-乙氧-4-羥基苯基)乙基]苯醯胺，
 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-丙基)-N-[2-(3-羥基-4-甲氧苯基)乙基]苯醯胺，
 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-胺基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺
 基}-丙基)苯甲醯]-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呸-8-醇，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-乙基-N-[2-(4-羥基苯基)乙基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(2-氯-4-羥基苄基)-N-乙基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(5-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)苯醯胺，

2-{4-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)苯甲醯基]哌莖-1-基}酚，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(4-羥基苯基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-[4-(4-羥基苯基)丁基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-[(4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-{[4'-(羥基甲基)-1,1'-聯苯-3-基]甲基}苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(2,4-二氯-6-羥基苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-[(3-氟-4'-羥基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-[(4'-羥基-3-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(2-氯-5-羟基-苄基)-N-乙基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[(2'-羟基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[(4'-羟基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[3-羟基-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(3-氯-5-羟基-苄基)-N-乙基苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(3-氯-5-羟基-苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[(4'-羟基-1,1'-聯苯-3-基)甲基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(4-羟基-3,5-二甲基-苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(3,5-二氯-2-羟基苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-[2-(2-羟基苯基)-乙基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羟基乙基]-胺基}-丙基)-N-(3-羟基苯基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-[5-(乙磺醯基)-2-羥基苯基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(2-羥基-5-甲基-苯基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(3-羥基-2-甲基-苯基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-[2(4-羥基-苯基)乙基]苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(4-羥基苄基)苯醯胺，

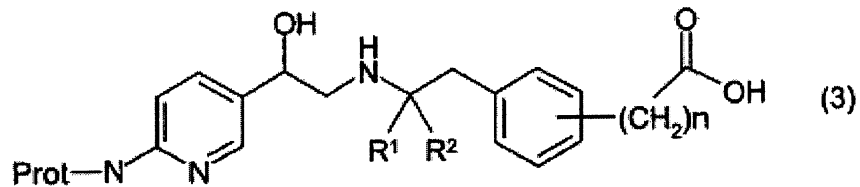
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(2-羥基苄基)苯醯胺，

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-(3-羥基苄基)苯醯胺，及

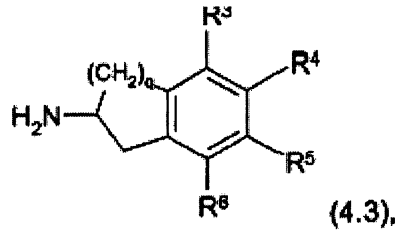
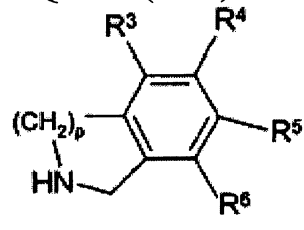
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-氨基吡啶-3-基)-2-羥基乙基]-胺基}-丙基)-N-[2-(3-羥基苯基)乙基]苯醯胺。

24. 一種製備如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽或衍生型式的方法，其特徵為其包含下列步驟

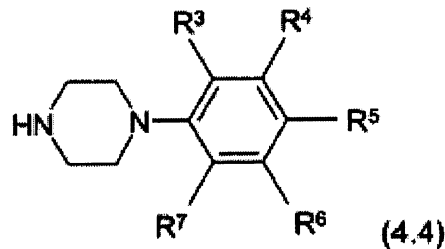
(a)偶聯式(3)之酸：



其中Prot係為保護基，且 R^1 、 R^2 及 n 係如請求項1所定義，
與式NRH-Q²-A (4.1)

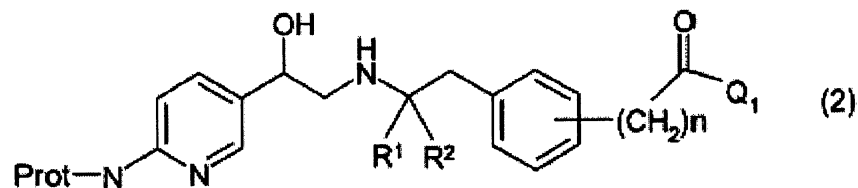


或



之胺，其中 p 、 q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如請求項1所定義，及

(b)自式(2)化合物移除保護基"Prot"



以得到式(1)之2-胺基-吡啶衍生物，

(3)單離該式(1)化合物。

25. 一種醫藥組合物，包含如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽或衍生型式，與習用醫藥上無毒之賦形劑及/或添加劑。

26. 如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化

物或其醫藥上可接受之鹽、衍生型式或組合物，其係用作藥劑。

27. 如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生型式或組合物，其係用於治療與 $\beta 2$ 受體有關之疾病、障礙及病症。

28. 如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生型式或組合物，其係用於治療選自由下列組成之群的疾病、障礙及病症：

- 任何類型、病因或發病機制之氣喘，尤其是選自由下列者組成之群中一員的氣喘：變應性氣喘、非變應性氣喘、過敏性氣喘、變應性支氣管IgE-中介氣喘、支氣管性氣喘、特發性氣喘、原發性氣喘、由病理生理障礙所致之內因性氣喘、由環境因素所致之外因性氣喘、未知或不明原因之特發性氣喘、非變應性氣喘、支氣管炎性氣喘、氣腫性氣喘、運動誘發之氣喘、過敏原誘發之氣喘、冷空氣誘發之氣喘、職業性氣喘、由細菌、真菌、原生動物或病毒感染所致之感染性氣喘、非過敏性氣喘、初期氣喘、哮鳴性嬰兒徵候群及細支氣管炎，
- 慢性或急性支氣管收縮、慢性支氣管炎、小氣管阻塞及氣腫，
- 任何類型、病因或發病機制之阻塞性或發炎性氣管疾病，尤其是選自由下列者組成之群的阻塞性或發炎性氣管疾病：慢性嗜酸性肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、

包括慢性支氣管炎、肺氣腫或與COPD有關或無關之呼吸困難的COPD、具有不可逆漸進式氣管阻塞之特徵的COPD、成人呼吸困難徵候群(ARDS)、其他藥物治療所致之氣管過敏惡化及因肺動脈高血壓所併發之氣管疾病，

- 任何類型、病因或發病機制之支氣管炎，尤其是選自由下列者組成之群的支氣管炎：急性支氣管炎、急性喉氣管性支氣管炎、花生性支氣管炎、卡他性支氣管炎(catarrhal bronchitis)、格魯布性支氣管炎(croupus bronchitis)、乾性支氣管炎、感染氣喘性支氣管炎、多痰性支氣管炎、葡萄球菌或鏈球菌支氣管炎及肺泡性支氣管炎，
- 急性肺損傷，
- 任何類型、病因或發病機制之支氣管擴張症，尤其是選自由下列者組成之群的支氣管擴張症：柱狀支氣管擴張症、曲張性支氣管擴張症、梭狀支氣管擴張症、細支氣管擴張症、囊狀支氣管擴張症、乾性支氣管擴張症及濾泡性支氣管擴張症。

29. 一種如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生型式或組合物之用途，其係用於製造具有 β_2 促效劑活性的藥物。
30. 一種如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或組合物之用途，其係用於製造供治療選自如請求項28所述之群的疾

病、障礙及病症的藥物。

31. 一種以 $\beta 2$ 促效劑治療哺乳類(包括人類)之醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之式(1)化合物或其醫藥上可接受之鹽、衍生型式或組合物。
32. 如請求項31之醫藥組合物，其中該疾病、障礙或病症係選自如請求項28之所述之群。
33. 一種如請求項1至6、9至11、15至18及23中任一項之化合物與選自下列者之其他療劑之組合：
 - (a)5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧合酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑，
 - (b)白三烯素拮抗劑(LTRAs)，包括 LTB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 及 LTE_4 之拮抗劑，
 - (c)組織胺受體拮抗劑，包括H1及H3拮抗劑，
 - (d)用於解除充血之 α_1 -及 α_2 -腎上腺素能受體促效劑血管收縮劑擬交感神經劑，
 - (e)毒蕈鹼M3受體拮抗劑或抗膽鹼能劑，
 - (f)PDE抑制劑，例如PDE3、PDE4及PDE5抑制劑，
 - (g)茶鹼，
 - (h)色甘酸鈉，
 - (i)COX抑制劑，非選擇性及選擇性COX-1或COX-2抑制劑(NSAIDs)，
 - (j)經口及吸入腎上腺糖皮質類固醇，
 - (k)可對抗內源性發炎疾病的單株抗體，

- (l)抗腫瘤壞死因子(抗-TNF- α)劑，
- (m)黏著分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑，
- (n)激酶-B₁-及B₂-受體拮抗劑，
- (o)免疫抑制劑，
- (p)基質金屬蛋白酶(MMPs)之抑制劑，
- (q)促激酶NK₁、NK₂及NK₃受體拮抗劑，
- (r)彈性蛋白酶抑制劑，
- (s)腺嘌呤核苷A_{2a}受體促效劑，
- (t)尿激酶之抑制劑，
- (u)作用於多巴胺受體上之化合物，例如D₂促效劑，
- (v)NF κ B路徑之調節劑，例如IKK抑制劑，
- (w)可歸類為化痰劑或止咳劑的藥劑，及
- (x)抗生素。

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：