202500559

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202500559 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：113132607 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/06 (2006.01)* *C07D213/64 (2006.01)*
A61K31/4412 (2006.01) *A61K31/4427 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*
A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/16 美國 62/916,062

(71)申請人：美商莫菲克醫療股份有限公司 (美國) MORPHIC THERAPEUTIC, INC. (US)
美國

(72)發明人：伯沙維奇 馬修 G BURSAVICH, MATTHEW G. (US)；崔 東暉 CUI, DAN (US)；道齡 詹姆士 E DOWLING, JAMES E. (US)；漢 克里斯多夫 N HAHN, KRISTOPHER N. (US)；哈里森 拜爾斯 A HARRISON, BRYCE A. (US)；林富揚 LIN, FU-YANG (TW)；莉琶 布雷斯 S LIPPA, BLAISE S. (US)；羅傑斯 布魯斯 N ROGERS, BRUCE N. (US)；特洛斯特 唐 M TROAST, DAWN M. (US)；鍾誠 ZHONG, CHENG (CN)；康梓 凱爾 D KONZE, KYLE D. (US)；傑洛西鄔圖 艾力克西 I GERASYUTO, ALEKSEY I. (US)；金 丙潔 KIM, BYUNGCHAN (US)；拉菲 薩爾瑪 RAFI, SALMA (US)；帑 泰勒 DAY, TYLER (CA)；希克奇 尤金 HICKEY, EUGENE (US)；林 思敏 HOUANG, EVELYNE (FR)；札勒 羅伯特 ZAHLER, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文；蔣大中；金若芸

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：4 共 925 頁

(54)名稱

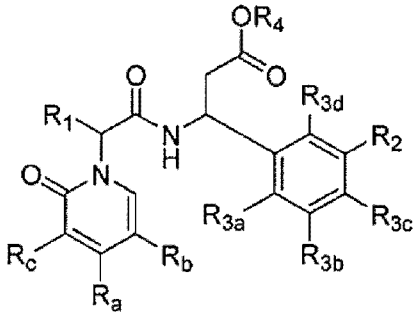
抑制人類整合素 $\alpha_4\beta_7$

(57)摘要

本發明揭示人類 $\alpha_4\beta_7$ 整合素之小分子拮抗劑及使用其等治療多種疾病及病況之方法。

Disclosed are small molecule antagonists of human $\alpha_4\beta_7$ integrin, and methods of using them to treat a number of diseases and conditions.

特徵化學式：



(I)

專利案號：113132607
原申請案號：112116098

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抑制人類整合素$\alpha_4\beta_7$

【英文發明名稱】

INHIBITING HUMAN INTEGRIN $\alpha_4\beta_7$

【中文】

本發明揭示人類$\alpha_4\beta_7$整合素之小分子拮抗劑及使用其等治療多種疾病及病況之方法。

【英文】

Disclosed are small molecule antagonists of human $\alpha_4\beta_7$ integrin, and methods of using them to treat a number of diseases and conditions.

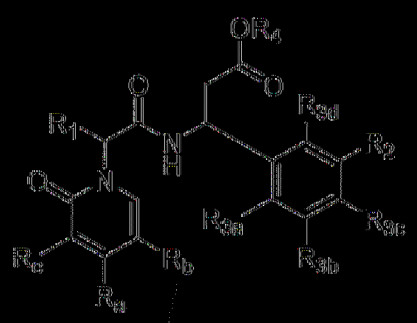
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抑制人類整合素$\alpha_4\beta_7$

【英文發明名稱】

INHIBITING HUMAN INTEGRIN $\alpha_4\beta_7$

【技術領域】

【0001】 本發明揭示可用於抑制$\alpha_4\beta_7$整合素之新穎化合物及相關方法。本文所揭示之化合物及方法適用於研發用以治療諸如發炎性腸病(inflammatory bowel disease；IBD)、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis；UC)及克羅恩氏病(Crohn's disease，CD)之$\alpha_4\beta_7$整合素介導之病況的藥劑。

【先前技術】

【0002】 整合素為參與諸多細胞過程之非共價締合α/β異二聚體細胞表面受體。整合素之差異表現可調節細胞之黏附特性，允許向特定器官補充不同白血球群，響應於不同發炎性信號。包括$\alpha_4\beta_7$之α4整合素在整個胃腸道中之淋巴球遷移中起作用。其係在包括B淋巴球及T淋巴球之大部分白血球上進行表現，其中其係經由選擇性結合至其初級配位體，亦即黏膜位址素細胞黏附分子(MAdCAM)來介導細胞黏附。表現$\alpha_4\beta_7$整合素之記憶T淋巴球經由堅固地黏附至黏膜血管位址素細胞黏附分子1 (MAdCAM-1)而優先遷移至胃腸道中。

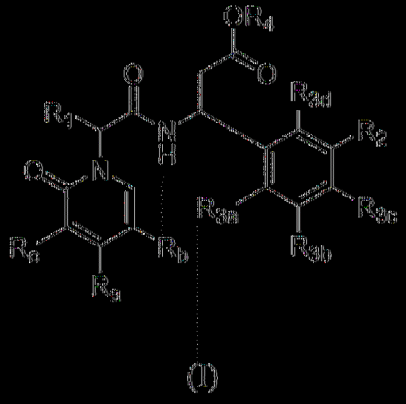
【0003】 已使用特定整合素-配位體相互作用抑制劑以治療各種疾病。舉例而言，對α4β7展現高結合親和力之單株抗體已展現針對諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎之胃腸自體發炎/自體免疫疾病之治療性效益。

然而，此等療法亦具有非患者所需之某些特性。單株抗體α4β7整合素抑制劑係藉由非經腸投與來進行投與，具有不伴隨迅速調節暴露之能力之長半衰期及由於抗藥物抗體形成而降低之活性。與小分子療法相比而言，單株抗體療法之製造可能具挑戰性。另外，一些α4β7抑制療法亦干擾α4β1整合素-配位體相互作用，藉此對患者造成危險副作用。α4β1整合素處之活動涉及免疫抑制患者中作為危及生命且進行性腦感染之進行性多部腦白質病(PML)之出現。

[0004] 醫學上仍需要有效且安全之口服α4β7整合素抑制劑，作為用於α4β7整合素介導之病況(諸如發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩氏病(CD))之治療物質的重要補充。

[發明內容]

[0005] 在某些實施例中，本發明係關於式(I)化合物：



(I)

其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Me、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CN、-OCF_3、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷氧基、CH_2CF_3及經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；

R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_3-C_6)環烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_2為 ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、$-OCF_3$及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、$-OCF_3$、-CN及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{3d}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基、鹵離子及-(C_1-C_4)烷氧基；

R_4為H或經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基；

R_{5a}及R_{5c}獨立地選自由以下組成之群：H、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CH_2CF_3、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基

及(C_1-C_4)烷氧基；且

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；

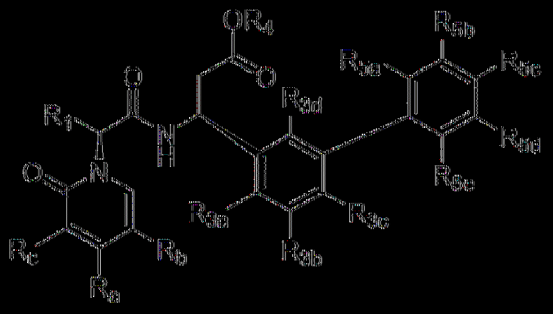
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0006】 在本發明之一些態樣中，式(I)化合物可為一化合物，其中R_a、R_b及R_c中之一個且僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_1為(C_1-C_6)烷基(例如，異丁基)；R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)、鹵離子(例如，F或Cl)、CF_3、$C(H)F_2$及$C(F)H_2$，其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；且R_4為H。

【0007】 在一些實例中，式(I)化合物可為一化合物，其中R_a、R_b及R_c中之一個且僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y各自獨立地為未經取代之(C_1-C_6)烷基(例如，甲基)或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環；R_1為未經取代之(C_1-C_6)烷基(例如，異丁基)；R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基、乙基等)、鹵離子(例如，F或Cl)、CF_3、$C(H)F_2$及$C(F)H_2$，其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；R_{3c}選自由以下組成之群：H、F、Cl、羥基、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基(例如，環丙基)、(C_1-C_4)烷氧基(例如，甲氧基)；R_{3d}選自由以下組成之群：H、鹵離子(例如，F或Cl)、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)及羥基；且R_4為H。在一些實例中，式(I)、式(Ia)及/或式(Ib)化合物可為一化合物，其中R_a、

R_b及R_c中之一個且僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y各自獨立地為未經取代之甲基或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環；R_1為異丁基；R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)、鹵離子(例如，F或Cl)、CF_3、C(H)F_2及C(F)H_2，R_{3c}及R_{3d}均為H；且R_4為H。舉例而言，式(I)、式(Ia)及/或式(Ib)化合物可為一化合物，其中R_1為異丁基；R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)、鹵離子(例如，F或Cl)、CF_3、C(H)F_2及C(F)H_2，R_{3c}及R_{3d}均為H；R_4為H；且R_{5a}及R_{5e}各自為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)。式(I)化合物可為一化合物，其中R_a、R_b及R_c中之一個且僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y各自獨立地為未經取代之甲基或R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經鹵離子(例如，F)取代之4-6員雜環基環；R_1為異丁基；R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)、鹵離子(例如，F或Cl)、CF_3、C(H)F_2及C(F)H_2，R_{3c}及R_{3d}均為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}各自為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)，且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}各自獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子(例如，F、Cl)、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於治療諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎之自體發炎/自體免疫疾病之方法；該方法包含以下步驟：向有需要之個體投與治療有效量之本文所描述之化合物中的任一種。

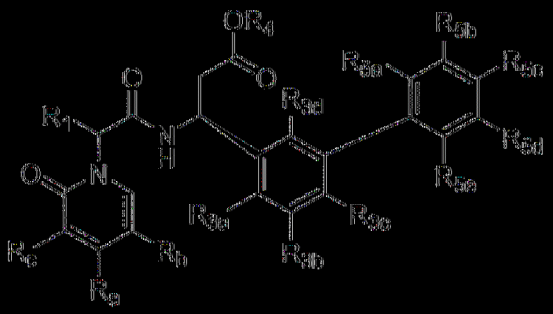
【0008】 在一些實施例中，式(I)化合物可為式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(Ia)中之R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}及R_4各自獨立地如上文關於式(I)所定義。

在一典實施例中，式(I)化合物可為式(Ib)化合物：



(Ib)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(Ib)中之R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}及R_4各自獨立地如上文關於式(I)所定義。

[0009] 本文亦提供製備且分離式(I)、式(Ia)及/或式(Ib)化合物之方法。

[圖式簡單說明]

[0010]

圖1為概述藉由例示性化合物進行之α4β7整合素之活體外抑制之表(表1)(亦即，獲自實例5之螢光偏振分析及實例6之配位體結合分析的資

料)。

圖2為提供額外例示性化合物之表(表2)。

圖3為概述藉由例示性化合物進行之α4β7整合素之活體外抑制之表(表5) (亦即，獲自實例5之螢光偏振分析及實例6之配位體結合分析的資料)。

圖4為概述藉由例示性化合物進行之α4β7整合素之活體外抑制之表(表6) (亦即，獲自實例5之螢光偏振分析及實例6之配位體結合分析的資料)。

【實施方式】

相關申請案

【0011】 本申請案主張2019年10月16日申請之美國臨時專利申請案第62/916,062號之優先權。

【0012】 在某些實施例中，本發明係關於拮抗$\alpha_4\beta_7$整合素之化合物。化合物可用於治療可藉由抑制$\alpha_4\beta_7$整合素來治療之疾病(例如，克羅恩氏病(CD)及潰瘍性結腸炎(UC))。

【0013】

定義

出於方便起見，在進一步描述本發明之前，在此處收集本說明書、實例及所附申請專利範圍中所採用之某些術語。此等定義應依據本發明之剩餘部分來閱讀且如熟習此項技術者所理解。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語皆具有與一般熟習此項技術者通常所理解之含義相同之含義。

【0014】 為更容易地理解本發明，在下文及整個本說明書中對某些

術語及片語進行定義。

【0015】 冠詞「一(a/an)」在本文中用於指該冠詞之文法對象中之一個或超過一個(亦即，至少一個)。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或超過一個要素。

【0016】 如本文在說明書及申請專利範圍中所使用之片語「及/或」應理解為意謂如此結合之要素中之「任一個或兩個」，亦即，在一些情況下結合地存在且在其他情況下分離地存在的要素。用「及/或」列出之多個要素應以相同方式解釋，亦即，如此結合之要素中之「一或多個」。可視情況存在除藉由「及/或」子句特定地標識之要素之外之其他要素，無論與特定地標識之彼等要素相關或無關均如此。因此，作為非限制性實例，在結合諸如「包含」之開放式語言使用時之「A及/或B」之提及可在一個實施例中僅指A (視情況包括除B之外之要素)；在另一實施例中可僅指B (視情況包括除A之外之要素)；在又另一實施例中可指A及B (視情況包括其他要素)；等。

【0017】 如本文在說明書及申請專利範圍中所使用之「或」應理解為具有與如上文所定義之「及/或」之含義相同之含義。舉例而言，當分離清單中之項目時，「或」或「及/或」應解釋為包括性的，亦即，包括多個要素或要素清單及視情況選用之額外未列出項目中的至少一個，但亦包括超過一個。僅諸如「……中之僅一個」或「……中之恰好一個」或在申請專利範圍中使用時「由……組成」之相反地清楚指示之術語指包括多個要素或要素清單中之恰好一個要素。一般而言，如本文所使用之術語「或」當在諸如「任一個」、「……中之一個」、「……中之僅一個」或「……中之恰好一個」之排他性術語之前存在時應僅解釋為指示排他性替

代方案(亦即，「一個或另一個、但非兩個」)。「基本上由……組成」在申請專利範圍中使用時應具有如在專利法領域中所使用之其一般含義。

【0018】 如本文在說明書及申請專利範圍中所使用之片語「至少一個」在關於一或多個要素之清單時應理解為意謂選自要素清單中之要素中的任一個或多個中的至少一個要素，但不一定包括要素清單內特定地列出的每一個要素中的至少一個且不排除要素清單中的要素的任何組合。此定義亦允許可視情況存在除片語「至少一個」所指之要素清單內特定地標識之要素之外的要素，無論與特定地標識之彼等要素相關或無關均如此。因此，作為非限制性實例，「A及B中之至少一個」(或等效地「A或B中之至少一個」，或等效地「A及/或B中之至少一個」)可在一個實施例中指至少一個(視情況包括超過一個) A且不存在B (且視情況包括除B之外之要素)；在另一實施例中指至少一個(視情況包括超過一個) B且不存在A (且視情況包括除A之外之要素)；在又另一實施例中指至少一個(視情況包括超過一個) A及至少一個(視情況包括超過一個) B (且視情況包括其他要素)；等。

【0019】 亦應理解，除非相反地清楚指示，否則在本文所主張之包括超過一個步驟或操作之任何方法中，該方法之步驟或操作之次序不必限於該方法之步驟或操作之敘述次序。

【0020】 在申請專利範圍中以及在以上說明書中，諸如「包含」、「包括」、「攜載」、「具有」、「含有」、「涉及」、「擁有」、「由……構成」及其類似片語之全部過渡性片語皆應理解為開放的，亦即，意謂包括但不限於……。如United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures第2111.03節中所闡述，僅過渡性片語「由……組成」及「基本上由……組成」分別為封閉或半封閉過渡性片語。

【0021】 本發明組合物中所含之某些化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。另外，本發明聚合物亦可具光學活性。本發明涵蓋如落入本發明範疇內之包括順式及反式異構體、*R*-對映異構體及*S*-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、其外消旋混合物及其另外混合物之全部該等化合物。額外不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。本發明中意欲包括全部該等異構體以及其混合物。

【0022】 舉例而言，若需要本發明化合物之特定對映異構體，則其可藉由不對稱合成或藉由用手性助劑進行之衍生來製備，其中分離所得非對映異構混合物且裂解輔助基團以得到純的所需對映異構體。可替代地，在分子含有諸如胺基之鹼性官能基或諸如羧基之酸性官能基之情況下，用適當之光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，接著藉由此項技術中熟知之分步結晶或層析手段解析由此形成之非對映異構體，且隨後回收純對映異構體。

【0023】 本文所描繪之結構亦意圖包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子之情況下不同之化合物。舉例而言，藉由用氘或氚置換氫或用經^{13}C或^{14}C增濃之碳置換碳而產生之化合物處於本發明範疇內。

【0024】 如本文所使用之術語「α4β7 (α4β7/alpha-4 beta-7/alpha 4 beta 7)」、「a4B7」、「a4b7」及其類似術語全部指$\alpha_4\beta_7$。

【0025】 如本文所使用之片語「醫藥學上可接受之賦形劑」或「醫藥學上可接受之載劑」意謂諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料之醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，以上物質參與將本發明化學物質自身體之一個器官或部分攜載或運輸至身體之另一器官或部分。各載劑必須在與調配物之其他成分相容、對患者無害且實質上非致

熱之意義上為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑之材料之一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張性鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)醫藥調配物中所採用之其他無毒可相容物質。在某些實施例中，本發明之醫藥組合物為非致熱的，亦即，在向患者投與時不誘發溫度顯著升高。

【0026】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指該一或多種化合物之相對無毒之無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在該一或多種化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由單獨地使呈其游離鹼形式之一或多種經純化化合物與合適之有機或無機酸反應且分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽以及其類似鹽。(參見例如Berge等人(1977) 「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。

【0027】 在其他情況下，可用於本發明方法中之化合物可含有一或

多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼一起形成醫藥學上可接受之鹽。在此等情況下，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指一或多種化合物之相對無毒之無機及有機鹼加成鹽。此等鹽同樣可在該一或多種化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由單獨地使呈其游離酸形式之一或多種經純化化合物與諸如具有醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽之合適鹼、與氨或與醫藥學上可接受之有機伯胺、仲胺或叔胺反應來製備。代表性鹼金屬鹽或鹼土鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽以及其類似鹽。可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啡及其類似胺(參見例如Berge等人，同前文獻)。

【0028】 關於治療中之使用之化合物之「治療有效量」(或「有效量」)係指當作為所需劑量方案之一部分投與(至哺乳動物，較佳人類)時，根據針對待治療之病症或病況或美容目的之臨床上可接受之標準，例如在適用於任何醫療之合理效益/風險比下緩解症狀、改善病況或減緩疾病病況發作之製備物中的化合物的量。

【0029】 術語「預防性或治療性」治療係此項技術中公認的且包括向宿主投與本發明組合物中之一或多種。若其係在臨床表現不合需要之病況(例如宿主動物之疾病或其他不合需要之狀態)之前投與，則治療為預防性的(亦即，其保護宿主免於罹患不合需要之病況)，而若其係在表現不合需要之病況之後投與，則治療為治療性的(亦即，預期減少、改善或穩定現有不合需要之病況或其副作用)。

【0030】 術語「患者」係指需要特定治療之哺乳動物。在某些實施例中，患者為靈長類動物、犬、貓或馬。在某些實施例中，患者為人類。

【0031】 脂族鏈包含下文所定義之烷基、烯基及炔基之類別。脂族直鏈限於未分支碳鏈部分。如本文所使用之術語「脂族基」係指直鏈、分支鏈或環脂族烴基，且包括飽和及不飽和脂族基，諸如烷基、烯基或炔基。

【0032】 若未作出規定，則「烷基」係指具有規定碳原子數或1至30個碳原子之完全飽和之環狀或非環狀、分支或未分支碳鏈部分。舉例而言，具有1至8個碳原子之烷基係指諸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基及辛基之部分以及為此等部分之位置異構體之彼等部分。具有10至30個碳原子之烷基包括癸基、十一基、十二基、十三基、十四基、十五基、十六基、十七基、十八基、十九基、二十基、二十一基、二十二基、二十三基及二十四基。在某些實施例中，直鏈或分支鏈烷基在其主鏈處具有30個或更少且更佳地20個或更少碳原子(例如，對於直鏈為C_1-C_{30}；對於分支鏈為C_3-C_{30})。烷基可經取代或未經取代。如本文所使用之「Me」及-CH_3均指甲基。

【0033】 如本文所使用之術語「伸烷基」係指具有規定碳數，例如2至12個碳原子之烷基，其在其最長碳鏈上含有與化合物之其餘部分連接之兩個連接點。伸烷基之非限制性實例包括亞甲基-(CH_2)-、伸乙基-(CH_2CH_2)-、伸正丙基-($CH_2CH_2CH_2$)-、伸異丙基-($CH_2CH(CH_3)$)-及其類似基團。伸烷基可為環狀或非環狀、分支或未分支碳鏈部分，且可視情況經一或多個取代基取代。

【0034】 「環烷基」意謂各自具有3至12個碳原子之單環或雙環或橋接或螺環、或多環飽和碳環。同樣，較佳環烷基在其環結構中具有3-10個碳原子，且更佳地在環結構中具有3-6個碳原子。環烷基可經取代或未

經取代。

【0035】 除非另外規定碳數，否則如本文所使用之「低碳數烷基」意謂如上文所定義、但在其主鏈結構中具有一至十個碳原子、更佳地一至六個碳原子之烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。同樣，「低碳數烯基」及「低碳數炔基」具有類似鏈長。在本申請案通篇，較佳烷基為低碳數烷基。在某些實施例中，本文中指定為烷基之取代基為低碳數烷基。

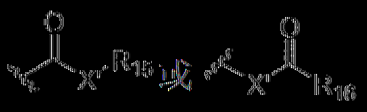
【0036】 如本文所使用之術語「芳基」包括3至12員經取代或未經取代之單環芳族基，其中環之各原子為碳(亦即，碳環芳基)或其中一或多個原子為雜原子(亦即，雜芳基)。較佳地，芳基包括5至12員環、更佳地6至10員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環狀環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中環中之至少一個為芳族的，例如其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。碳環芳基包括苯、萘、菲、酚、苯胺及其類似基團。雜芳基包括經取代或未經取代之芳族3至12員環結構、更佳地5至12員環、更佳地5至10員環，其環結構包括一至四個雜原子。雜芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡咧、嗒咧及嘧啶以及其類似基團。芳基及雜芳基可為單環、雙環或多環的。

【0037】 如本文所使用之術語「鹵基」、「鹵離子」或「鹵素」意謂鹵素且包括例如且不限於呈放射性及非放射性形式之氟、氯、溴、碘及其類似者。在一較佳實施例中，鹵基選自由氟、氯及溴組成之群。

【0038】 術語「雜環基(heterocyclyl/heterocyclic group)」係指3至12員環結構、更佳地5至12員環、更佳地5至10員環，其環結構包括一至

四個雜原子。雜環可為單環、雙環、螺環或多環的。雜環基包括例如噻吩、噻嗯、呋喃、哌喃、異苯并呋喃、吲烯、吡 、啡噁噻、吡咯、咪唑、吡唑、異噻唑、異噁唑、吡啶、吡啡、嘧啶、噠啡、吲哚啡、異吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啡、異喹啉、喹啉、酞啡、嗪啶、喹噁啉、喹唑啉、啐啉、喋啶、咔唑、咔啉、啡啶、吖啶、嘧啶、啡啉、吩啡、啡砷啡、吩噻啡、呋呫、啡噁 啡、吡咯啶、氧雜環戊烷、硫雜環戊烷、噁唑、哌啶、哌啡、嗎啉、內酯、內醯胺(諸如氮雜環丁酮)及吡咯啶酮、磺內醯胺、磺內酯及其類似基團。雜環可在一或多個位置處經如上文所描述之該等取代基取代，該等取代基例如為鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽基、胺磺醯基、亞磺醯基、醚、烷硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、$-CF_3$、$-CN$及其類似基團。

[(0039)] 術語「羰基」為此項技術中公認的且包括如可由下式表示之該等部分：



其中X'為鍵或表示氧或硫，且R_{15}表示氫、烷基、烯基、$-(CH_2)_m-R_{10}$或醫藥學上可接受之鹽，R_{16}表示氫、烷基、烯基或$-(CH_2)_m-R_{10}$，其中m及R_{10}係如上文所定義。在X'為氧且R_{15}或R_{16}不為氫之情況下，該式表示「酯」。在X'為氧且R_{15}係如上文所定義之情況下，該部分在本文中稱為羧基，且特定言之當R_{15}為氫時，該式表示「羧酸」。在X'為氧且R_{16}為氫之情況下，該式表示「甲酸酯」。另一方面，在X'為鍵且R_{15}不為氫之情況下，上式表示「酮」基。在X'為鍵且R_{15}為氫之情況下，上式表示「醛」

基。

【0040】 經考慮，如本文所使用之術語「經取代」包括有機化合物之全部容許取代基。在一廣泛態樣中，容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。說明性取代基包括例如上文所描述之取代基，且例如經選自以下之一或多個取代基取代：烷基、環烷基、雜環烷基、鹵素、OH、OMe、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CF_3、$C(H)_2CF_3$、SF_5、$CHFCH_2$胺、CH_2胺及CN。對於適當有機化合物，容許取代基可為一或多個且相同或不同的。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或滿足雜原子價數之本文所描述之有機化合物之任何容許取代基。本發明不意欲以任何方式受有機化合物之容許取代基限制。應理解，「取代」或「經……取代」包括以下隱含限制條件：該取代係根據經取代原子及取代基之准許價數，且取代產生穩定化合物，例如該穩定化合物不自發地經歷諸如藉由重排、環化、消除等進行之轉換。

【0041】 如本文所使用之術語「硝基」意謂$-NO_2$；術語「鹵素」指示-F、-Cl、-Br或-I；術語「羥基」意謂-OH；且術語「氰基」意謂-CN。

【0042】 如本文所使用，當例如烷基、m、n等之各表述之定義在任何結構中出現超過一次時，其意欲獨立於其在相同結構中其他地方之定義。

【0043】 如本文所使用之術語「前驅藥」涵蓋在生理條件下轉化成治療活性劑之化合物。用於製造前驅藥之常見方法將包括在生理條件下水解以顯露所需分子之經選擇部分。在其他實施例中，前驅藥係藉由宿主動

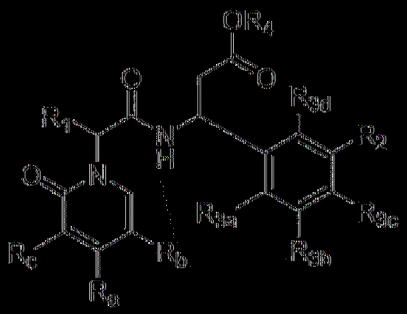
物之酶活性轉化。

[0044] 出於本發明之目的，根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第67版, 1986-87，內封面來標識化學元素。

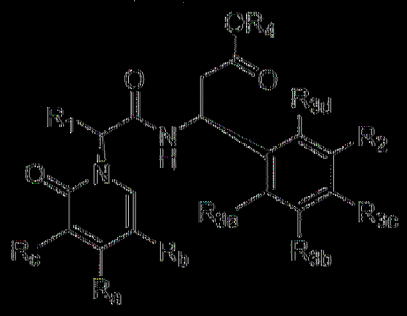
[0045]

例示性化合物

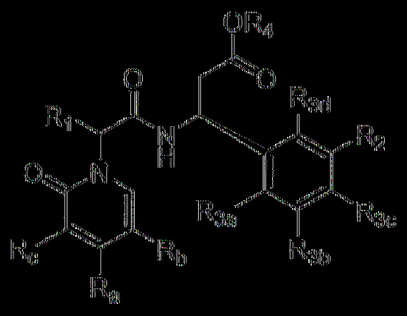
在一典實施例中，本發明係關於式(I)、式(Ia)或式(Ib)化合物：



(I)



(Ia)



(Ib)

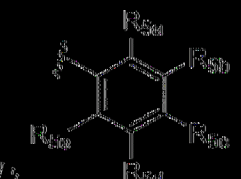
或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Mc、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CN、-OCF_3、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷氧基、$-CH_2CF_3$及經取代或未經取代之-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；

R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為經取代或未經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_3$-$C_6)$環烷基或經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基；

R_2為  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-$(C_1$-$C_4)$烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-$(C_1$-$C_4)$烷氧基、-OCF_3、-CN及經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基；

R_{3d}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、羥

基、鹵離子及-(C_1-C_4)烷氧基；

R_4為H或經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基；

R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基。

【0046】 在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為Me；R_b為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為(C_1-C_5)烷基；R_{3c}為H；R_{3d}為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為(C_1-C_5)烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0047】 在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為Me；R_b為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；

R_{3b}為鹵離子；R_{3c}為H；R_{3d}為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為$(C_1\text{-}C_5)$烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$\text{-}CH_2CF_3$、經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0048】在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為H；R_b為經取代或未經取代之$\text{-}(C_1\text{-}C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為$CH(F)_2$；R_1為$(C_1\text{-}C_6)$烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為$(C_1\text{-}C_5)$烷基；R_{3c}為H；R_{3d}為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為$(C_1\text{-}C_5)$烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$\text{-}CH_2CF_3$、經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0049】在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為H；R_b為經取代或未經取代之$\text{-}(C_1\text{-}C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為鹵離子；R_1為$(C_1\text{-}C_6)$烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為$(C_1\text{-}C_5)$烷基；R_{3c}為H；R_{3d}為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為$(C_1\text{-}C_5)$烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$\text{-}CH_2CF_3$、經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0050】 在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為CF_3；R_b為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為(C_1-C_5)烷基；R_{3c}為H；R_{3d}為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為(C_1-C_5)烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0051】 在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為CF_3；R_b為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為CF_3；R_{3c}為H；R_{3d}為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為(C_1-C_5)烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為CF_3；R_b為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為鹵離子；R_{3c}為H；R_{3d}為H；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為(C_1-C_5)烷基；且

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0053】在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為CF_3；R_b為經取代或未經取代之$-(C_1-C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$； R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為(C_3-C_6)環烷基；R_{3c}為H；R_{3d}為鹵離子；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為(C_1-C_5)烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

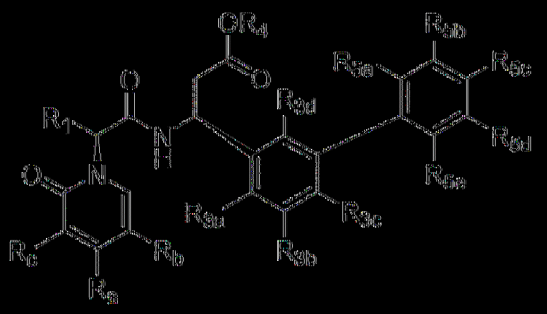
【0054】在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a為CF_3；R_b為經取代或未經取代之$-(C_1-C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為CF_3；R_{3c}為H；R_{3d}為鹵離子；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為(C_1-C_5)烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0055】在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中：R_a

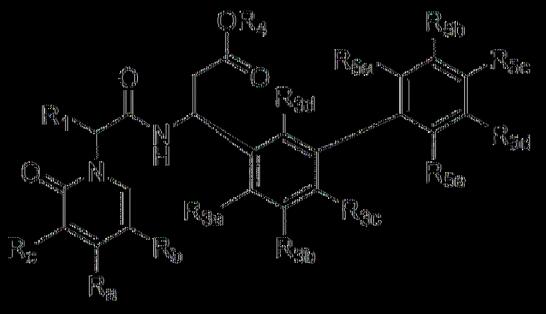
為CF_3；R_b為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；R_c為H；R_1為(C_1-C_6)烷基；R_{3a}為鹵離子；R_{3b}為(C_1-C_5)烷基；R_{3c}為H；R_{3d}為鹵離子；R_4為H；R_{5a}及R_{5e}為(C_1-C_5)烷基；且R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0056】 在一些實施例中，式(Ia)化合物可為一化合物，其中R_{5a}為鹵離子或(C_1-C_5)烷基；R_{5b}為H、鹵離子或經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基；R_{5c}為H、鹵離子、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基或經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基；且R_{5d}選自由以下組成之群：H、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、$-CH_2CF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且R5e為鹵離子或(C_1-C_5)烷基。

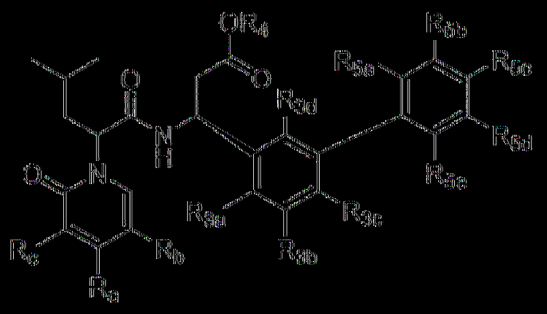
【0057】 在一些實施例中，式(I)化合物可為式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)及/或式(Id)化合物：



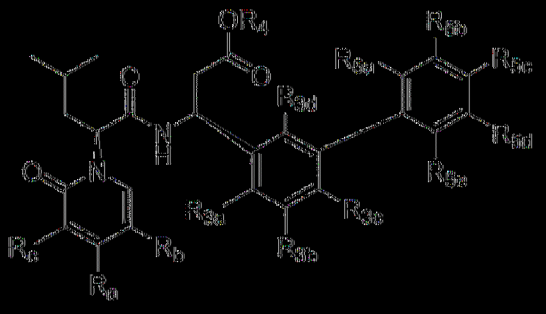
(Ia)



(Ib)



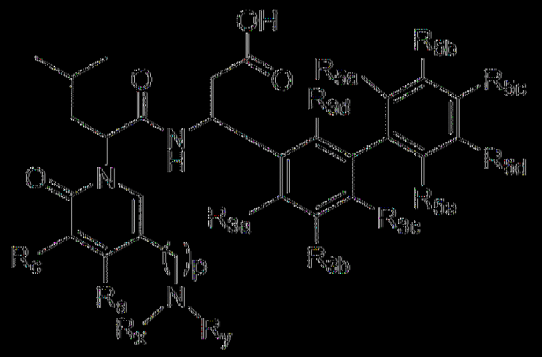
(Ic)



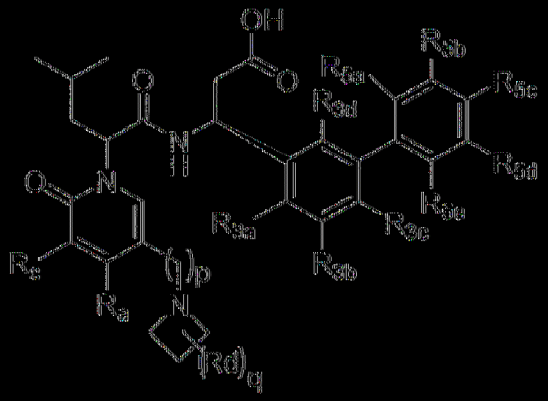
(Id)

其中式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)及式(Id)中之R_a、R_b、R_c、R_1、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}及R_4各自獨立地如上文關於式(I)所定義。

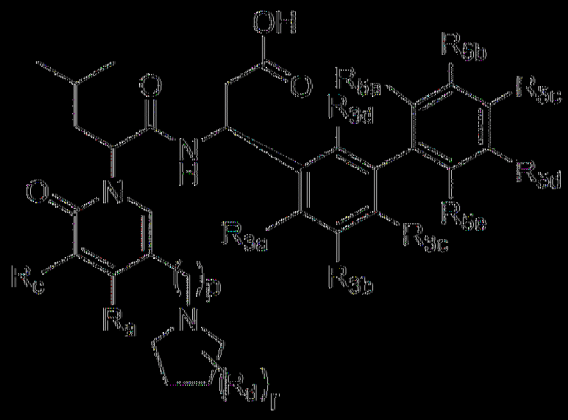
[0058] 在一典型實施例中，式(I)化合物可為包括式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)化合物之式(II)化合物：



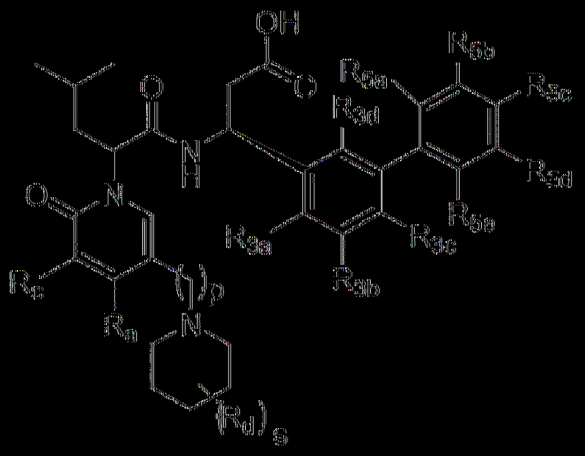
(II)



(IIa)



(IIb)

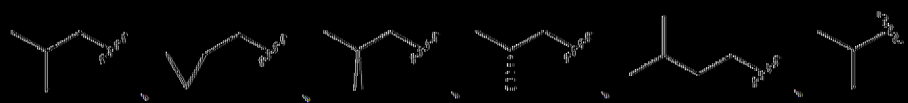


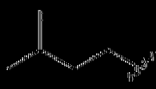
(IIc)

，

其中R_a、R_c、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}及R_{5e}係如式(I)中所描述；p為1、2或3；q為0、1、2或3；r為0、1、2、3或4；s為0、1、2、3、4或5；且各R_d獨立地選自由以下組成之群：鹵離子、$(C_1$-$C_3)$烷基、$(C_1$-$C_4)$烷氧基、CF_3、$C(H)F_2$、OCF_3及CN。在一典實施例中，R_d之至少一個實例為F或Cl。在一典實施例中，R_d之至少一個實例為甲基。在一典實施例中，R_d之至少一個實例為甲氧基。在某典實施例中，本發明係關於前述式(IIa)化合物中之任一種，其中q為1。在某典實施例中，本發明係關於前述式(IIb)化合物中之任一種，其中r為1。在某典實施例中，本發明係關於前述式(IIc)化合物中之任一種，其中s為1。

〔0059〕在某典實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為未經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基。在某典實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基。在某典實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$烷基。在某典實施例中，R_1為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基、第二丁基或第三丁基。在某典實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1選自由以下組成之群：



。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_1為 。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，R_1為 。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為 。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_1為  。

〔0060〕在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為H；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_3)烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{3a}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為CF_3。在某

些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為經取代之-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為未經取代之-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3a}為F。

【0061】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為H；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{3b}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某

些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為經取代之-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為未經取代之-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}選自由以下組成之群：甲基、環丙基及CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}選自由以下組成之群：鹵離子、視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基及CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為F。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3b}為Cl。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中

R_{3b}為CF_3。

【0062】在某些實施例中，R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、(C_1-C_5)烷基、鹵離子、CF_3、C(H)F_2及C(F)H_2；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H。舉例而言，R_{3a}及R_{3b}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、Cl、F、CF_3、C(H)F_2及C(F)H_2；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H。在某些實施例中，R_{3a}為鹵離子，且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{3a}為F，且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{3a}為F，且R_{3b}選自由以下組成之群：甲基、環丙基及CF_3。在某些實施例中，R_{3a}為F，且R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基及CF_3。在某些實施例中，R_{3a}為F，且R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基、環丙基及CF_3。

【0063】在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之環丙基、羥基、甲氧基、鹵離子、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2及-CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{3c}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合

物中之任一種，其中R_{3c}為經取代或未經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為經取代之-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為未經取代之-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為經取代之$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為未經取代之$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基。在某些實施例中，$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基為-CH_2OMe。

【0064】在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為H；R_{3a}為鹵離子；且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基及$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3a}為F；且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基及$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3a}為F；且R_{3b}選自由以下組成之群：甲基、環丙基及CF_3。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3a}為F；R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基及CF_3。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3a}為F；R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基、環

丙基及CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基、鹵離子、甲氧基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$及$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為F。在某些實施例中，R_{3d}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為經取代之-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為未經取代之-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，-(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3d}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任

一種，其中R_{3d}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。

【0065】 在一些實施例中，R_{3c}及R_{3d}為相同的。在一些實施例中，R_{3c}及R_{3d}均為H。在一些實施例中，R_{3c}及R_{3d}為不同的。在一些實施例中，R_{3c}為H且R_{3d}為H或鹵離子。在一些實施例中，R_{3c}為H且R_{3d}為F。

【0066】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}及R_{3d}均為H；R_{3a}為鹵離子；且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{3c}及R_{3d}均為H；R_{3a}為F；且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{3c}及R_{3d}均為H；R_{3a}為F；且R_{3b}選自由以下組成之群：甲基、環丙基及CF_3。在某些實施例中，R_{3c}及R_{3d}均為H；R_{3a}為F；R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基及CF_3。在某些實施例中，R_{3c}及R_{3d}均為H；R_{3a}為F；R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基、環丙基及CF_3。

【0067】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{3c}為H；R_{3d}為F；R_{3a}為鹵離子；且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3d}為F；R_{3a}為F；且R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)伸烷基及(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3d}為F；R_{3a}為F；且R_{3b}選自由以下組成之群：甲基、環丙基及CF_3。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3d}為F； R_{3a}為F；R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基及CF_3。在某些實施例中，R_{3c}為H；R_{3d}為F；R_{3a}為F；R_{3b}選自由以下組成之群：F、Cl、甲基、環丙基及CF_3。

【0068】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_4為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_4為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_4為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_4為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_4為甲基或乙基。

【0069】 在某些實施例中，R_{5a}為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經一或多個鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5a}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，R_{5a}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5a}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5a}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在一些實施例中，(C_3-C_6)環烷基為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在

某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為羥基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為$-OCF_3$。在某些實施例中，R_{5a}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為經取代之$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為未經取代之$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基。在某些實施例中，$(C_1\text{-}C_4)$伸烷基-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基為$-CH_2OMe$。在某些實施例中，R_{5a}為CH_2OH。

【0070】在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為未經取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為經取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在某些實施例中，經取代之$(C_1\text{-}C_5)$烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5b}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，R_{5a}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5b}為經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在某些實施例中，R_{5b}為未經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為甲氧基。在某些實

施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為羥基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為氫。

【0071】在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5c}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，R_{5c}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5c}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5c}為環丙基。在某些實施例中，R_{5c}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為C(H)F_2。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為C(F)H_2。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合

物中之任一種，其中R_{5c}為羥基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為氫。

【0072】在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5d}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，R_{5d}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5d}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5d}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為羥基。在某些

實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為氫。

【0073】在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5e}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，R_{5e}為甲基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5e}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5e}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為C(H)F_2。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為C(F)H_2。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為羥基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為-OCF_3。在

某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為氫。

【0074】 在某些實施例中，R_{5b}為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經一或多個鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5b}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5b}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5b}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在一些實施例中，(C_3-C_6)環烷基為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為羥基。在某些實施例中，本發明係

關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為-OCF_3。在某些實施例中，R_{5b}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5b}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，R_{5b}為CH_2OH。

【0075】在某些實施例中，R_{5c}為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經一或多個鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5c}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5c}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5c}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在一些實施例中，(C_3-C_6)環烷基為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關

於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為羥基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為-OCF_3。在某些實施例中，R_{5c}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5a}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5c}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，R_{5c}為CH_2OH。

【0076】 在某些實施例中，R_{5d}為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經一或多個鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5d}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5d}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5d}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在一些實施例中，(C_3-C_6)環烷基為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前

述化合物中之任一種，其中R_{5d}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為羥基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為$-OCF_3$。在某些實施例中，R_{5d}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為$-CH_2OMe$。在某些實施例中，R_{5d}為CH_2OH。

【0077】 在某些實施例中，R_{5e}為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，經取代之(C_1-C_5)烷基經一或多個鹵素取代。在某些實施例中，鹵素為Cl或F。在某些實施例中，R_{5e}為甲基、乙基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基或第三丁基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，R_{5e}為經取代之(C_3-C_6)環烷基。在某些實施例中，R_{5e}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。在一些實施例中，(C_3-C_6)環烷基為環丙基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為(C_1-C_4)烷氧基。在一些

實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為羥基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為-OCF_3。在某些實施例中，R_{5e}為CN。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-CH_2OMe。在某些實施例中，R_{5e}為CH_2OH。

【0078】在一些實施例中，R_{5a}及R_{5e}為一致的。舉例而言，R_{5a}及R_{5e}可均為經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基。在一些實例中，R_{5a}及R_{5e}均為未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)。在一些實例中，R_{5a}及R_{5e}均為未經取代之甲基。

【0079】在一些實施例中，R_{5b}及R_{5d}為一致的。舉例而言，R_{5a}及R_{5e}可均為氫。

【0080】在一些實施例中，R_{5a}及R_{5e}均經取代，且R_{5b}及R_{5d}均為氫。舉例而言，R_{5a}及R_{5e}可均為(相同或不同的)經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基。在一些實例中，R_{5a}及R_{5e}可均為未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)且R_{5b}及R_{5d}均為氫。在一些實例中，R_{5a}及R_{5e}均為未經取代之甲基且R_{5b}及R_{5d}均為氫。在一些實施例中，R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基。

【0081】在一些實施例中，R_{5c}為氫、鹵離子(例如，F)、經取代或

未經取代之(C_1-C_4)烷氧基(例如，甲氧基)或經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)。

【0082】 在一些實施例中，R_{5a}及R_{5e}均為經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基，R_{5b}及R_{5d}均為氫，且R_{5c}為氫、鹵離子(例如，F)、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基(例如，甲氧基)或經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)。舉例而言，R_{5a}及R_{5e}可均為甲基；R_{5b}及R_{5d}均為氫；且R_{5c}選自由以下組成之群：氫、鹵離子(例如，F)、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基(例如，甲氧基)及經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)。在一些實例中，R_{5a}及R_{5e}可均為甲基；R_{5b}及R_{5d}均為氫；且R_{5c}選自由以下組成之群：氫、F、Cl、甲氧基及甲基。在一些實例中，R_{5a}、R_{5c}及R_{5e}各自為甲基；且R_{5b}及R_{5d}均為氫。在一些實施例中，R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基。

【0083】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a、R_b及R_c包含帶電胺。R_a、R_b及R_c中之至少一個可為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其中R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環。

【0084】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a、R_b及R_c中之僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其中R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在

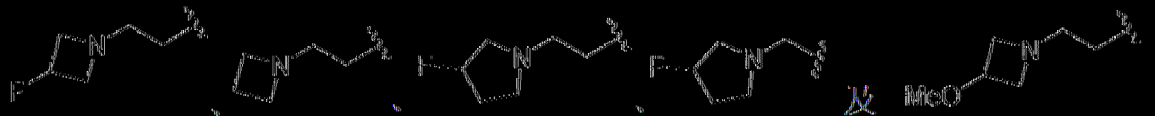
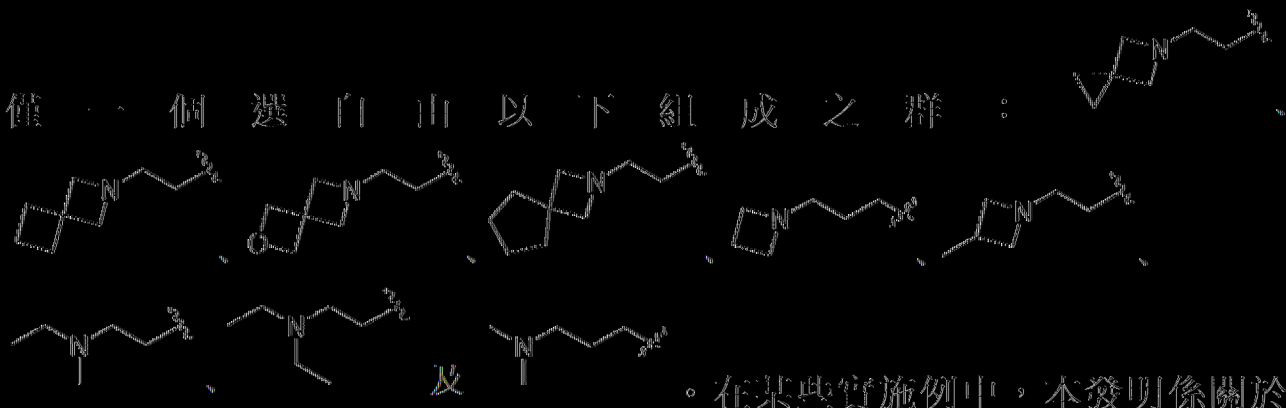
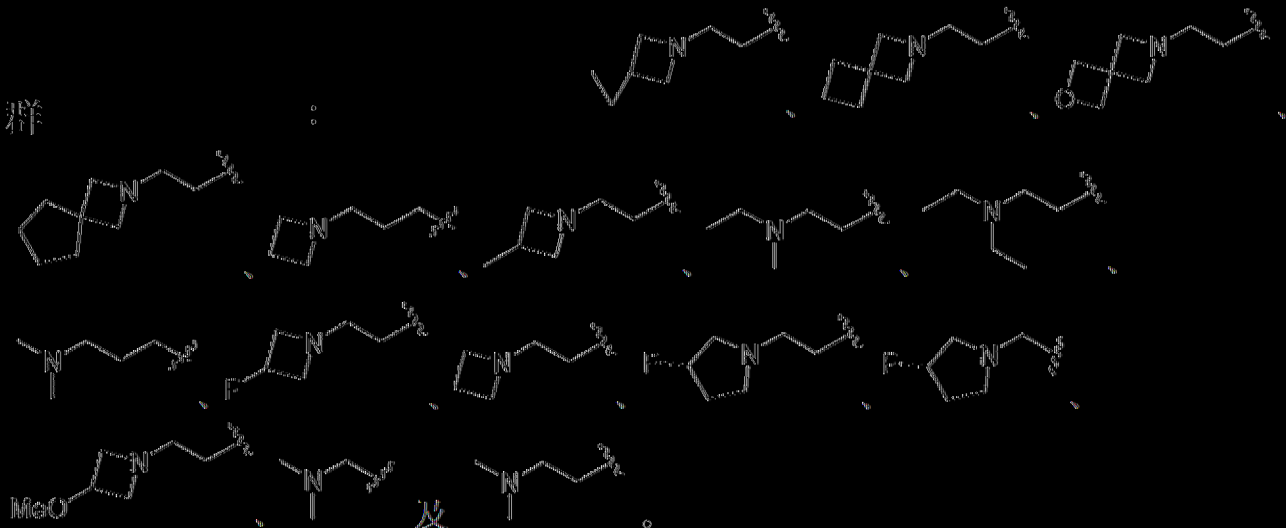
某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a、R_b及R_c中之僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其中R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a、R_b及R_c中之僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其中R_x及R_y獨立地選自由經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群。

【0085】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a、R_b及R_c中之僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a、R_b及R_c中之僅一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F、Cl)取代之4-6員雜環基環。

【0086】 在一些實施例中，R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3，且R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H及(C_1-C_6)烷基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F或Cl)取代之4-6員雜環基環。

【0087】 在一些實施例中，R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3，且R_a、R_b及R_c中

之至少一個為-(C1-C3)伸烷基-N(Rx)(Ry)，其中Rx及Ry獨立地選自由(C1-C6)烷基(例如，甲基)組成之群；或Rx及Ry與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F或Cl)取代之4-6員雜環基環。

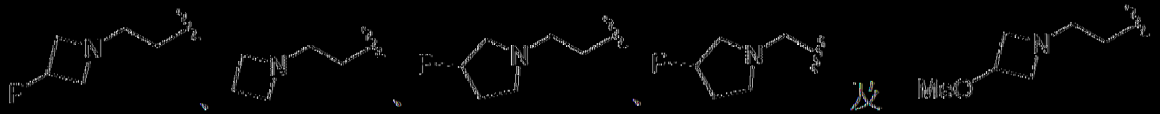
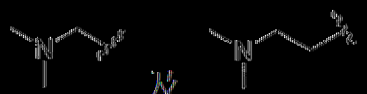
[0088] 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Ra、Rb及Rc中之至少一個選自由以下組成之群：  。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Ra、Rb及Rc中之至少一個選自由以下組成之群：  。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Ra、Rb及Rc中之至少一個選自由以下組成之群：  。

[0089] 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Ra選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C1-C3)烷基、鹵離

子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基及-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基及-OCF_3；且R_b及R_c中之一個為經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；其中R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環。

【0090】在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為Me。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為經取代之(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_a為未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$。在一些實施例中，-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$之-(C_1-C_5)伸烷基

經一或多個鹵離子或(C1-C4)烷基取代。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中(C1-C5)伸烷基-N(Rx)(Ry)為(C1-C4)伸烷基-N(Rx)(Ry)。

[0091] 在一些實施例中，Ra為經取代之(C1-C5)烷基、經取代之(C1-C4)烷氧基或經取代之(C1-C5)伸烷基-N(Rx)(Ry)，其中經取代意謂經鹵離子或(C1-C4)烷氧基取代。在一些實施例中，Ra為經取代之(C1-C5)烷基、經取代之(C1-C4)烷氧基或經取代之(C1-C5)伸烷基-N(Rx)(Ry)，其中經取代意謂經F或甲氧基取代。在一些實施例中，Ra選自由以下組成之群：  。在一些實施例中，Ra為  。在一些實施例中，Ra為 。在一些實施例中，Ra為CF3。

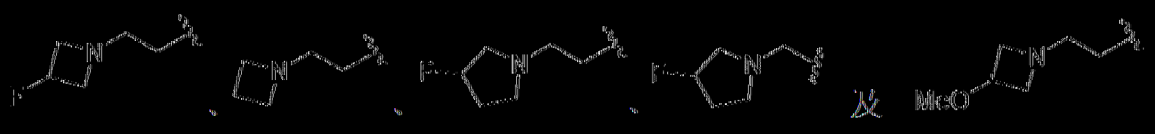
[0092] 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Ra選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C1-C5)烷基、鹵離子、CF3、C(H)F2、C(F)H2、經取代或未經取代之(C1-C4)烷氧基及OCF3；且Rb為經取代或未經取代之(C1-C5)伸烷基-N(Rx)(Ry)；其中Rx及Ry獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C1-C6)烷基或經取代或未經取代之(C1-C4)伸烷基-(C1-C4)烷氧基；或Rx及Ry與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環。

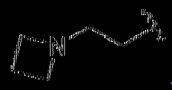
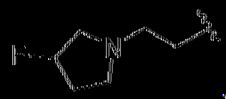
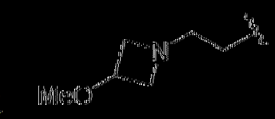
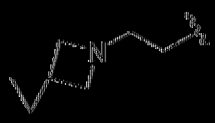
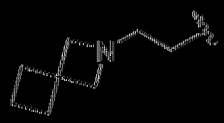
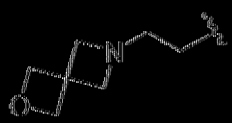
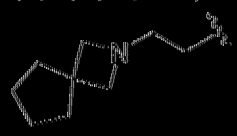
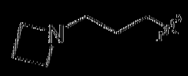
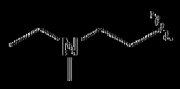
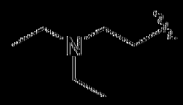
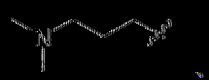
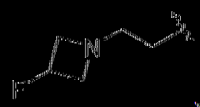
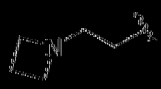
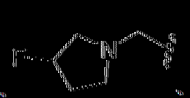
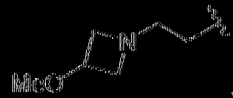
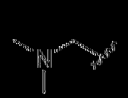
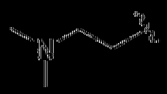
[0093] 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Rb為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Rb為Me。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中Rb為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，本

發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為經取代之(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為-OCF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b為未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。在一些實施例中，-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)之-(C_1-C_5)伸烷基經一或多個鹵離子或-(C_1-C_4)烷基取代。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)為-(C_1-C_4)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

【0094】在一些實施例中，R_b為經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代之(C_1-C_4)烷氧基或經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中經取代意謂經鹵離子或(C_1-C_4)烷氧基取代。在一些實施例中，R_b為經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代之(C_1-C_4)烷氧基或經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中經取代意謂經F或甲氧基取代。在一些實施例中，R_b為-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中R_x及R_y各自為甲基，或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F或Cl)取代之4-6員雜環基環。在一些實施例中，R_b為-(C_2-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中R_x及R_y各自為甲基，或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F或

Cl)取代之4-6員雜環基環。在一典實施例中，R_b為-(C_2-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中R_x及R_y各自為甲基，或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F或Cl)取代之4員雜環基環。在一典實施例中，R_b為-(C_2-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中R_x及R_y各自為甲基，或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F或Cl)取代之4-6員雜環基環。在一典實施例中，R_b為-(C_2-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)，其中R_x及R_y各自為甲基，或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F或Cl)取代之4員雜環基環。

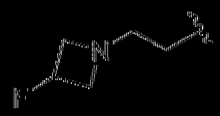
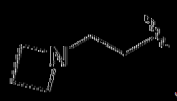
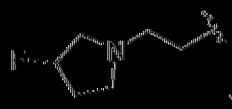
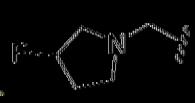
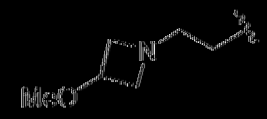
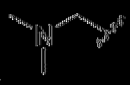
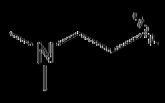
[0095] 在某典實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，R_b為 ，其中x為1或2；R_6為H且$R_{6'}$為視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)烷基(例如，CF_3)，或R_6及$R_{6'}$一起形成經取代或未經取代之3-6員環烷基或雜環烷基。在某典實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，R_b為 ，其中x為1或2；R_6為H且$R_{6'}$為視情況經一或多個鹵離子取代之(C_1-C_4)烷基(例如，CF_3)，或R_6及$R_{6'}$一起形成視情況經鹵離子(例如，F)、(C_1-C_4)烷基(例如，甲基)、(C_1-C_4)烷氧基(例如，甲氧基)、(C_3-C_6)環烷基(例如，螺環丙基)或(C_3-C_6)雜環烷基(例如，氧雜螺[3.3]庚基)取代之3-6員環烷基或雜環烷基。在一典實施例中，R_b選自由以下組成之群：  。在一典實施例中，R_b 。在某典實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，R_b選自由以下組成之群：

、  、  、 及  。在一些實施例中，R_b為 或 。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_b選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

〔0096〕在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為Me。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為鹵離子。在一些實施例中，鹵離子為Cl或F。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為CF_3。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為$C(H)F_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為$C(F)H_2$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為經取代之(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)烷氧基為甲氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為$-OCF_3$。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_c為經取代之$-(C_1-C_5)$伸烷基$-N-(R_x)(R_y)$。在某些實施例中，本發明係關

於前述化合物中之任一種，其中R_c為未經取代之(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$。在一些實施例中，(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$之(C_1-C_5)伸烷基經一或多個鹵離子或(C_1-C_4)烷基取代。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$為(C_1-C_4)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$。

[0097] 在一些實施例中，R_c為經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代之(C_1-C_4)烷氧基或經取代之(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$，其中經取代意謂經鹵離子或(C_1-C_4)烷氧基取代。在一些實施例中，R_c為經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代之(C_1-C_4)烷氧基或經取代之(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$，其中經取代意謂經F或甲氧基取代。

[0098] 在一些實施例中，R_c選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。在一些實施例中，R_c為  及  。

[0099] 在一些實施例中，R_a、R_b及R_c中之至少一個為H。

[0100] 在一些實施例中，R_a、R_b及R_c中之至少一個為帶電胺；且R_a、R_b及R_c中之至少一個為H。

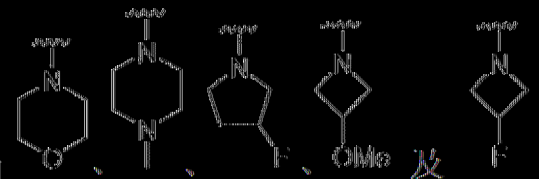
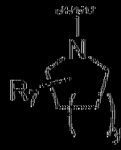
[0101] 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為經取代之(C_1-C_6)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為未經取代之(C_1-C_6)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為經取代之(C_1-C_4)烷基。在

一些實施例中，(C_1-C_6)烷基經OMe、CN或鹵離子取代。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-$(CH_2)_2$OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為Me。

【0102】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_y為H。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_y為經取代之(C_1-C_6)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_y為未經取代之(C_1-C_6)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_y為經取代之(C_1-C_4)烷基。在一些實施例中，(C_1-C_6)烷基經OMe、CN或鹵離子取代。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_y為未經取代之(C_1-C_4)烷基。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_y為(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基。在一些實施例中，(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基為-$(CH_2)_2$OMe。在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_y為Me。

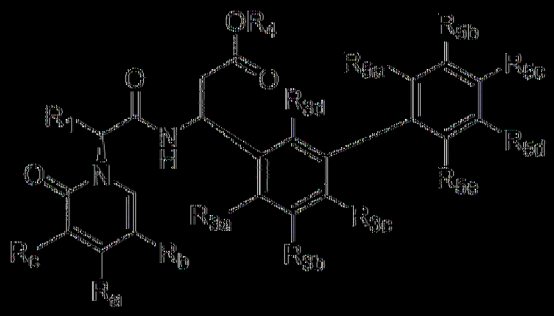
【0103】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x為Me；且R_y為Me。

【0104】 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員環。在一些實施例中，4-6員環為經取代或未經取代之雜環烷基。在一些實施例中，經取代之4-6員雜環烷基經鹵離子或(C_1-C_6)烷基取代。在一些實施例

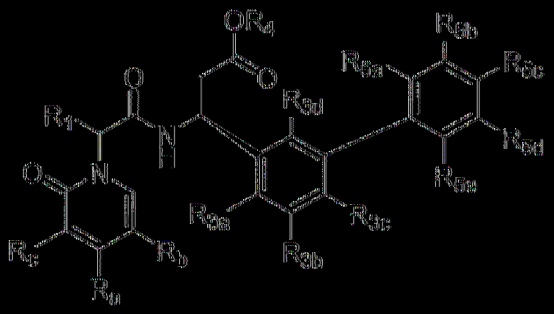
中，4-6員環為經取代或未經取代之雜芳基。在一些實施例中，經取代之4-6員雜芳基經鹵離子或(C1-C6)烷基取代。在一些實施例中，4-6員環選自  、、、、及。在一些實施例中，R_x及R_y與其所連接之N一起形成 。在一些實施例中，R_x及R_y與其所連接之N一起形成式  經取代或未經取代之4-6員環，其中y為0、1或2；且R_7為H、鹵離子、烷氧基、螺環3-5員環烷基及螺環3-5員雜環烷基。

[0105] 在一些實施例中，R_a為視情況經鹵離子取代之(C1-C5)烷基；R_b為-(C1-C5)伸烷基-N(Rx)(Ry)，其中R_x及R_y各自為甲基或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子或烷氧基(例如，甲氧基)取代之4-5員雜環基環；且R_c為氫、鹵離子或視情況經鹵離子取代之(C1-C3)烷基。在一些實施例中，R_a為視情況經鹵離子取代之甲基；R_b為-(C2-C3)伸烷基-N(Rx)(Ry)，其中R_x及R_y各自為甲基或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個鹵離子(例如，F)取代之4-5員雜環基環；且R_c為氫、鹵離子或視情況經鹵離子取代之甲基。在一些實施例中，R_a為甲基或CF_3；R_b為-(C2-C3)伸烷基-N(Rx)(Ry)，其中R_x及R_y各自為甲基或其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經一或多個F或甲氧基取代之4-5員雜環基環；且R_c為氫、F、CH_2F、CHF_2、CF_3。

[0106] 在某些實施例中，本發明係關於式(Ia)或(Ib)化合物：



(Ia)



(Ib)

其中

R_1、R_{3c}、R_{3d}、R_{5a}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}、R_{5e}、R_a、R_b及R_c係如上文關於式(I)所定義；

R_4為H；且

R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_3)伸烷基-$N(R_x)(R_y)$；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H及甲基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；且

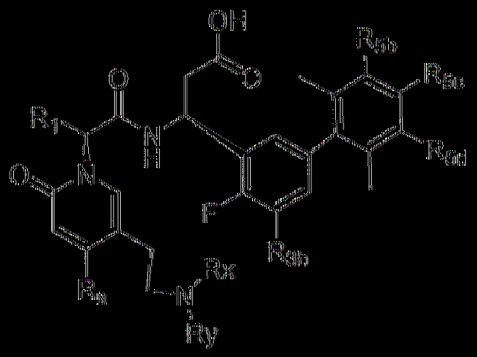
R_{3a}及R_{3b}各自獨立地選自由以下組成之群：甲基及F。

[0107] 在某些實施例中，本發明係關於圖1中所描繪之化合物中之任一種。在某些實施例中，本發明係關於圖2中所描繪之化合物中之任一種。在某些實施例中，本發明係關於圖3中所描繪之化合物中之任一種。在某些實施例中，本發明係關於圖4中所描繪之化合物中之任一種。

[0108] 在某些實施例中，化合物為不為圖1中所描繪之化合物之

式(I)化合物。在某些實施例中，化合物為不為圖2中所描繪之化合物之式(I)化合物。在某些實施例中，化合物為不為圖3中所描繪之化合物之式(I)化合物。在某些實施例中，化合物為不為圖4中所描繪之化合物之式(I)化合物。在某些實施例中，化合物為不為圖2、圖3或圖4中所描繪之化合物之式(I)化合物。

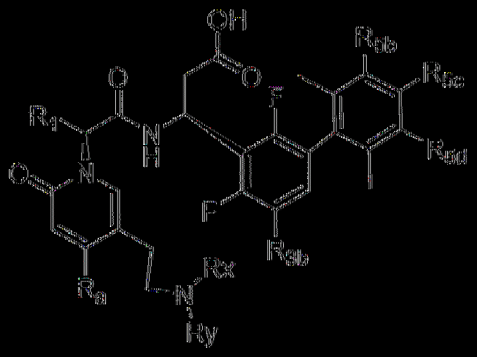
[0109] 在某些實施例中，本發明係關於式(IIIa)化合物：



(IIIa)，

其中R_1、R_a、R_x、R_y、R_{3b}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}係如上文關於式(I)所定義。

[0110] 在某些實施例中，本發明係關於式(IVa)化合物：



(IVa)，

其中R_1、R_a、R_x、R_y、R_{3b}、R_{5b}、R_{5c}、R_{5d}係如上文關於式(I)所定義。

[0111] 在某些實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化

合物：

(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸；

(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

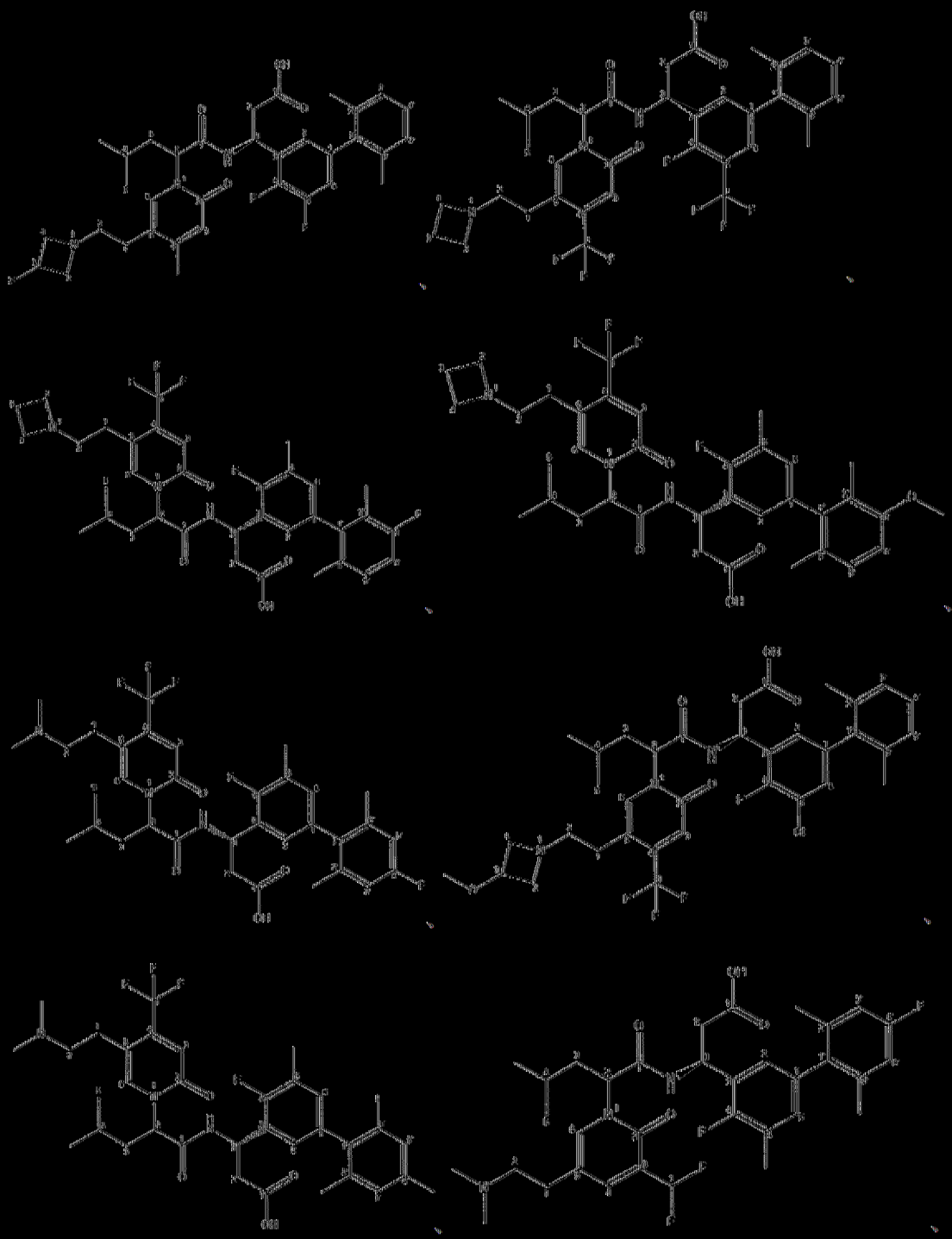
(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸；

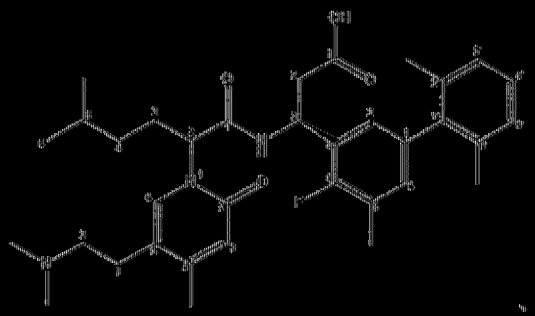
(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；及

(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

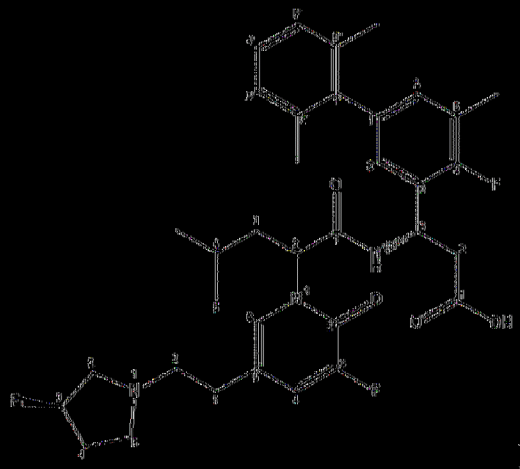
〔0112〕在某些實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：





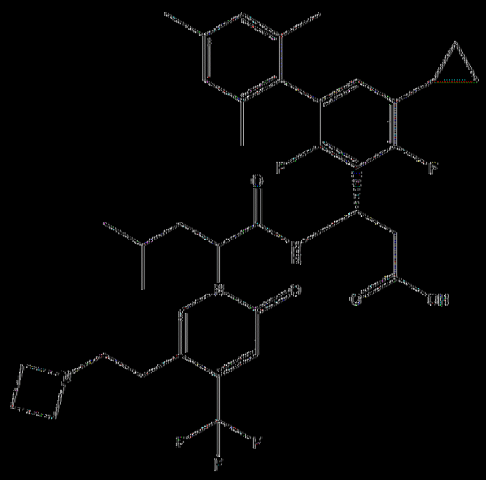
、

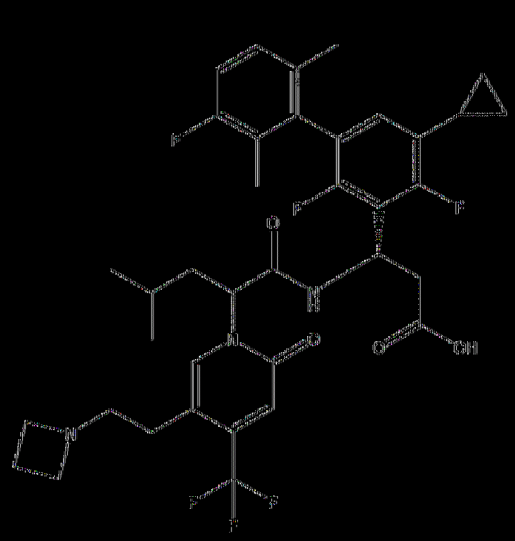
及

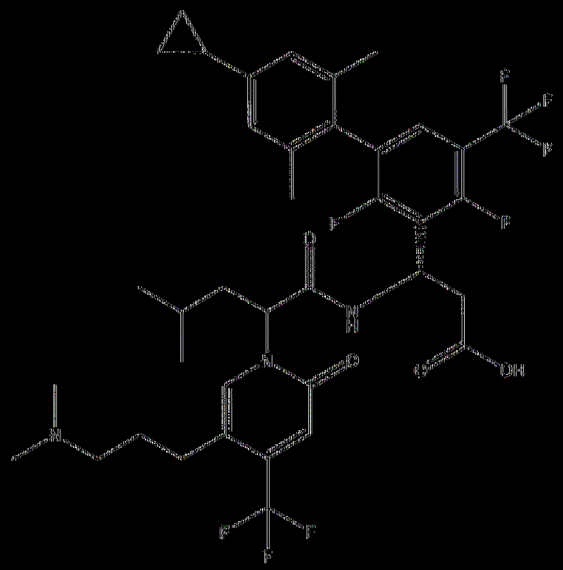


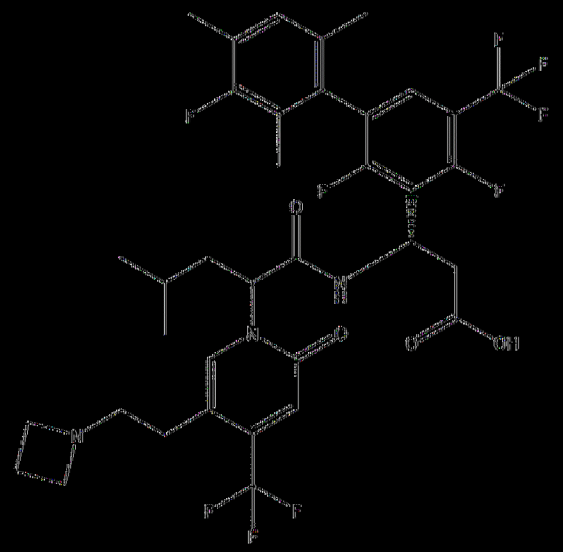
或其醫藥學上可接受之鹽。

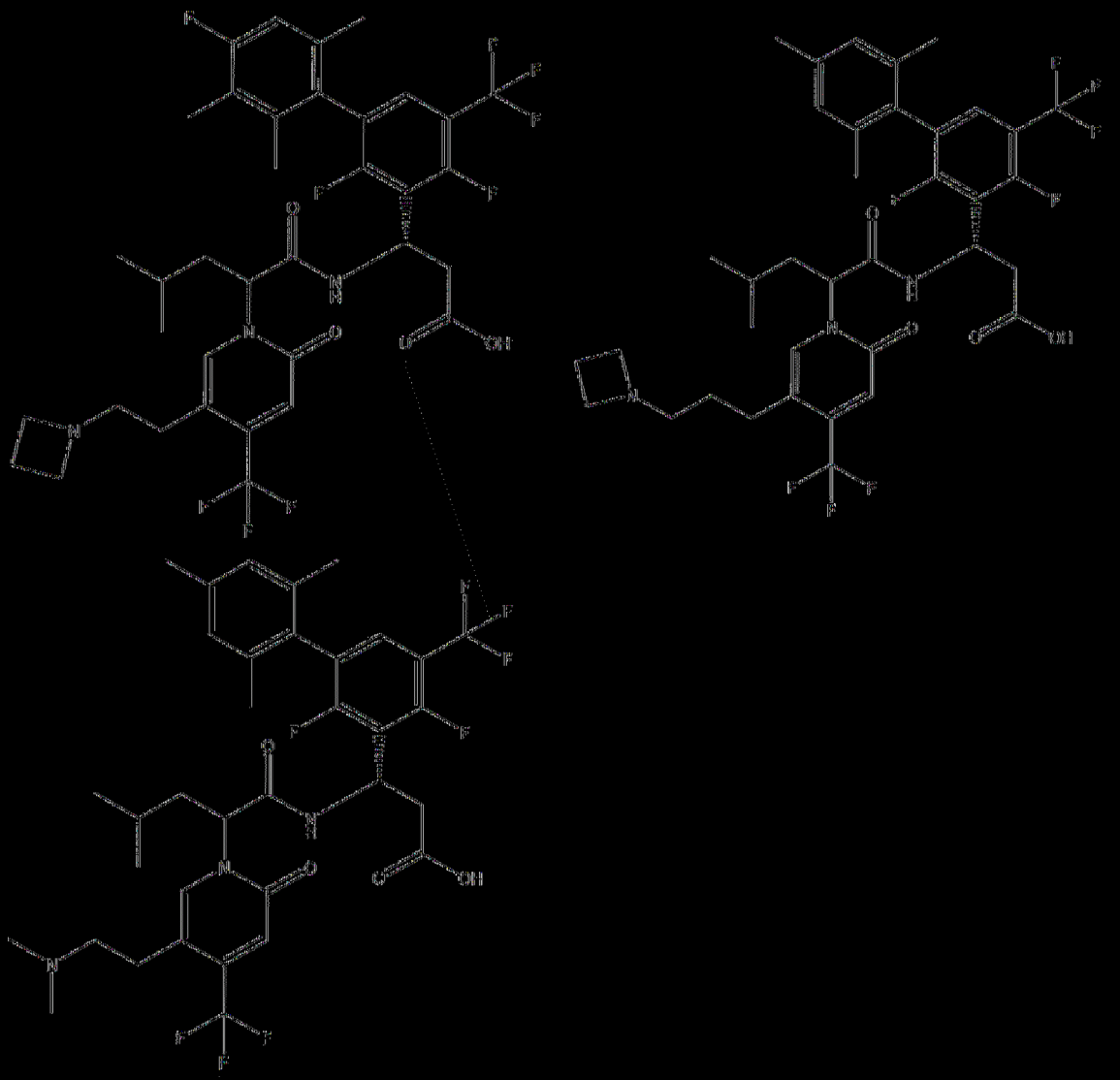
[0113] 在某些實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：











。

[0114] 在某些實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)

吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

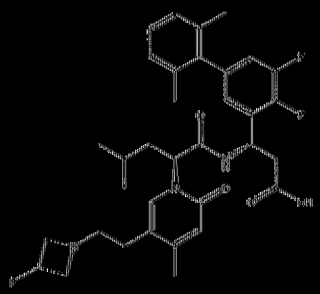
(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；及

(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三 甲 基-[1,1'-聯 苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-

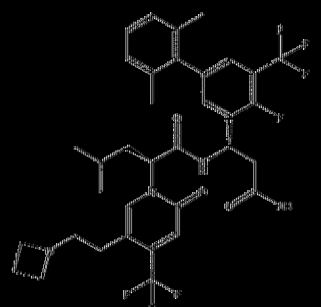
((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

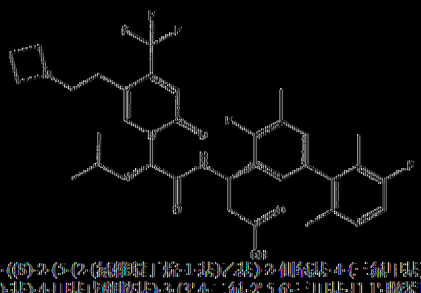
[0115] 在某些實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：



(S)-3-(4,5-二氟-2,6-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

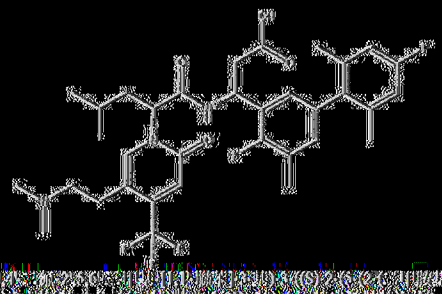


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氟磺醯)苯-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2,6-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

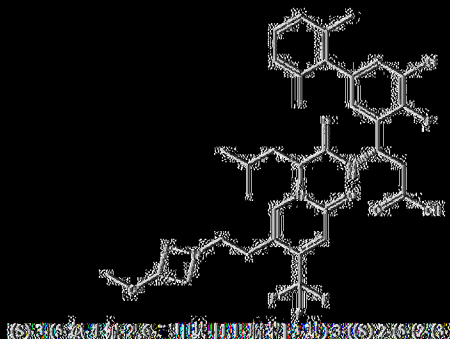


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氟磺醯)苯-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

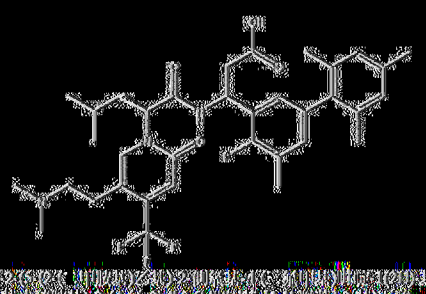
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氟磺醯)苯-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2,5,6-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氟磺醯)苯-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2,5,6-三甲基-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

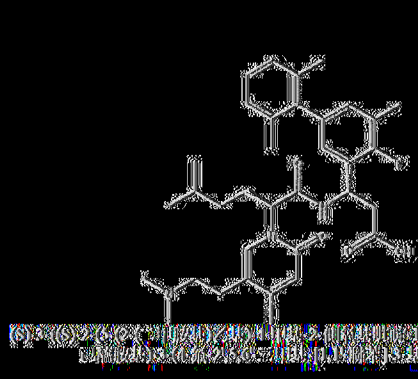
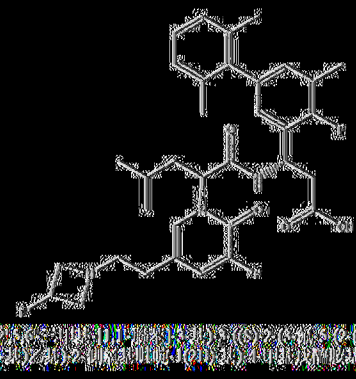


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氟磺醯)苯-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2,5,6-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氟磺醯)苯-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2,5,6-三甲基-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

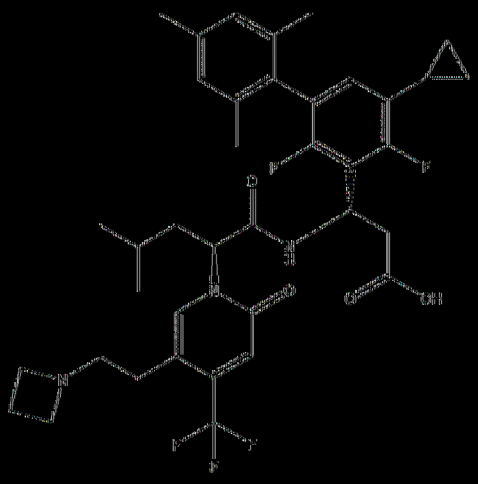
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氟磺醯)苯-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2,5,6-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

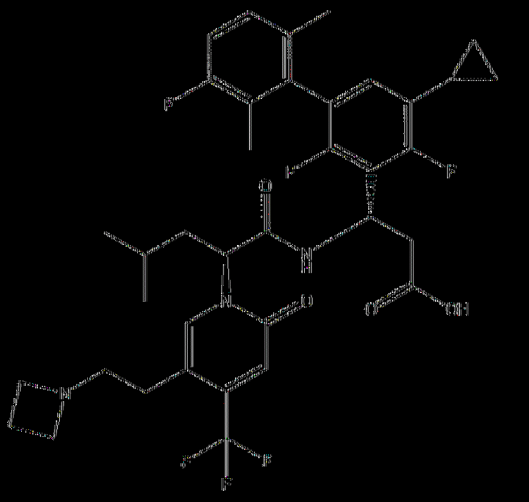
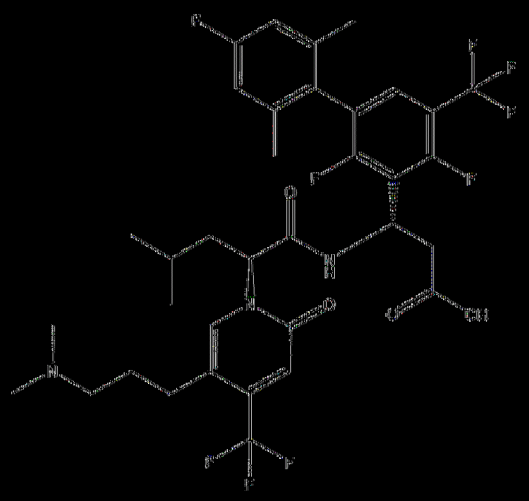
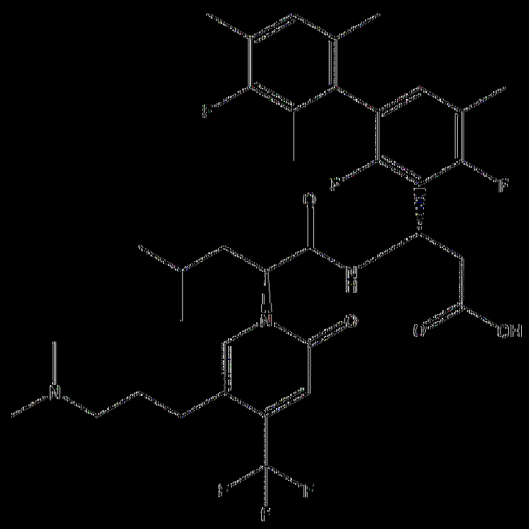



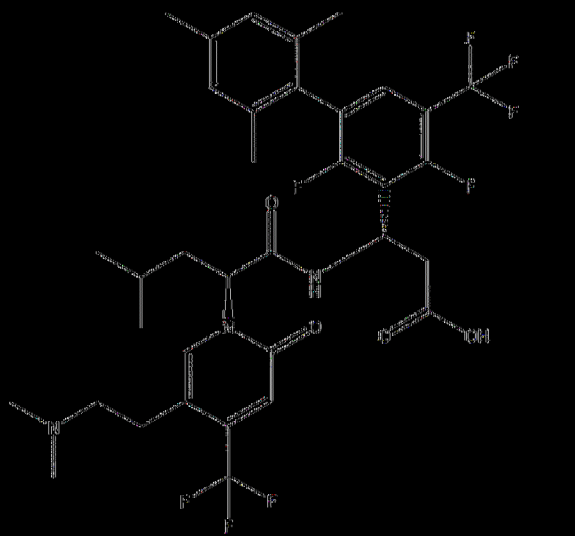
及 ，或其醫藥學上可接受之鹽。

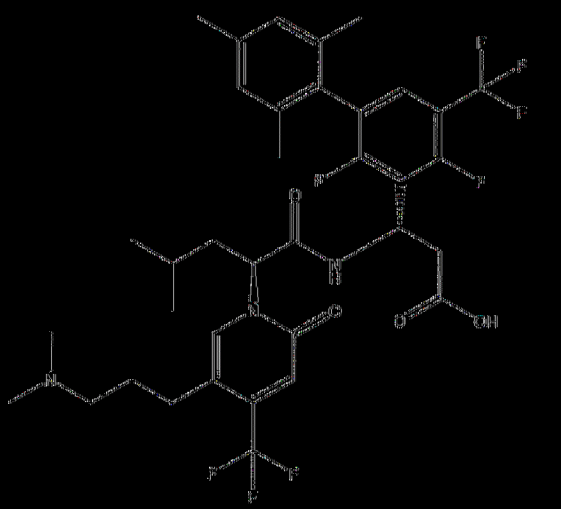
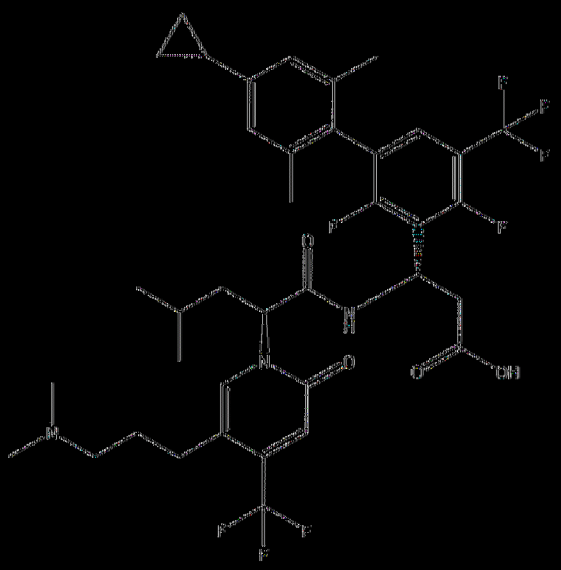
[0116] 在某些實施例中，本發明係關於前述化合物中之任一種，其中化合物係呈醫藥學上可接受之鹽之形式。

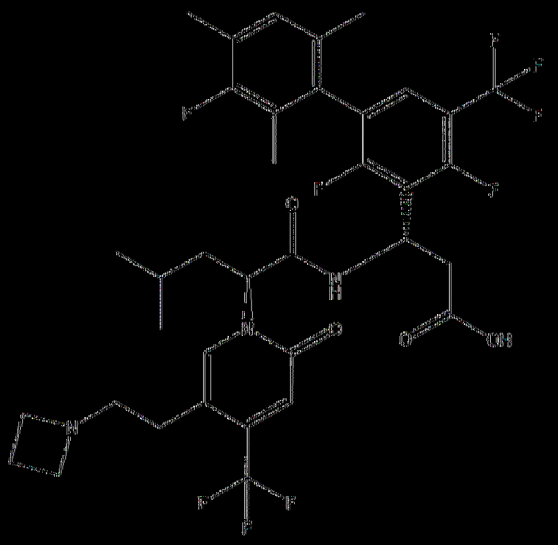
[0117] 在某些實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群之化合物：

結構	名稱
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

結構	名稱
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸
	(3S)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

結構	名稱
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4-三氟-2,3',6-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸
	(S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

結構	名稱
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸
	(S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸
	(S)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

結構	名稱
	(3S) 3 ((S) 2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,3',4' 三氟 2',4',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)內酸

[0118]

例示性醫藥組合物

式(I)化合物可在各種醫藥組合物中經調配。式(I)化合物(包括如本文所提供之式(Ia)及式(Ib)化合物)以及其醫藥學上可接受之鹽可為與一或多種其他成分組合以形成藥物物質醫藥組合物之活性醫藥成分(API)。藥物物質(DS)醫藥組合物可包含API (亦即，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑。可選擇與調配物之其他成分相容且適當地對預期療法而言安全且有效之一或多種載劑、一或多種稀釋劑或一或多種賦形劑。所需重量濃度之作為活性醫藥成分(API)之式(I)化合物可在調配物批料中與其他非活性成分組合以形成藥物物質(DS)。醫藥學上可接受之組合物可經調配用於藉由適當途徑，例如藉由經口遞送(包括以膠囊或錠劑形式)以單位劑型投與。該等組合物可藉由使包含式(I)化合物之活性醫藥成分(API)與一或多種載劑或一或多種賦形劑締合來製備。

[0119] 在某些實施例中，本發明提供經調配用於經口遞送$\alpha_4\beta_7$整

合素抑制劑之醫藥組合物，該組合物包含作為API之式(I) $\alpha_4\beta_7$整合素抑制劑化合物及經調配用於經口治療性投與$\alpha_4\beta_7$整合素抑制劑化合物之醫藥學上可接受之載劑。

【0120】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0121】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0122】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0123】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0124】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0125】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0126】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟

甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0127】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0128】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0129】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0130】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0131】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0132】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分

(API)之化合物(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0133】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0134】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0135】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0136】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0137】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0138】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0139】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0140】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

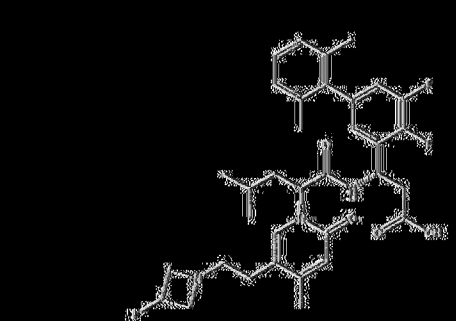
【0141】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

【0142】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

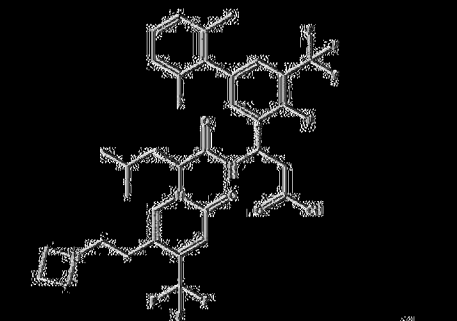
【0143】在某些實施例中，本發明提供包含作為活性醫藥成分(API)之化合物(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯

胺基)內酸或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。

[0144] 在某些實施例中，本發明係關於包含選自由以下組成之群之化合物之醫藥組合物：

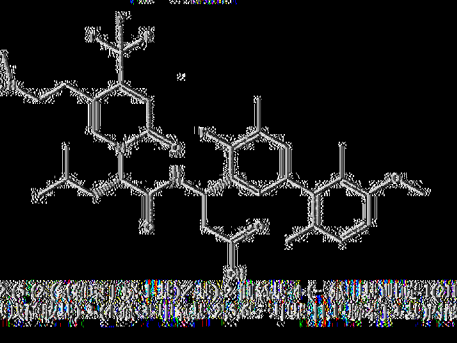


(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

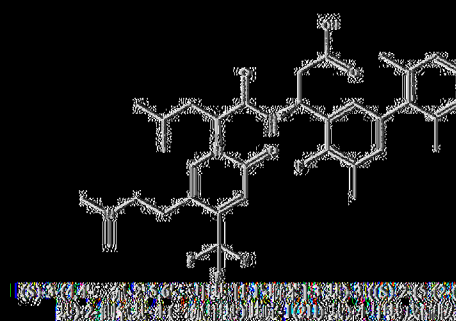


(S)-2-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

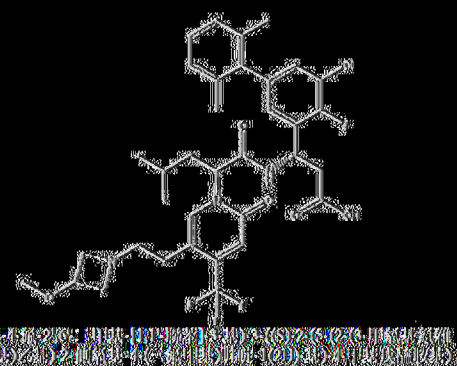
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



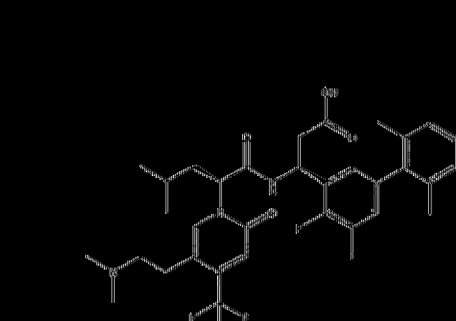
(S)-2-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



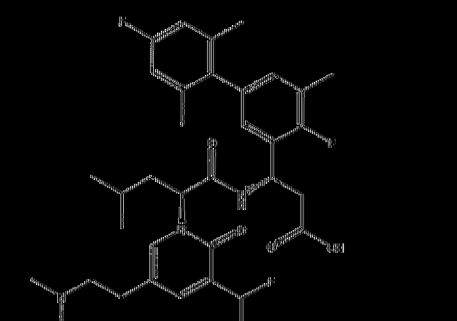
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



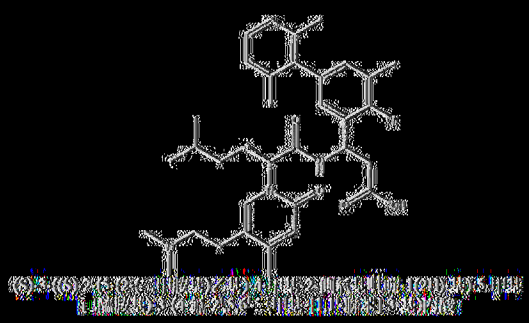
(S)-2-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

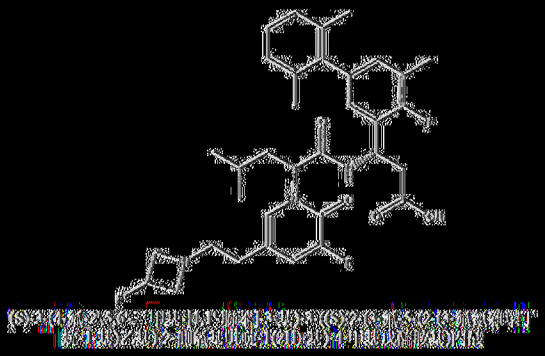


(S)-3-(4,4'-二氟-2,5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-硫代-4-(三氟甲基)咪唑-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；



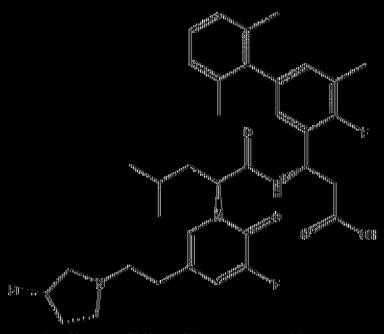
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(三氟甲基)乙基)-4-甲基-2-側氧基-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

，



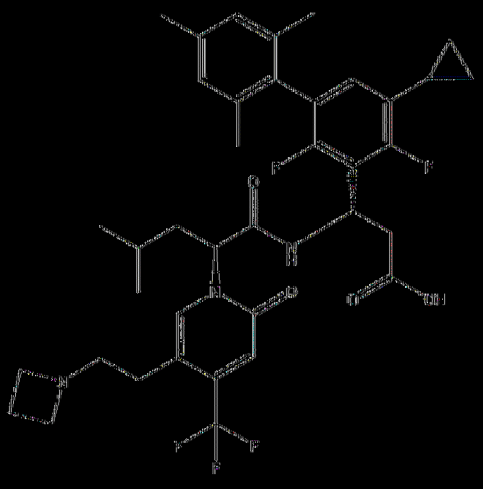
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(三氟甲基)乙基)-4-甲基-2-側氧基-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

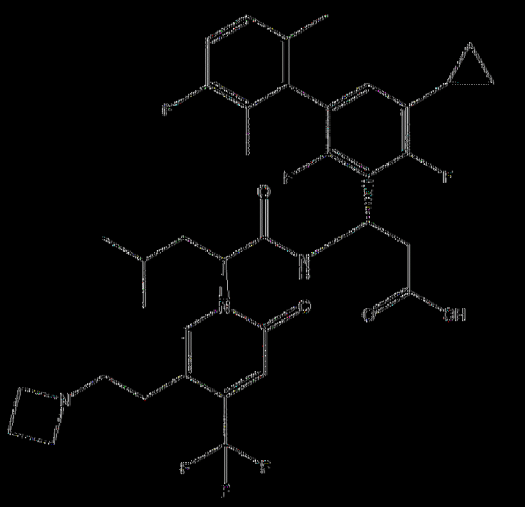
，

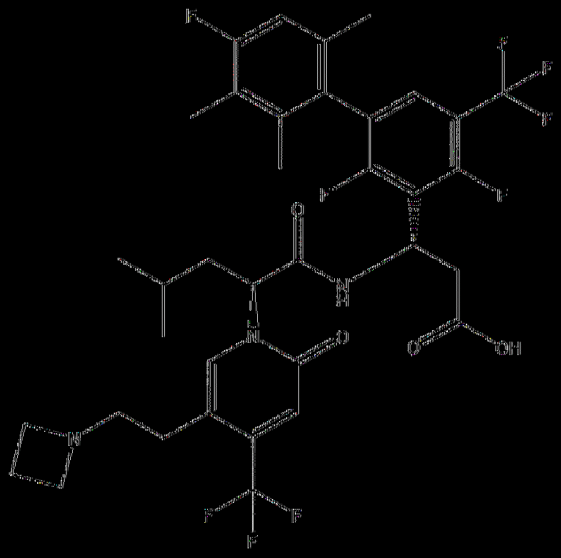
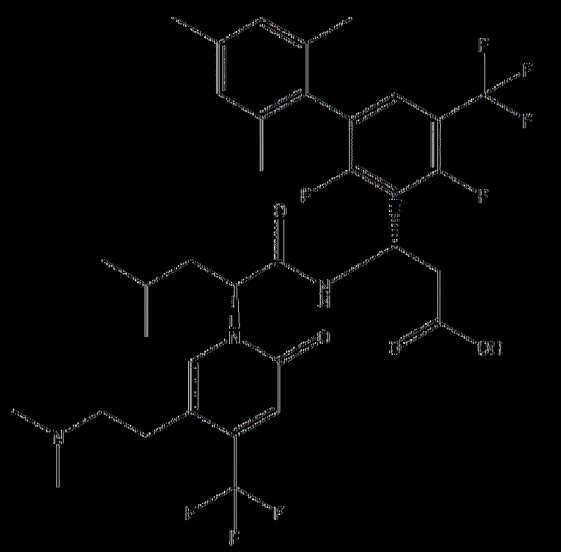
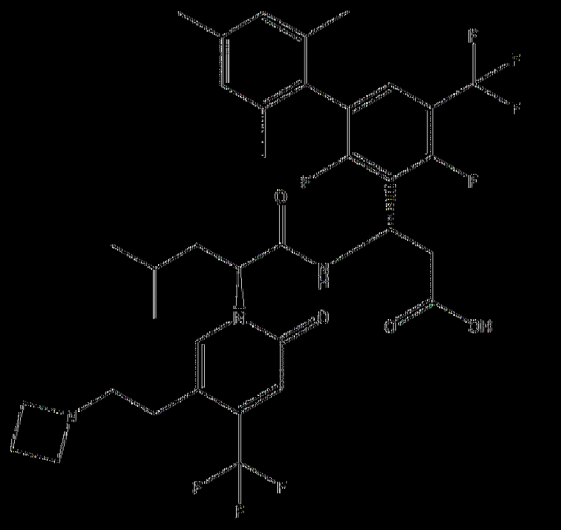


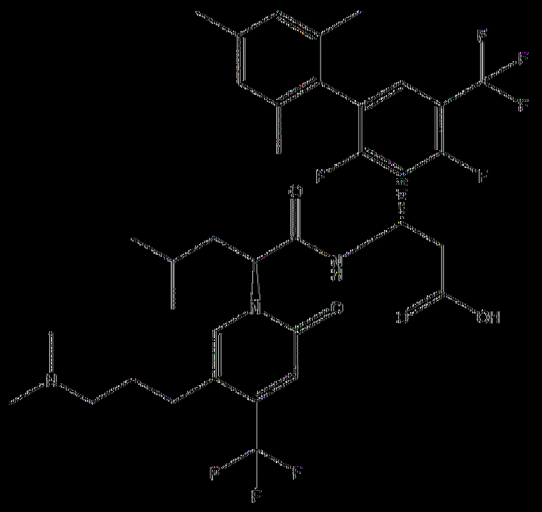
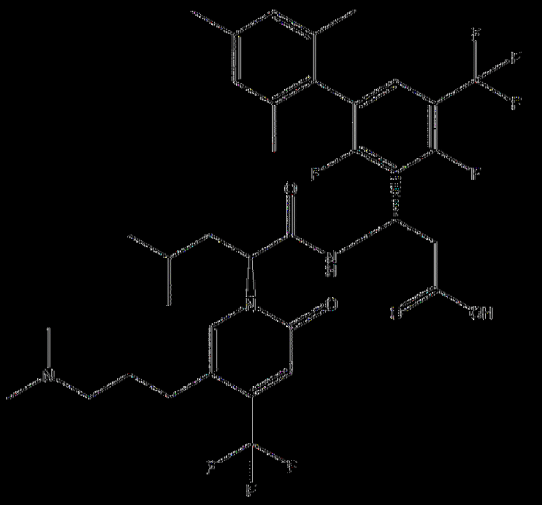
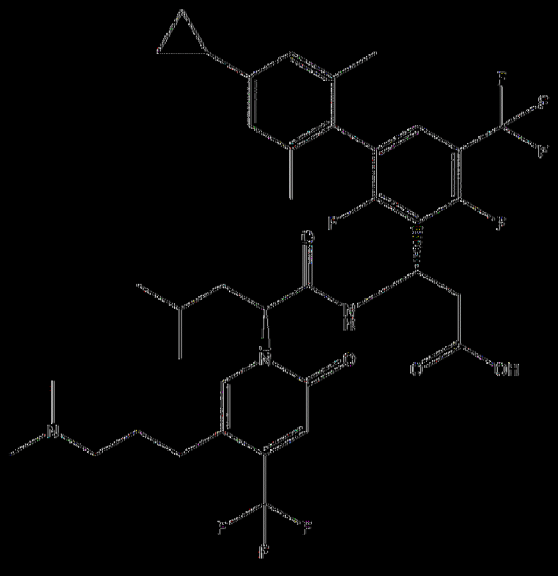
及 (S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0145】在某些實施例中，本發明係關於包含作為活性醫藥成分(API)之選自由以下組成之群之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物：

結構	名稱
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

結構	名稱
	(3S) 3 ((S) 2 (6 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (5 環內基 2,3',4' 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸
	(S) 3 ((S) 2 (6 (3 (二甲胺基)內基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4,4' 三氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)內酸
	(3S) 3 ((S) 2 (6 (3 (二甲胺基)內基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,3',4' 三氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸

結構	名稱
	(3S) 3 ((S) 2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4,4' 三氟 2',3',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸
	(S) 3 (2,4 三氟 2',4',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 ((S) 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸
	(S) 3 ((S) 2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 三氟 2',4',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸

結構	名稱
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸
	(S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸
	(S)-3-(1'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

結構	名稱
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸。

[0146] 包含式(I)化合物之醫藥學上可接受之組合物可藉由各種程序來製備。舉例而言，式(I)化合物可用合適賦形劑、稀釋劑或載劑來調配且成形為錠劑或膠囊及其他合適劑型。

[0147] 醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量之包含式(I)化合物之API的單位劑型提供。此類單位可視所治療之病況、投與途徑以及患者年齡、體重及病況而含有所需量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。因此，該等單位劑量可以所需劑量間隔投與。藥物組合物中之活性化合物之濃度應視諸如藥物之吸收、失活及排泄速率以及熟習此項技術者已知之其他因素的各種適用參數及考慮因素而定。應注意，劑量值亦隨待緩解之病況之嚴重程度而變化。應進一步理解，對於任何特別個體，特定劑量方案應根據個體需要及投與組合物或監督組合物投與之人員之專業判斷而隨時間推移加以調整，且本文所闡述之濃度範圍值為例示性的且不意欲限制所主張組合物之範疇或實踐。活性成分可一次投與，或可分成多次較小劑量以不同時間間隔投與。

[0148] 在某些實施例中，活性化合物之投與模式為口服。口服組合物一般包括惰性稀釋劑或可食用載劑。其可封閉在明膠膠囊中或壓縮成

錠劑。出於經口治療性投與之目的，活性化合物可併有賦形劑且以錠劑、糖衣錠或膠囊形式使用。醫藥學上可相容之黏合劑及/或佐劑材料可作為該組合物之一部分包括在內。經調配用於經口遞送之包含式(I)化合物之醫藥組合物可以諸如膠囊之單位劑型以式(I)化合物之所需劑量濃度製備。對於以液體形式進行之經口投與，口服藥物組分可與諸如乙醇、甘油、水及其類似物之任何口服無毒醫藥學上可接受之惰性載劑組合。對於以錠劑或膠囊形式進行之經口投與，式(I)化合物可與口服無毒醫藥學上可接受之惰性載劑組合。適用於該等調配物之賦形劑、稀釋劑及載劑之其他實例包括以下：諸如澱粉及糖之填充劑及增量劑；及諸如纖維素衍生物之黏合劑。此外，當需要或必要時，亦可將合適黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。合適黏合劑包括澱粉、天然糖、天然及合成膠及其類似物。潤滑劑及/或助滑劑可用於此等劑型中。

【0149】 錠劑、丸劑、膠囊、糖衣錠及其類似者可含有以下成分或具有類似性質之化合物中之任一種：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如海藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或斯特羅特斯(Sterotes)；助滑劑，諸如膠態二氧化矽；甜化劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、柳酸甲酯或橙調味劑。當單位劑型為膠囊時，除以上類型之材料之外，其亦可含有諸如脂肪油之液體載劑。另外，單位劑型可含有例如糖包衣或其他腸溶劑之調節劑量單位之物理形式之各種其他材料。

【0150】 化合物可作為酏劑、懸浮液、糖漿、粉片或其類似者之組分投與。除一或多種活性化合物之外，糖漿亦可含有作為甜化劑之蔗糖或甜味劑以及某些防腐劑、染料及著色劑及調味劑。

【0151】 化合物可調配為適合於非經腸投與，例如肌內、皮下或靜脈內途徑投與之溶液。舉例而言，式(I)化合物可溶解於合適緩衝液中。包含所需濃度之式(I)化合物之醫藥組合物可調配為可注射藥物溶液(在有用動物研究中，例如在臨床前動物研究中)。

【0152】

例示性方法

抑制$\alpha_4\beta_7$之化合物可用於研發用以治療潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病患者之藥劑。潰瘍性結腸炎(UC)及克羅恩氏病(CD)患者患有消化道中自體免疫發炎，且對於許多此等患者，$CD4^+$記憶T細胞經由其在腸內分泌促發炎效應細胞介素之能力驅動疾病之發展及病發，影響周圍免疫細胞及組織。咸信此等疾病病況之發展及病發包括T細胞外滲，使得血液進入腸中之組織中，經由整合素相關機制導致在UC及CD中所見之發炎性病況。$\alpha_4\beta_7$抑制可破壞此機制，藉此防止T細胞定位至組織且有效地治療及預防諸如UC及CD之疾病。導向至腸之T細胞需要整合素$\alpha_4\beta_7$及趨化介素受體CCR9之表面表現。儘管細胞利用CCR9以逆著於小腸中表現之CCL25之梯度遷移，但$\alpha_4\beta_7$為結合配位體，亦即黏膜位址素細胞黏附分子1(MAdCAM-1)之連繫分子。整合素$\alpha_4\beta_7$以高親和力結合MAdCAM-1，促進細胞滾動及堅固黏附，接著外滲至組織中。

【0153】 醫藥組合物可包含抑制發炎性細胞上使得此等細胞能夠黏附至黏膜位址素細胞黏附分子-1 (MAdCAM-1)之$\alpha_4\beta_7$整合素且抑制或防止此等細胞進入腸固有層及腸相關淋巴組織的化合物。

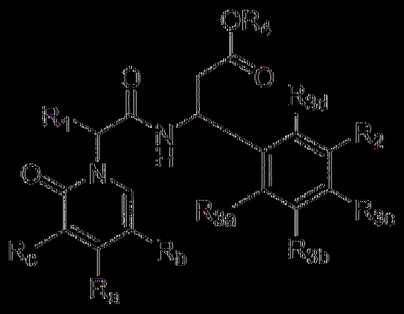
【0154】 式(I)化合物係使用如實例5中所描述之螢光偏振(FP)分析來加以評估。FP分析係用於評估經純化蛋白質上之化合物之效力。FP分

析由量測結合至替代或經截短配位體之經純化整合素αβ異二聚體胞外域或頭段(headpiece)組成。本文提供針對例示性式(I)化合物之FP分析結果。

[0155] 式(I)化合物進一步使用如實例6中所描述之用於檢驗結合至於細胞上表現之受體之自由配位體之化合物效力的配位體結合分析(LBA)來加以評估。MAdCAM配位體結合分析使用流動式細胞量測術以量測在存在Mn+之情況下經螢光標記之MAdCAM-1-Fc與RPMI 8866細胞的結合。此分析評估化合物與細胞表面上之天然全長受體之結合。MAdCAM配位體結合分析之一個優勢在於其定量且鑑別超出FP分析之功能性敏感度限值(在Mn+中為~10 nM)之強效化合物活性的能力。配位體結合分析(LBA)係用於檢驗結合至於細胞上表現之受體之自由配位體的化合物效力及選擇性。

[0156] 在一典實施例中，本發明化合物可選自以下經編號實施例中之一或多個：

1. 一種式(I)化合物：



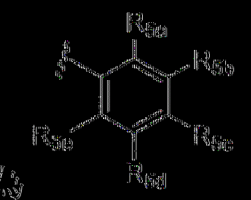
(I)

其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Me、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$及-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_3-C_6)環烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_2為  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、$-OCF_3$及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}及R_{3d}為H；

R_4為H或經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基；

R_{5a}及R_{5c}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

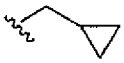
R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；

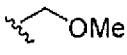
或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如實施例1之化合物，其中R_1為甲基、乙基、正丙基、異丙

基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。

3. 如實施例2之化合物，其中R_1為異丁基。

4. 如實施例1之化合物，其中R_1為  。

5. 如實施例1之化合物，其中R_1為  。

6. 如實施例1至5中任一例之化合物，其中R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：鹵離子、經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、CF_3、$C(H)F_2$及$C(F)H_2$。

7. 如實施例6之化合物，其中R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：鹵離子及$(C_1\text{-}C_4)$烷基。

8. 如實施例7之化合物，其中鹵離子為Cl或F。

9. 如實施例7或8之化合物，其中$(C_1\text{-}C_4)$烷基為甲基。

10. 如實施例1至7中任一例之化合物，其中R_{3a}為甲基；且R_{3b}為F。

11. 如實施例1至7中任一例之化合物，其中R_{3a}為F；且R_{3b}為甲基。

12. 如實施例1至11中任一例之化合物，其中R_4為H。

13. 如實施例1至11中任一例之化合物，其中R_4為甲基、乙基、正丙基、異丙基。

14. 如實施例1至13中任一例之化合物，其中R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$及經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷基。

15. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為鹵離子。

16. 如實施例15之化合物，其中R_{5a}為F或Cl。

17. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為CF_3。

18. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(H)F_2$。

19. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(F)H_2$。

20. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

21. 如實施例20之化合物，其中R_{5a}為甲基。

22. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為經至少一個鹵離子取代之經取代(C_1-C_5)烷基。

23. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

24. 如實施例23之化合物，其中R_{5a}為OMe。

25. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為鹵離子。

26. 如實施例25之化合物，其中R_{5e}為F或Cl。

27. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為CF_3。

28. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(H)F_2$。

29. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(F)H_2$。

30. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

31. 如實施例30之化合物，其中R_{5e}為甲基。

32. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為經至少一個鹵離子取代之經取代(C_1-C_5)烷基。

33. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-

C_4)烷氧基。

34. 如實施例33之化合物，其中R_{5e}為OMe。

35. 如實施例1至34中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基及經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

36. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為H。

37. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為鹵離子。

38. 如實施例37之化合物，其中R_{5b}為Cl或F。

39. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為CF_3。

40. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(H)F_2$。

41. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(F)H_2$。

42. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

43. 如實施例37之化合物，其中R_{5b}為甲基。

44. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

45. 如實施例44之化合物，其中R_{5b}為OMe。

46. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。

47. 如實施例46之化合物，其中R_{5b}為環丙基。

48. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為H。

49. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為鹵離子。

50. 如實施例49之化合物，其中R_{5c}為Cl或F。

51. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為CF_3。

52. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(H)F_2$。

53. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(F)H_2$。

54. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

55. 如實施例54之化合物，其中R_{5c}為甲基。

56. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

57. 如實施例56之化合物，其中R_{5c}為OMe。

58. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。

59. 如實施例58之化合物，其中R_{5b}為環丙基。

60. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為H。

61. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為鹵離子。

62. 如實施例61之化合物，其中R_{5d}為Cl或F。

63. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為CF_3。

64. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(H)F_2$。

65. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(F)H_2$。

66. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

67. 如實施例66之化合物，其中R_{5d}為甲基。

68. 如實施例1至67中任一例之化合物，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

69. 如實施例68之化合物，其中R_{5d}為OMe。

70. 如實施例1至67中任一例之化合物，其中R_{5d}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。

71. 如實施例70之化合物，其中R_{5d}為環丙基。

72. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}及R_{5d}各自為H。

73. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為H。

74. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為Me。

75. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為鹵離子。

76. 如實施例75之化合物，其中R_a為Cl或F。

77. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為CF_3。

78. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為$C(H)F_2$。

79. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為$C(F)H_2$。

80. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

81. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為經F或OMe取代之經取代-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

82. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為H。

83. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為Me。

84. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為鹵離子。

85. 如實施例84之化合物，其中R_b為Cl或F。

86. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為CF_3。

87. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為$C(H)F_2$。

88. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為$C(F)H_2$。

89. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

90. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為經F或OMe取代之經取代-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

91. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為H。

92. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為Me。

93. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為鹵離子。

94. 如實施例93之化合物，其中R_c為Cl或F。

95. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為CF_3。

96. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為$C(H)F_2$。

97. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為$C(F)H_2$。

98. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

99. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為經F或OMe取代之經取代-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

100. 如實施例1至99中任一例之化合物，其中R_x為H。

101. 如實施例1至99中任一例之化合物，其中R_x為未經取代之(C_1-C_6)烷基。

102. 如實施例1至100中任一例之化合物，其中R_y為H。

103. 如實施例1至100中任一例之化合物，其中R_y為未經取代之(C_1-C_6)烷基。

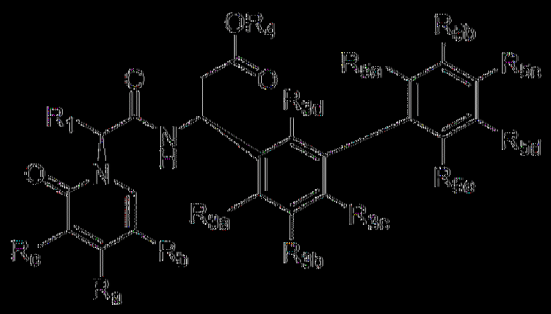
104. 如實施例1至72、80至81、89至90及98至99中任一例之化合物，其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成未經取代之4-6員環。

105. 如實施例1至72、80至81、89至90及98至99中任一例之化合物，其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成經至少一個鹵離子、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基或OMe取代之經取代4-6員環。

106. 如實施例104或105之化合物，其中該4-6員環為3-6員雜環烷基。

107. 如實施例104或105之化合物，其中該4-6員環為4-5員雜環烷基。

108. 如實施例1之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物：



(Ia)

其中

R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_3)伸烷基-$N(R_x)(R_y)$；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H及甲基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員環；且

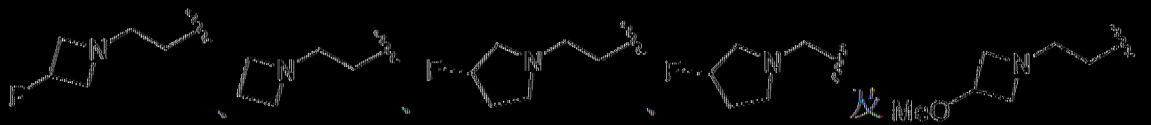
R_{3a}及R_{3b}各自獨立地選自由以下組成之群：甲基及F。

109. 如實施例108之化合物，其中R_{5a}及R_{5c}獨立地為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

110. 如實施例108或109之化合物，其中R_b為未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-$N(R_x)(R_y)$。

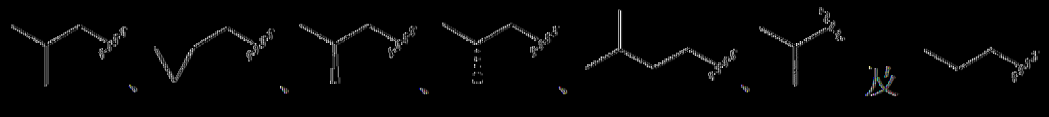
111. 如實施例1或108之化合物，其中R_a選自由以下組成之群：H、

$C(H)F_2$、CF_3及Mc。

112. 如實施例1或108之化合物，其中R_b選自由以下組成之群：  。

113. 如實施例1或108之化合物，其中R_b選自由以下組成之群： 。

114. 如實施例1或108之化合物，其中R_c為H或F。

115. 如實施例1及108至114中任一例之化合物，其中R_1選自由以下組成之群：  。

116. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為CF_3。

117. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(H)F_2$。

118. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(F)H_2$。

119. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為甲基。

120. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為OMc。

121. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為F或Cl。

122. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為H。

123. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為CF_3。

124. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(H)F_2$。

125. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(F)H_2$。

126. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為甲基。

127. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為OMc。

128. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為F或Cl。

129. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為H。

130. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為CF_3。

131. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(H)F_2$。

132. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(F)H_2$。

133. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為甲基。

134. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為OMe。

135. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為F或Cl。

136. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為H。

137. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為CF_3。

138. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(H)F_2$。

139. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(F)H_2$。

140. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為甲基。

141. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為OMe。

142. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為F或Cl。

143. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為CF_3。

144. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(H)F_2$。

145. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(F)H_2$。

146. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為甲基。

147. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為OMe。

148. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為F或Cl。

149. 如實施例1及108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中之至少一個為H。

150. 如實施例1及108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中之至少兩個為H。

151. 如實施例1及108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}為H。

152. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為H。

153. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為甲基。

154. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為鹵離子。

155. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為CF_3。

156. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為$C(H)F_2$。

157. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為$C(F)H_2$。

158. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為OMe。

159. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為H。

160. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為甲基。

161. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為鹵離子。

162. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為CF_3。

163. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為$C(H)F_2$。

164. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為$C(F)H_2$。

165. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為OMe。

166. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為OCF_3。

167. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為環丙基。

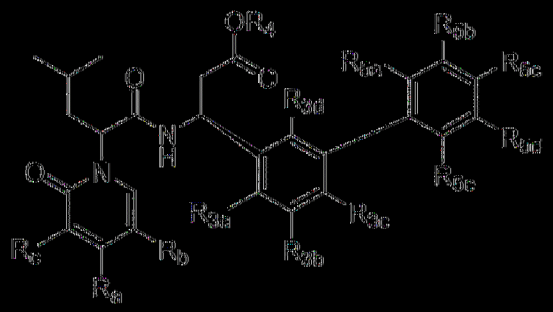
168. 如實施例108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為甲基且R_{3b}為F。

169. 如實施例108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為F且R_{3b}為甲基。

170. 如實施例1之化合物，其中該化合物選自圖1化合物中之任一種

或其對映異構體。

171. 如實施例1之化合物，其中該化合物為式(Ic)化合物



(Ic)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$烷氧基、OCF_3及經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N$(R_x)(R_y)$；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之一個為$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N$(R_x)(R_y)$；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基或經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-$(C_1$-$C_4)$烷氧基、OCF_3及經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-$(C_1$-$C_4)$烷氧基、OCF_3、-CN及

經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{3d}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基、鹵離子及-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

172. 一種化合物，其選自由以下組成之群：

(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲

胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸；

(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸；

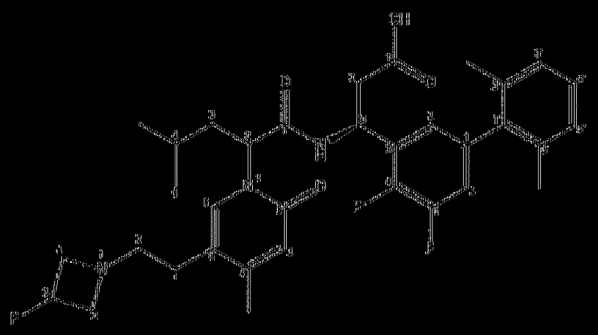
(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；及

(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸，

或其醫藥學上可接受之鹽。

173. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

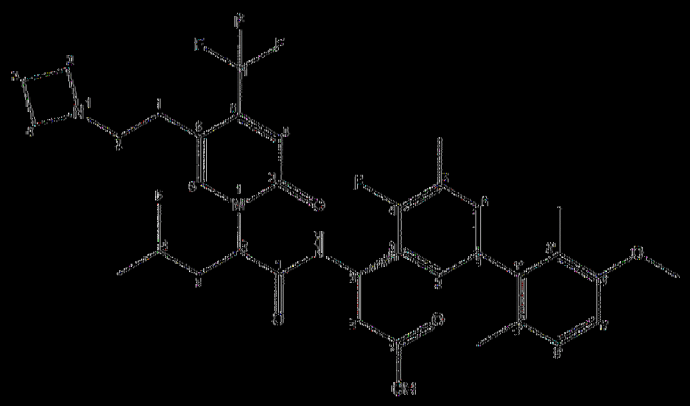
174. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

175. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

176. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

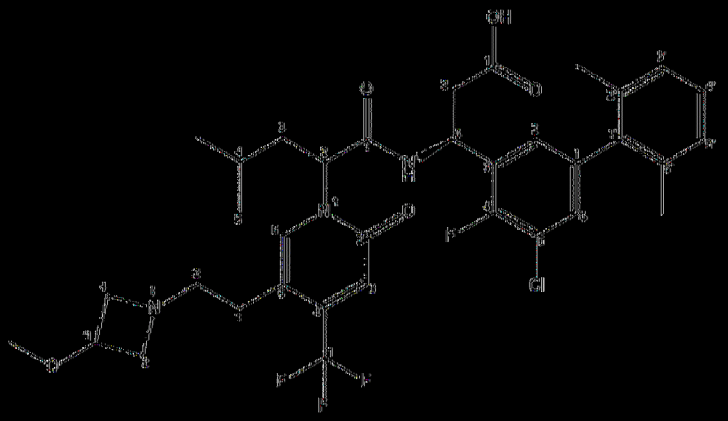


或其醫藥學上可接受之鹽。

177. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

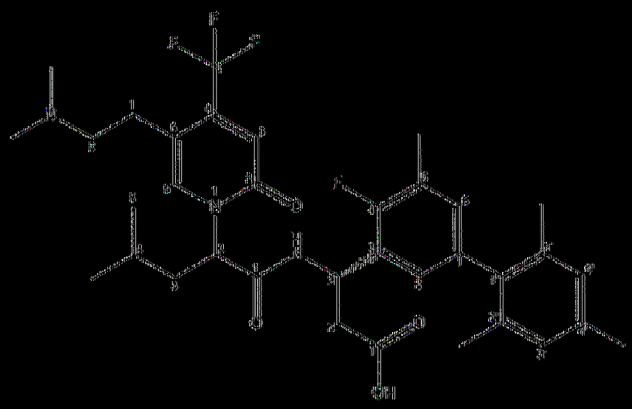
或其醫藥學上可接受之鹽。

178. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



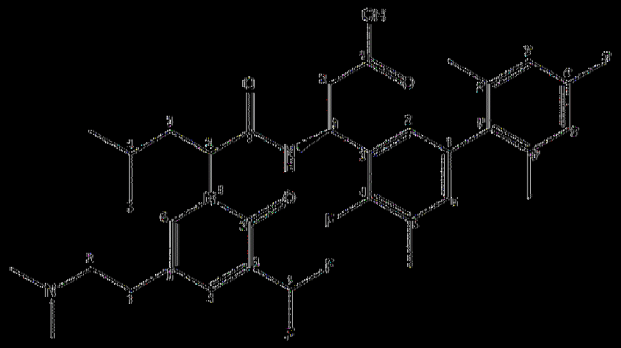
或其醫藥學上可接受之鹽。

179. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

180. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

181. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

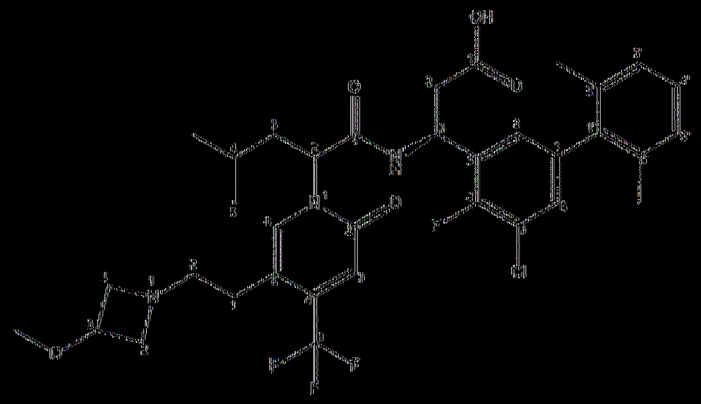
182. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

183. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

184. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

185. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸或其醫藥學上可接受之鹽。

186. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

187. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

188. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

189. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

190. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

191. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

192. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

193. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

194. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

195. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

196. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

197. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

198. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺

基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

199. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

200. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

201. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

202. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

203. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

204. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

205. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

206. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

207. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

208. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

209. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至208中任一例之化合物；及醫藥學上可接受之賦形劑。

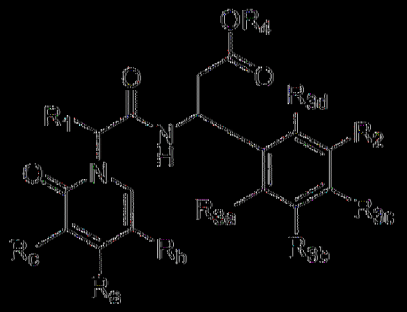
210. 一種抑制細胞中之$\alpha_4\beta_7$整合素之方法，其包含在可有效地減少該細胞與MAdCAM-1之黏附之條件下使該細胞與如實施例1至208中任一例之化合物接觸。

211. 一種減少包含$\alpha_4\beta_7$整合素之細胞與MAdCAM-1之黏附之方法，該方法包含在可有效地減少該細胞與MAdCAM-1之黏附之條件下使該細胞與如實施例1至208中任一例之化合物接觸。

212. 一種治療發炎性腸病、潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至208中任一例之化合

物。

[0157] 在一典實施例中，本發明化合物可為式(I)化合物：



(I)，其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Me、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$及-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；

R_x及R_y獨立地選自H及經取代或未經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

R_2為 ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：鹵離子、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、經取代或未經取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$烷氧基、CF_3、$C(H)F_2$及$C(F)H_2$；

R_{3c}及R_{3d}為H；

R_4為H；

R_{5a}為甲基；

R_{5b}選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、

C(F)H$_2$、經取代或未經取代之(C$_1$-C$_3$)烷基、經取代或未經取代之(C$_3$-C$_6$)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C$_1$-C$_4$)烷氧基；

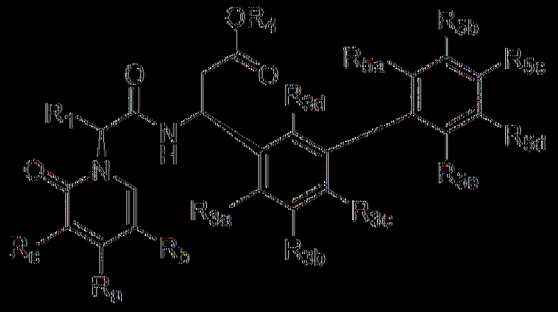
R_{5c}為甲基；

R_{5d}為H；

R_{5c}選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、C(H)F_2、C(F)H$_2$、經取代或未經取代之(C$_3$-C$_6$)環烷基、經取代或未經取代之(C$_1$-C$_3$)烷基、羥基及(C$_1$-C$_4$)烷氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0158] 在一典實施例中，本發明化合物可為式(Ia)化合物：



(Ia)

其中

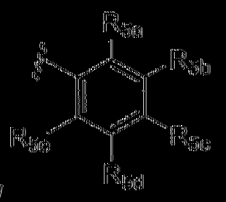
R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Mc、鹵離子、CF_3、C(H)F_2、C(F)H$_2$及-(C$_1$-C$_3$)伸烷基-N(R$_x$)(R$_y$)；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C$_1$-C$_3$)伸烷基-N(R$_x$)(R$_y$)；

R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C$_1$-C$_3$)伸烷基-N(R$_x$)(R$_y$)；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H及甲基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員環；

R_1為經取代或未經取代之(C$_1$-C$_6$)烷基、經取代或未經取代之(C$_1$-C$_4$)伸烷基-(C$_3$-C$_6$)環烷基或經取代或未經取代之(C$_1$-C$_4$)伸烷基-(C$_1$-C$_4$)烷氧

其；



R_2為 ；

R_{3a}及R_{3b}各自獨立地選自由以下組成之群：甲基及F，且R_{3a}為鹵離子；

R_{3c}及R_{3d}為H；

R_4為H或經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基；

R_{5a}選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

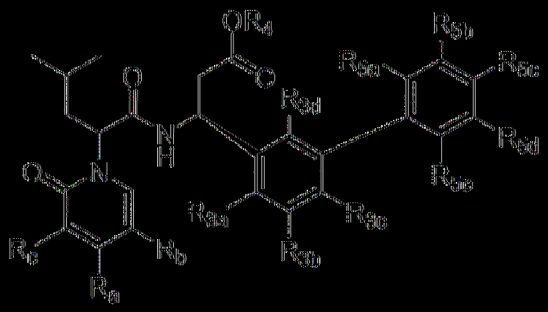
R_{5b}及R_{5c}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

R_{5d}為H；

R_{5c}為甲基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0159] 在一典實施例中，本發明化合物可為式(Ic)化合物



(Ic)

其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之一個為-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環；

R_{3a}為鹵離子，且R_{3b}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{3c}為H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3、-CN及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{3d}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基、鹵離子及-(C_1-C_4)烷氧基；

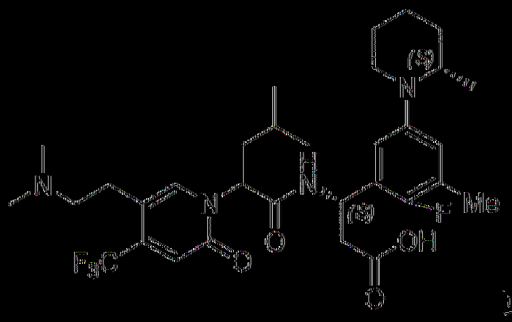
R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-

C4)烷氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

[0160] 在一典實施例中，本發明化合物可為化合物(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-((S)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)丙酸



或其醫藥學上可接受之鹽。

[0161] 在某典實施例中，本發明係關於前述方法中之任一種，其中個體為哺乳動物。在某典實施例中，本發明係關於前述方法中之任一種，其中個體為人類。

[0162]

實例

現已大體上描述本發明，本發明將參考以下實例而更容易理解，該等實例僅出於說明本發明之某典態樣及實施例之目的而包括在內且不意欲限制本發明。

[0163] 實例1-4描述圖1中所呈現之包括式(Ia)及式(Ib)化合物之某典化合物之合成。圖1中之化合物可作為具有(3S)組態(亦即，在羧酸部分之立構中心β處)之非對映異構化合物(例如，如實例1-4中所揭示)混合物及在共價結合至式(I)之吡啶酮環氮原子之手性中心處之非對映異構體(例如，如式(Ib)中所示)混合物來製備。

[0164] 在圖1中，在實例5之螢光偏振(FP)分析中具有較大活性之

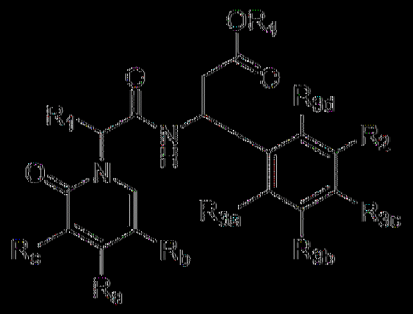
化合物顯示為具有式(Ia)之立體化學。實例5描述螢光偏振(FP)分析。實例6描述配位體結合(LB)分析。實例7描述細胞黏附(CA)分析。

[0165]

額外實施例

在一些實施例中，化合物可選自下文所提供之所枚舉實施例中之一或多個：

1. 一種式(I)化合物：

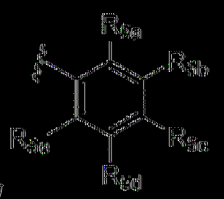


(I)，其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Me、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$及-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_3-C_6)環烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_2為  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}及R_{3d}為H；

R_4為H或經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基；

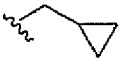
R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

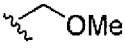
R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如實施例1之化合物，其中R_1為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。

3. 如實施例2之化合物，其中R_1為異丁基。

4. 如實施例1之化合物，其中R_1為  。

5. 如實施例1之化合物，其中R_1為 

。

6. 如實施例1至5中任一例之化合物，其中R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：鹵離子、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基、CF_3、

$C(H)F_2$及$C(F)H_2$。

7. 如實施例6之化合物，其中R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：鹵離子及$(C_1\text{-}C_4)$烷基。

8. 如實施例7之化合物，其中鹵離子為Cl或F。

9. 如實施例7或8之化合物，其中$(C_1\text{-}C_4)$烷基為甲基。

10. 如實施例1至7中任一例之化合物，其中R_{3a}為甲基；且R_{3b}為F。

11. 如實施例1至7中任一例之化合物，其中R_{3a}為F；且R_{3b}為甲基。

12. 如實施例1至11中任一例之化合物，其中R_4為H。

13. 如實施例1至11中任一例之化合物，其中R_4為甲基、乙基、正丙基、異丙基。

14. 如實施例1至13中任一例之化合物，其中R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$及經取代或未經取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷基。

15. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為鹵離子。

16. 如實施例15之化合物，其中R_{5a}為F或Cl。

17. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為CF_3。

18. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(H)F_2$。

19. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(F)H_2$。

20. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為未經取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷基。

21. 如實施例20之化合物，其中R_{5a}為甲基。

22. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為經至少一個鹵離子取代之經取代(C_1-C_5)烷基。

23. 如實施例1至14中任一例之化合物，其中R_{5a}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

24. 如實施例23之化合物，其中R_{5a}為OMe。

25. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為鹵離子。

26. 如實施例25之化合物，其中R_{5e}為F或Cl。

27. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為CF_3。

28. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(H)F_2$。

29. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(F)H_2$。

30. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

31. 如實施例30之化合物，其中R_{5e}為甲基。

32. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為經至少一個鹵離子取代之經取代(C_1-C_5)烷基。

33. 如實施例1至24中任一例之化合物，其中R_{5e}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

34. 如實施例33之化合物，其中R_{5e}為OMe。

35. 如實施例1至34中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基及經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

36. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為H。

37. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為鹵離子。

38. 如實施例37之化合物，其中R_{5b}為Cl或F。

39. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為CF_3。

40. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(H)F_2$。

41. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(F)H_2$。

42. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

43. 如實施例37之化合物，其中R_{5b}為甲基。

44. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

45. 如實施例44之化合物，其中R_{5b}為OMe。

46. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。

47. 如實施例46之化合物，其中R_{5b}為環丙基。

48. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為H。

49. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為鹵離子。

50. 如實施例49之化合物，其中R_{5c}為Cl或F。

51. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為CF_3。

52. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(H)F_2$。

53. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(F)H_2$。

54. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

55. 如實施例54之化合物，其中R_{5c}為甲基。

56. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為未經取代之(C_1-

C_4)烷氧基。

57. 如實施例56之化合物，其中R_{5c}為OMe。

58. 如實施例1至47中任一例之化合物，其中R_{5c}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。

59. 如實施例58之化合物，其中R_{5b}為環丙基。

60. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為H。

61. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為鹵離子。

62. 如實施例61之化合物，其中R_{5d}為Cl或F。

63. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為CF_3。

64. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(H)F_2$。

65. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(F)H_2$。

66. 如實施例1至59中任一例之化合物，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)烷基。

67. 如實施例66之化合物，其中R_{5d}為甲基。

68. 如實施例1至67中任一例之化合物，其中R_{5d}為未經取代之(C_1-C_4)烷氧基。

69. 如實施例68之化合物，其中R_{5d}為OMe。

70. 如實施例1至67中任一例之化合物，其中R_{5d}為未經取代之(C_3-C_6)環烷基。

71. 如實施例70之化合物，其中R_{5d}為環丙基。

72. 如實施例1至35中任一例之化合物，其中R_{5b}及R_{5d}各自為H。

73. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為H。

74. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為Me。

75. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為鹵離子。

76. 如實施例75之化合物，其中R_a為Cl或F。

77. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為CF_3。

78. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為$C(H)F_2$。

79. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為$C(F)H_2$。

80. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

81. 如實施例1至72中任一例之化合物，其中R_a為經F或OMe取代之經取代-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

82. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為H。

83. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為Me。

84. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為鹵離子。

85. 如實施例84之化合物，其中R_b為Cl或F。

86. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為CF_3。

87. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為$C(H)F_2$。

88. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為$C(F)H_2$。

89. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

90. 如實施例1至81中任一例之化合物，其中R_b為經F或OMe取代之經取代-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

91. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為H。

92. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為Me。

93. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為鹵離子。

94. 如實施例93之化合物，其中R_c為Cl或F。

95. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為CF_3。

96. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為$C(H)F_2$。

97. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為$C(F)H_2$。

98. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

99. 如實施例1至90中任一例之化合物，其中R_c為經F或OMe取代之經取代-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)。

100. 如實施例1至99中任一例之化合物，其中R_x為H。

101. 如實施例1至99中任一例之化合物，其中R_x為未經取代之(C_1-C_6)烷基。

102. 如實施例1至100中任一例之化合物，其中R_y為H。

103. 如實施例1至100中任一例之化合物，其中R_y為未經取代之(C_1-C_6)烷基。

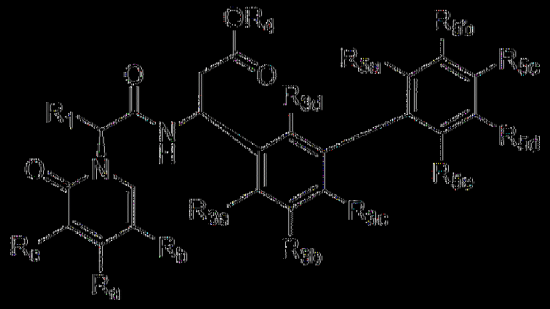
104. 如實施例1至72、80至81、89至90及98至99中任一例之化合物，其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成未經取代之4-6員環。

105. 如實施例1至72、80至81、89至90及98至99中任一例之化合物，其中R_x及R_y與其所連接之N一起形成經至少一個鹵離子、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷基或OMe取代之經取代4-6員環。

106. 如實施例104或105之化合物，其中該4-6員環為3-6員雜環烷基。

107. 如實施例104或105之化合物，其中該4-6員環為4-5員雜環烷基。

108. 如實施例1之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物：



(Ia)

其中

R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C1-C3)伸烷基-N(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H及甲基；

或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員環；且

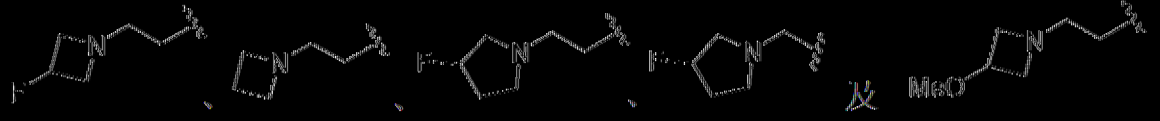
R_{3a}及R_{3b}各自獨立地選自由以下組成之群：甲基及F。

109. 如實施例108之化合物，其中R_{5a}及R_{5c}獨立地為未經取代之(C1-C4)烷基。

110. 如實施例108或109之化合物，其中R_b為未經取代之-(C1-C3)伸烷基-N(R_x)(R_y)。

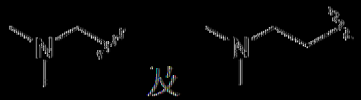
111. 如實施例1或108之化合物，其中R_a選自由以下組成之群：H、C(H)F_2、CF_3及Me。

112. 如實施例1或108之化合物，其中R_b選自由以下組成之群：



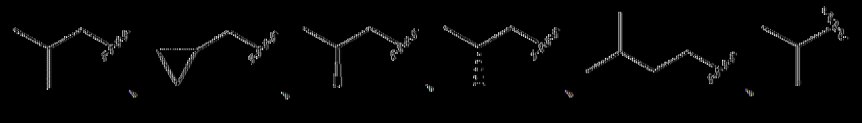
及。

113. 如實施例1或108之化合物，其中R_b選自由以下組成之群：



及。

114. 如實施例1或108之化合物，其中R_c為H或F。

115. 如實施例1及108至114中任一例之化合物，其中R_1選自由以下組成之群：  及。

116. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為CF_3。

117. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(H)F_2$。

118. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為$C(F)H_2$。

119. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為甲基。

120. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為OMe。

121. 如實施例108至115中任一例之化合物，其中R_{5a}為F或Cl。

122. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為H。

123. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為CF_3。

124. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(H)F_2$。

125. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為$C(F)H_2$。

126. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為甲基。

127. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為OMe。

128. 如實施例108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}為F或Cl。

129. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為H。

130. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為CF_3。

131. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(H)F_2$。

132. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為$C(F)H_2$。

133. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為甲基。

134. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為OMe。

135. 如實施例108至128中任一例之化合物，其中R_{5c}為F或Cl。

136. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為H。

137. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為CF_3。

138. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(H)F_2$。

139. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為$C(F)H_2$。

140. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為甲基。

141. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為OMe。

142. 如實施例108至135中任一例之化合物，其中R_{5d}為F或Cl。

143. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為CF_3。

144. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(H)F_2$。

145. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為$C(F)H_2$。

146. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為甲基。

147. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為OMe。

148. 如實施例108至142中任一例之化合物，其中R_{5e}為F或Cl。

149. 如實施例1及108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中之至少一個為H。

150. 如實施例1及108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}中之至少兩個為H。

151. 如實施例1及108至121中任一例之化合物，其中R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}為H。

152. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為H。

153. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為甲基。

154. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為鹵離子。

155. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為CF_3。

156. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為$C(H)F_2$。

157. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為C(F)H_2。

158. 如實施例1及108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為OMe。

159. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為H。

160. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為甲基。

161. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為鹵離子。

162. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為CF_3。

163. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為C(H)F_2。

164. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為C(F)H_2。

165. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為OMe。

166. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為OCF_3。

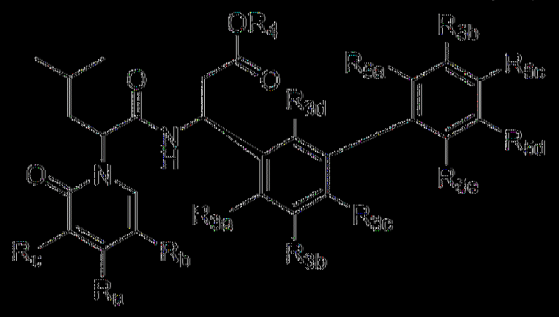
167. 如實施例1及108至158中任一例之化合物，其中R_{3b}為環內基。

168. 如實施例108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為甲基且R_{3b}為F。

169. 如實施例108至151中任一例之化合物，其中R_{3a}為F且R_{3b}為甲基。

170. 如實施例1之化合物，其中該化合物選自同1化合物中之任一種或其對映異構體。

171. 如實施例1之化合物，其中該化合物為式(Ic)化合物



(Ic)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之一個為-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基或經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成經取代或未經取代之4-6員雜環基環；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3、-CN及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{3d}選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基、鹵離子及-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{5a}及R_{5e}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、

CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、羥基及$(C_1$-$C_4)$烷氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

172. 一種化合物，其選自由以下組成之群：

(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸；

(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸；

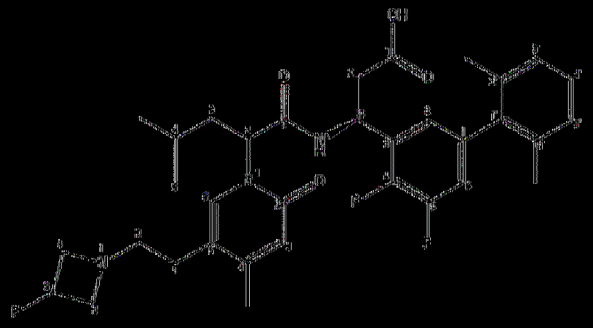
(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；及

(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸，

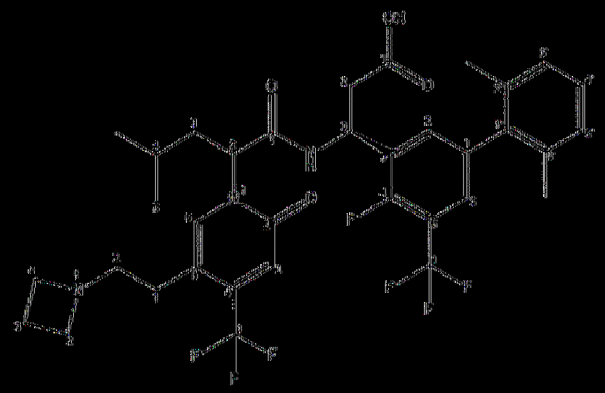
或其醫藥學上可接受之鹽。

173. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

174. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

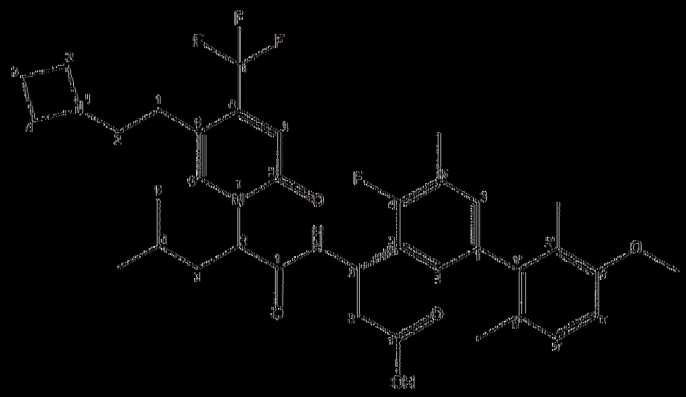


或其醫藥學上可接受之鹽。

175. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

176. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

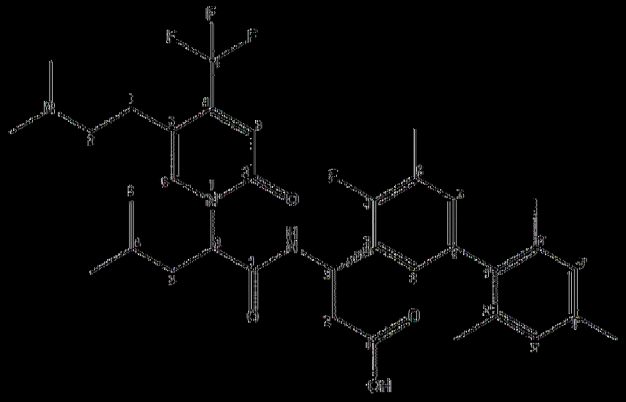
177. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

178. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

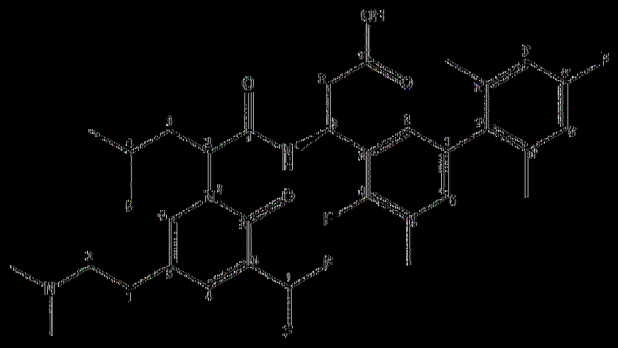
或其醫藥學上可接受之鹽。

179. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

180. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

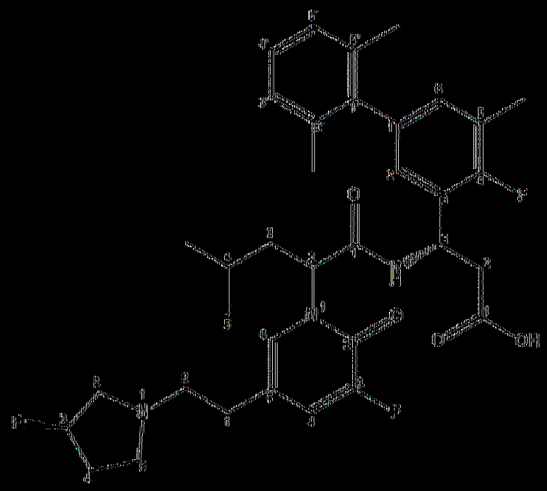
181. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

或其醫藥學上可接受之鹽。

182. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：

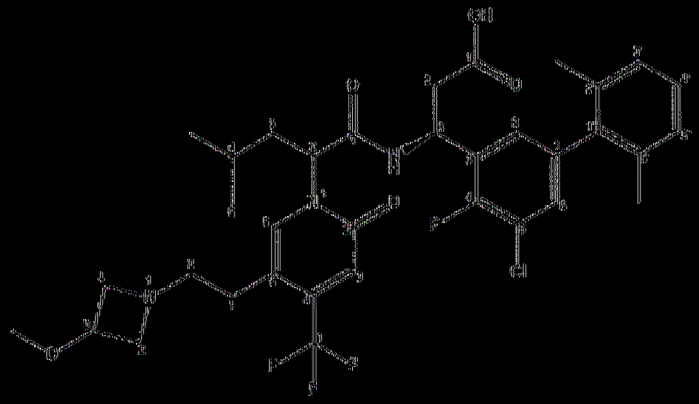
或其醫藥學上可接受之鹽。

183. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

184. 如實施例1之化合物，其中該化合物為以下化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

185. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 (3 氟氮雜環丁烷 1 基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸或其醫藥學上可接受之鹽。

186. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)內酸或其醫藥學上可接受之鹽。

187. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)

3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

188. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

189. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

190. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

191. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

192. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

193. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-

2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

194. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

195. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

196. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

197. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

198. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

199. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

200. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

201. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

202. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

203. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

204. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

205. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

206. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

207. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

208. 如實施例1之化合物，其中該化合物為(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

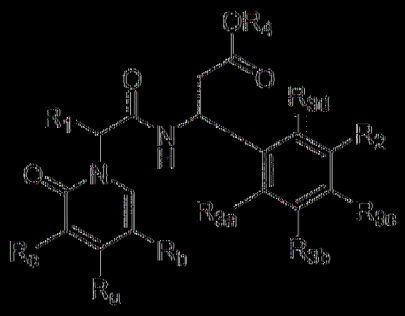
209. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至208中任一例之化合物；及醫藥學上可接受之賦形劑。

210. 一種抑制細胞中之$\alpha_4\beta_7$整合素之方法，其包含在可有效地減少該細胞與MAdCAM-1之黏附之條件下使該細胞與如實施例1至208中任一例之化合物接觸。

211. 一種減少包含$\alpha_4\beta_7$整合素之細胞與MAdCAM-1之黏附之方法，該方法包含在可有效地減少該細胞與MAdCAM-1之黏附之條件下使該細胞與如實施例1至208中任一例之化合物接觸。

212. 一種治療發炎性腸病、潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如實施例1至208中任一例之化合物。

【0166】 在一些實施例中，以下式(I)化合物：



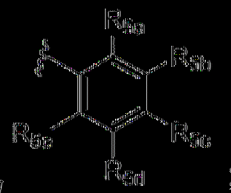
(I)

其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Me、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$及-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_3)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

R_2為  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}及R_{3d}為H；

R_4為H；

R_{5a}及R_{5c}獨立地為甲基；

R_{5b}及R_{5c}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、

$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；

R_{5d}為H；且

其中該式(I)化合物選自由以下組成之群：

a. (S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

b. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

c. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

d. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

e. (S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

f. (S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

g. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

h. (S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

i. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；

j. (S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；及

k. (S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0167】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0168】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0169】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0170】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0171】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0172】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0173】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

【0174】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

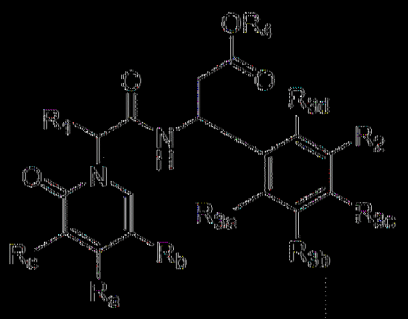
【0175】 在一些實施例中，其中化合物為(S)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-

2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

[0176] 在一典型實施例中，其中化合物為(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

[0177] 在一典型實施例中，其中化合物為(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸或其醫藥學上可接受之鹽。

[0178] 在一典型實施例中，包含作為活性醫藥成分之式(I)化合物之醫藥組合物：

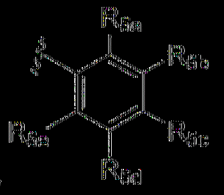


(I)，其中

R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Me、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$及-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地選自H及經取代或未經取代之(C_1-C_6)烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

R_2為  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}及R_{3d}為H；

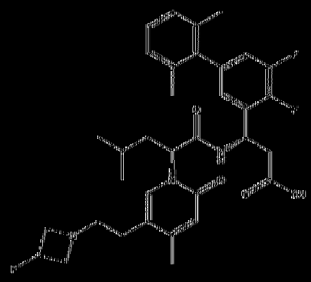
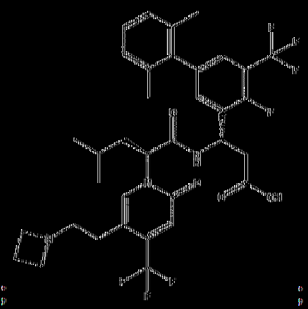
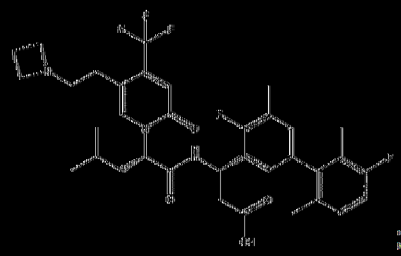
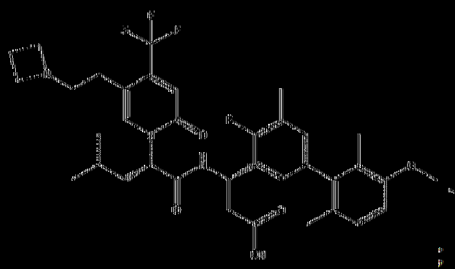
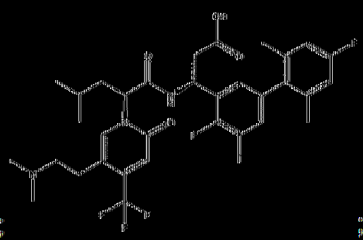
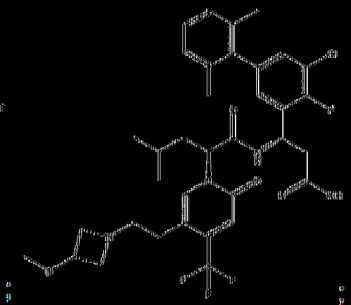
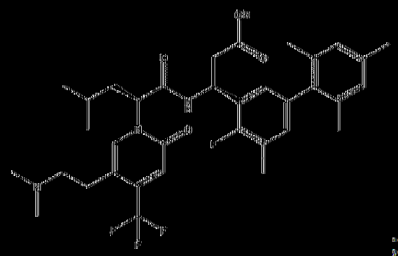
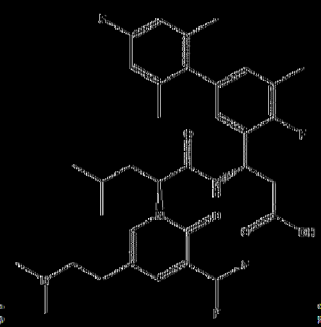
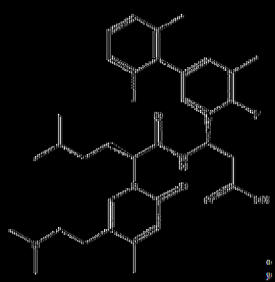
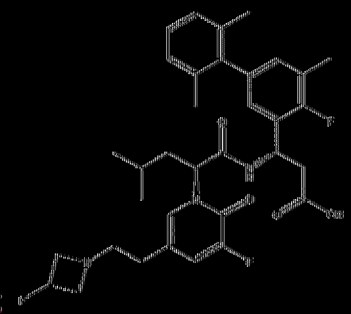
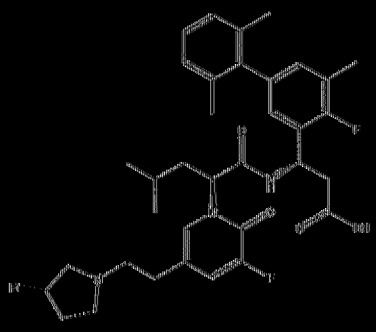
R_4為H；

R_{5a}及R_{5e}獨立地為甲基；

R_{5b}及R_{5c}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、經取代或未經取代之(C_3-C_6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；

R_{5d}為H；且

其中該式(I)化合物選自由以下組成之群：

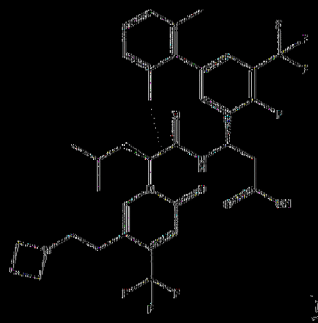

;

;

;

;

;

;

;

;

;

及

,

或其醫藥學上可接受之鹽。

|(0179)| 在一些實施例中，其中化合物為

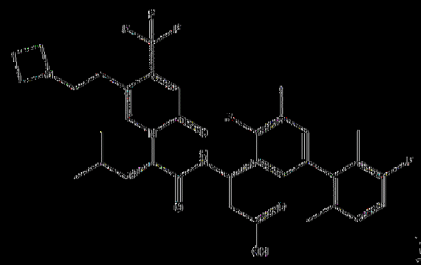
或其醫藥學上可接受之鹽。

|(0180)| 在一些實施例中，其中化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

[0181] 在一典實施例中，其中化合物為

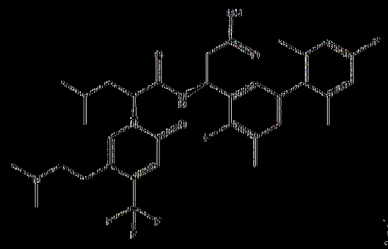


或其醫藥學上可接受之鹽。

[0182] 在一典實施例中，其中化合物為

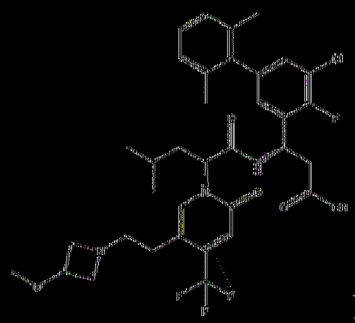
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0183] 在一典實施例中，其中化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

[0184] 在一典實施例中，其中化合物為

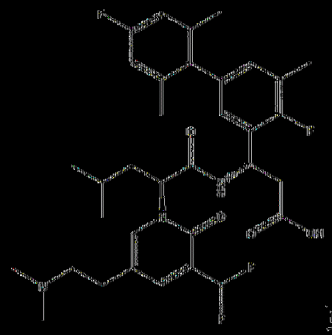


或其醫藥學上可接受之鹽。

[0185] 在一典實施例中，其中化合物為

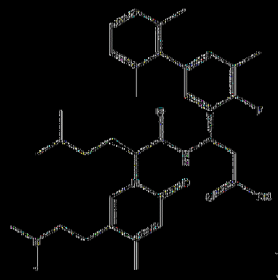
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0186] 在一些實施例中，其中化合物為



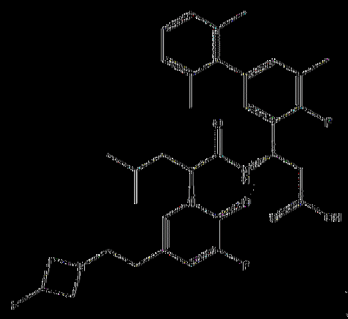
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0187] 在一些實施例中，其中化合物為



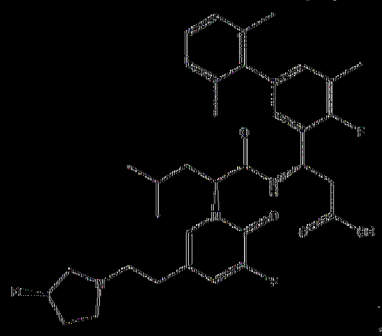
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0188] 在一些實施例中，其中化合物為



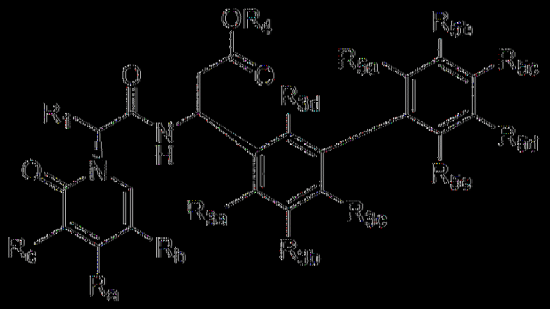
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0189] 在一些實施例中，其中化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

[0190] 在一典型實施例中，式(Ia)化合物：



(Ia)，

其中：

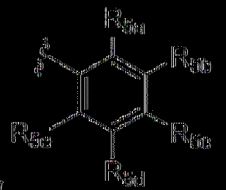
R_a為CF_3；

R_b為經取代或未經取代之-(C1-C5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y獨立地為經取代或未經取代之(C1-C6)烷基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_c為H；

R_1為經取代或未經取代之(C1-C6)烷基；

R_2為  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、經取代或未經取代之(C1-C5)烷基、經取代或未經取代之(C3-C6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、C(H)F_2、C(F)H_2、-(C1-C4)烷氧基、-OCF_3及經取代或未經取代之(C1-C4)伸烷基-(C1-C4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}為H；

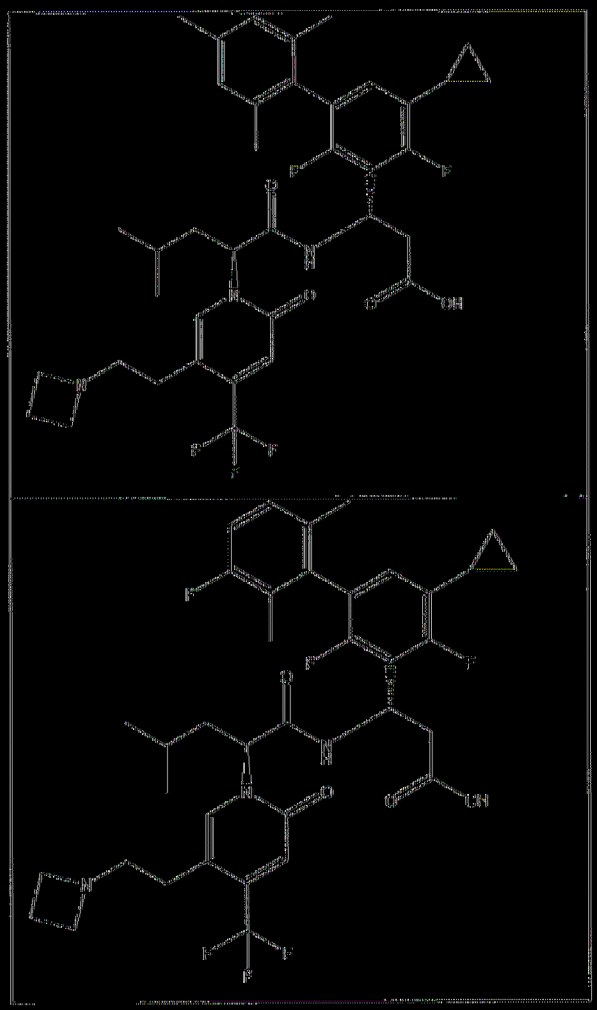
R_{3d}為鹵離子；

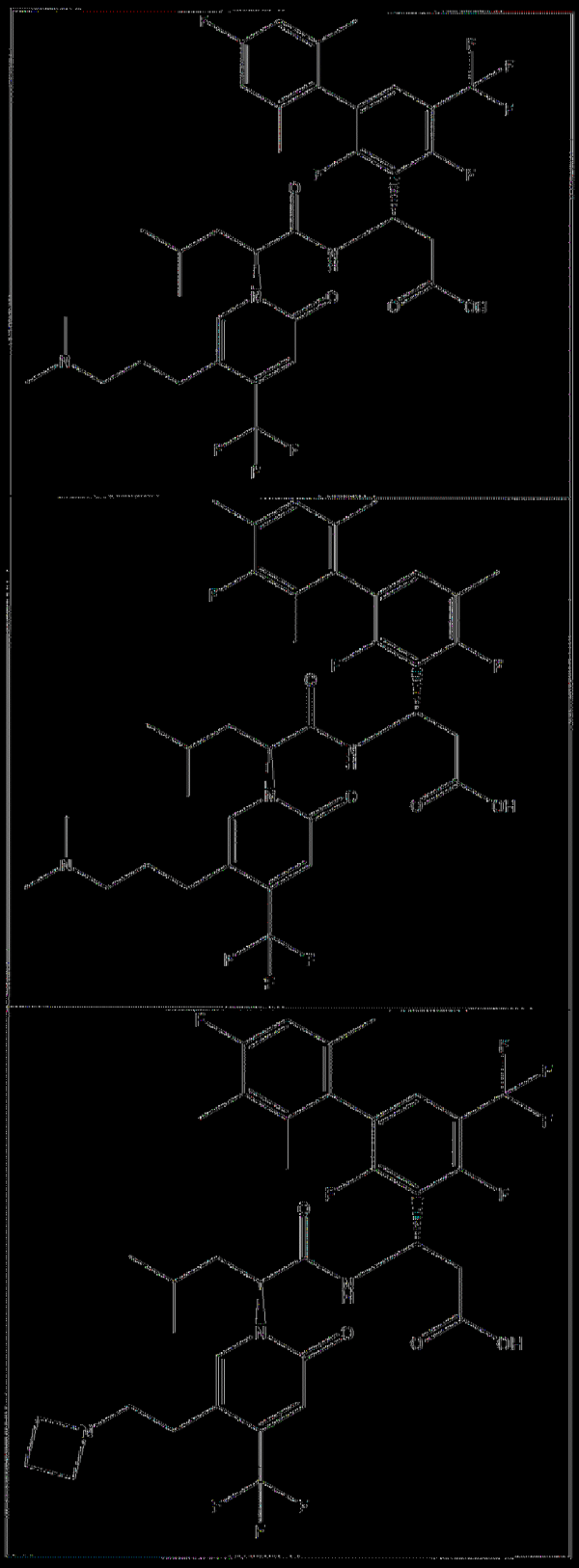
R_4為H；

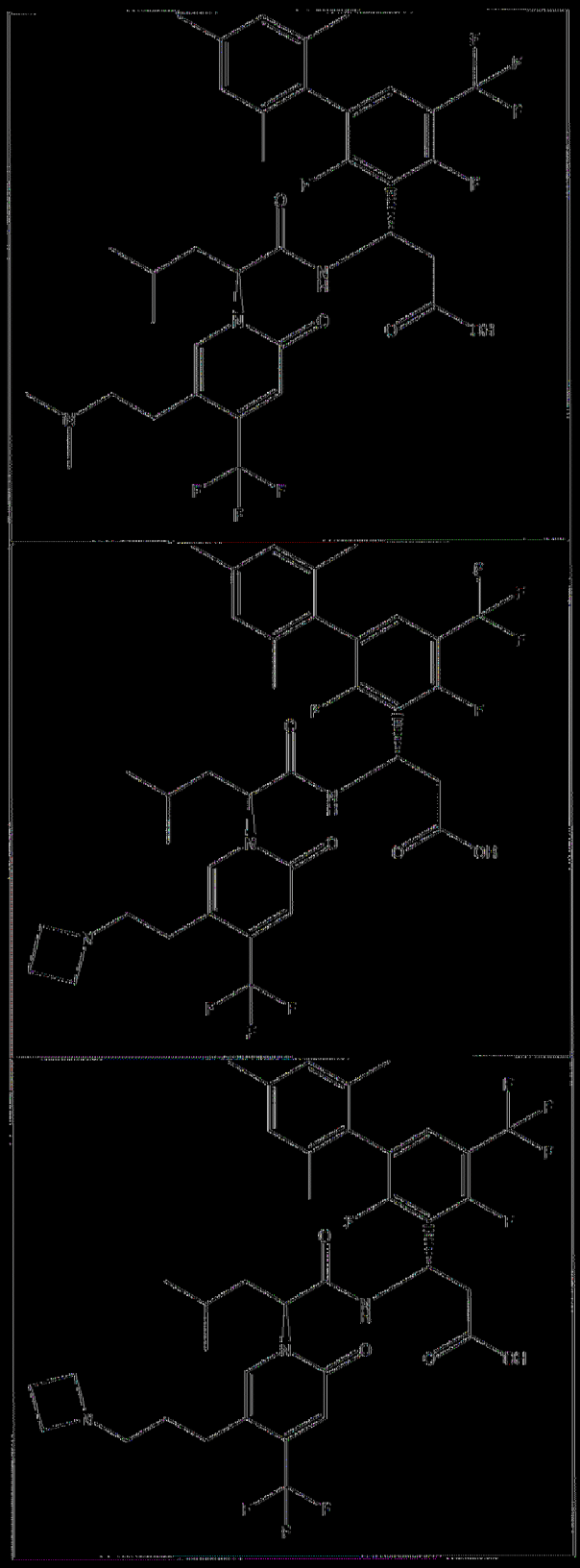
R_{5a}及R_{5c}各自獨立地選自(C1-C5)烷基；且

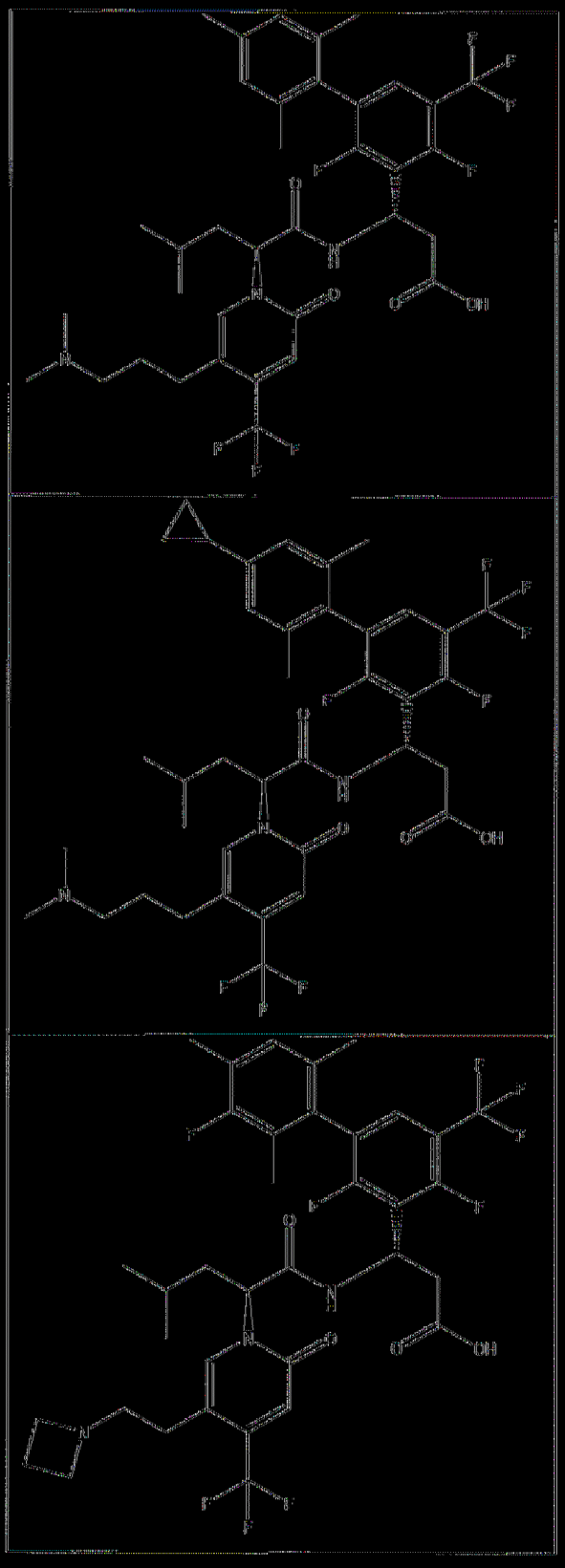
R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CH_2CF_3、經取代或未經取代之(C1-C5)烷基、經取代或未經取代之(C3-C6)環烷基、經取代或未經取代之3-6員雜環烷基、羥基及(C1-C4)烷氧基；

其中該式(Ia)化合物選自由以下組成之群：

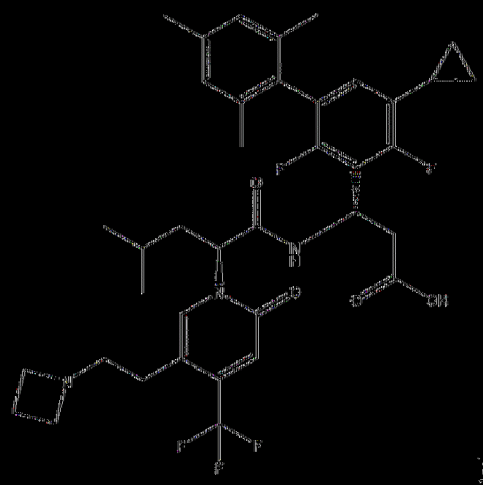






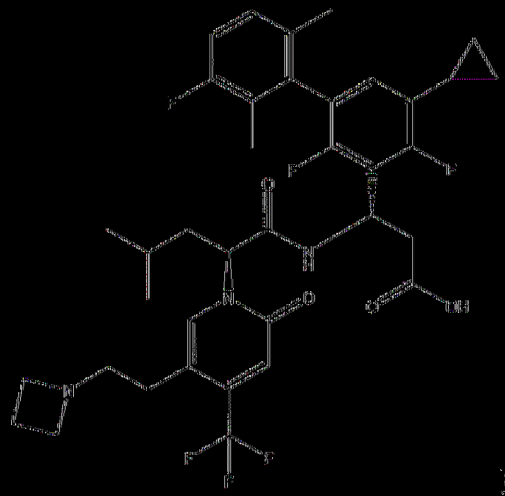


[0191] 在一些實施例中，其中化合物為



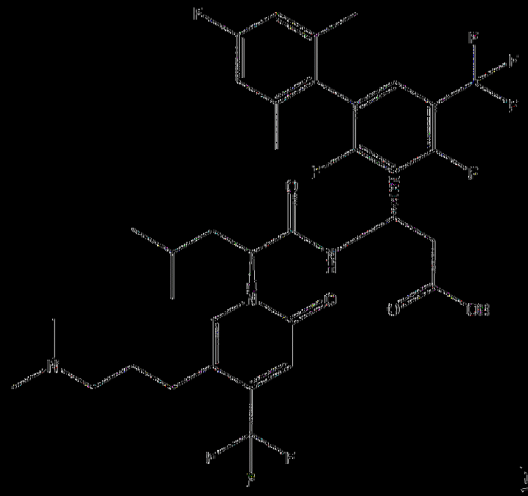
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0192] 在一典實施例中，其中化合物為



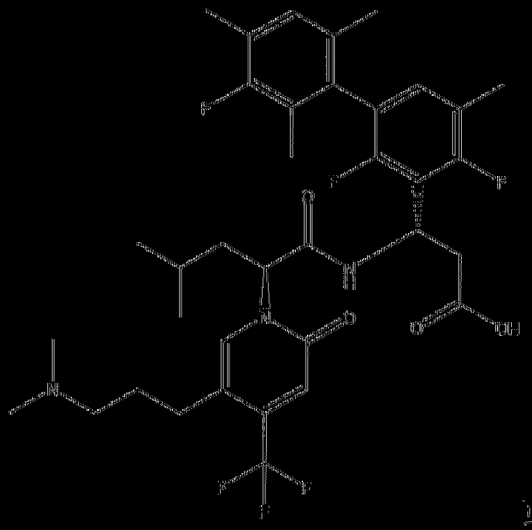
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0193] 在一典實施例中，其中化合物為



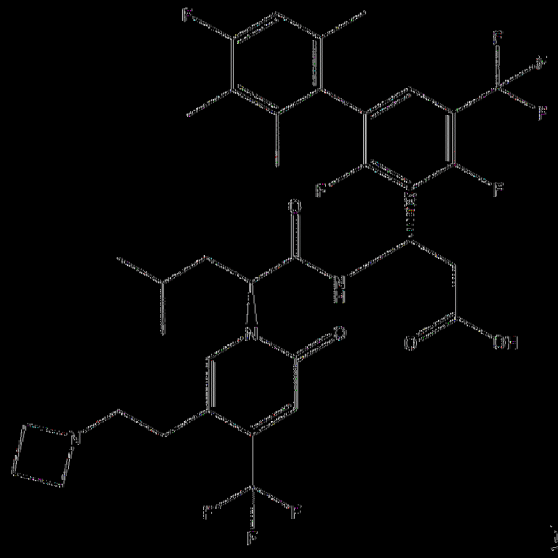
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0194] 在一典實施例中，其中化合物為



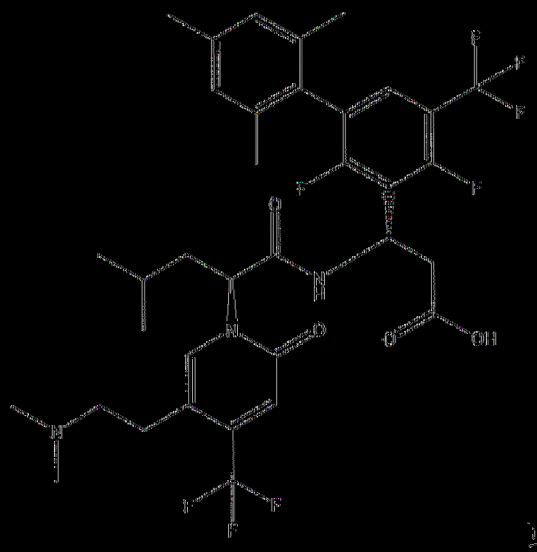
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0195] 在一典實施例中，其中化合物為



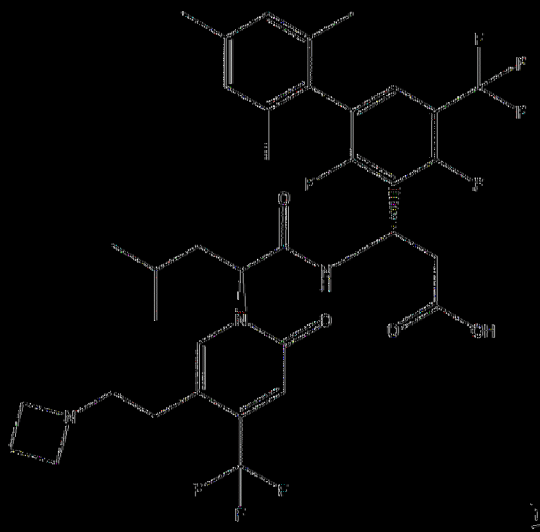
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0196] 在一典實施例中，其中化合物為



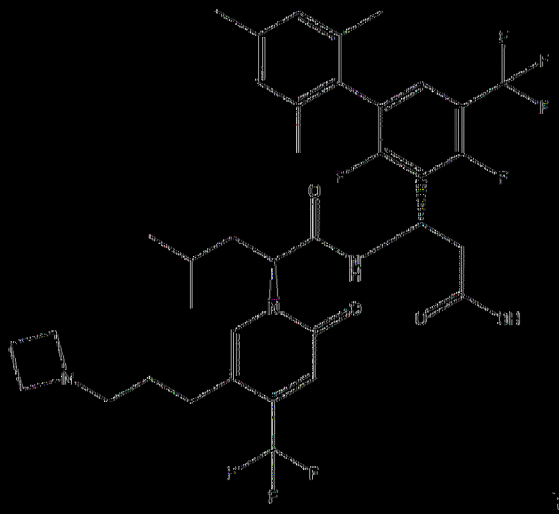
或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0197〕 在一典實施例中，其中化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0198〕 如技術方案25之化合物，其中該化合物為

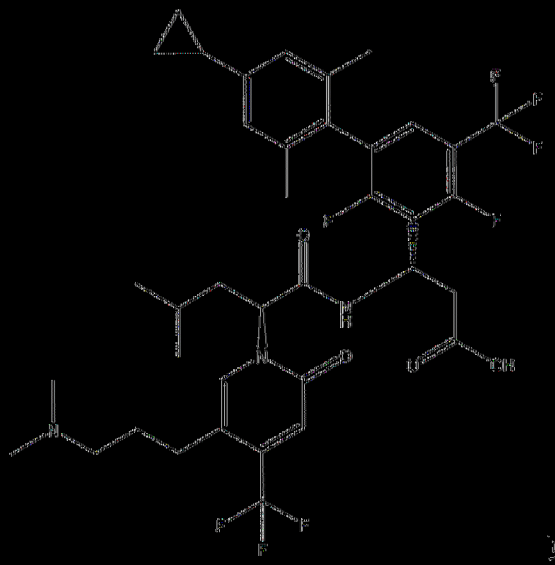


或其醫藥學上可接受之鹽。

〔0199〕 如技術方案25之化合物，其中該化合物為

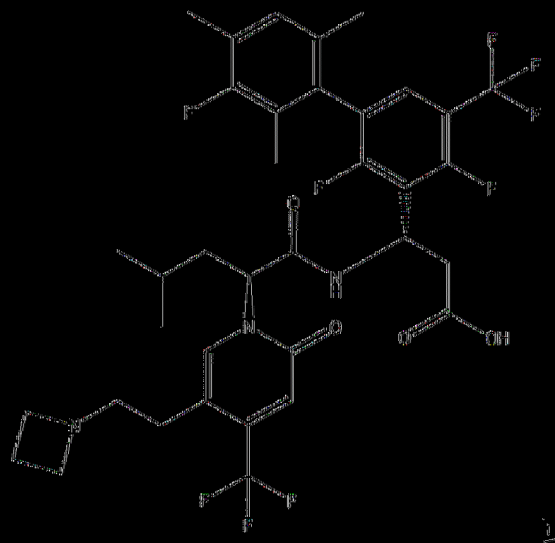
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0200] 在一典實施例中，其中化合物為



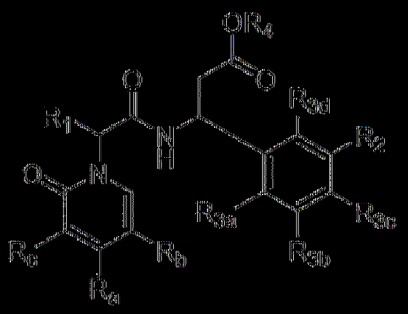
或其醫藥學上可接受之鹽。

[0201] 在一典實施例中，其中化合物為

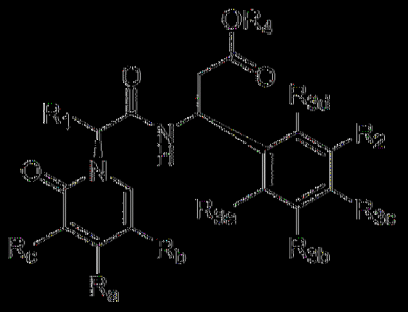


或其醫藥學上可接受之鹽。

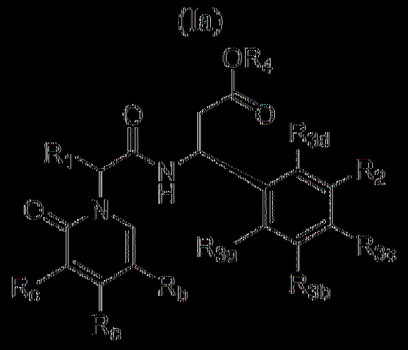
[0202] 在一典實施例中，醫藥組合物包含作為活性醫藥成分之本申請案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一典實施例中，本發明係關於式(I)、式(Ia)或式(Ib)化合物：



(I)



(Ia)



(Ib)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

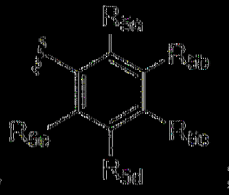
R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Mc、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CN、$-OCF_3$、經取代或未經取代之(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、$-CH_2CF_3$及經取代或未經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$，

其中該經取代之(C_1-C_5)烷基經鹵離子、胺基或(C_1-C_4)烷胺基取代；且該經取代之-(C_1-C_5)伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$經鹵離子或(C_1-C_4)烷氧基取

代；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H及(C_1-C_6)烷基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)伸烷基-(C_3-C_6)環烷基或(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_2為  ；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_6)環烷基、3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3及(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}選自由以下組成之群：H、(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_6)環烷基、3-6員雜環烷基、羥基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-(C_1-C_4)烷氧基、-OCF_3、-CN及(C_1-C_4)伸烷基-(C_1-C_4)烷氧基；

R_{3d}選自由以下組成之群：H、(C_1-C_3)烷基、羥基、鹵離子及-(C_1-C_4)烷氧基；

R_4為H或(C_1-C_4)烷基；

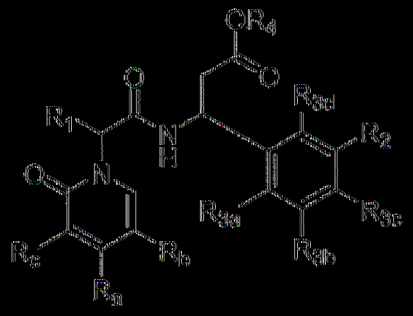
R_{5a}及R_{5c}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CH_2CF_3、(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_5)烷基、3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基；且

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CH_2CF_3、(C_1-C_5)烷基、(C_3-C_6)環烷基、3-6員雜環烷基、羥基及(C_1-C_4)烷氧基。

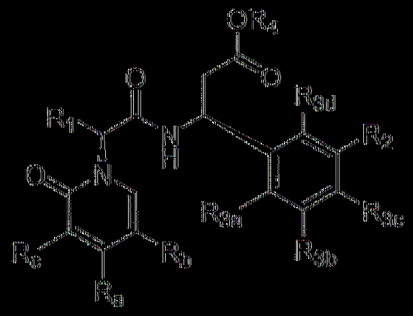
[0203] 在上式(Ib)之一個實施例中，化合物不為圖1中所敘述之化合物。

[0204] 在上式(Ib)之一個實施例中，化合物為圖2及/或圖3中所敘述之化合物。

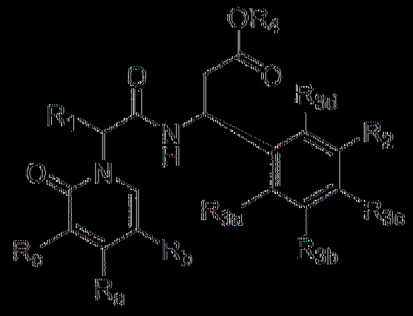
[0205] 在一典實施例中，本發明係關於式(I)、式(Ia)或式(Ib)化合物：



(I)



(Ia)



(Ib)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

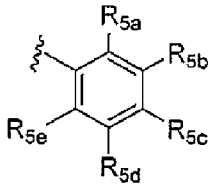
R_a、R_b及R_c獨立地選自由以下組成之群：H、Me、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-CN、-OCF_3、經取代或未經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷氧基、-CH_2CF_3及經取代或未經取代之-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；其限制條件為R_a、R_b及R_c中之至少一個為-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$，

其中該經取代之$(C_1$-$C_5)$烷基經鹵離子、胺基或$(C_1$-$C_4)$-烷胺基取代；且該經取代之-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$經鹵離子、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_1$-$C_5)$烷基-OCH_3、$(C_1$-$C_4)$-鹵烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、$(C_1$-$C_4)$烷氧基或雜環基取代；

R_x及R_y獨立地選自由以下組成之群：H及$(C_1$-$C_6)$烷基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成4-6員環；

R_1為經取代或未經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_3$-$C_6)$環烷基或$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基，

其中該經取代之$(C_1$-$C_6)$烷基經鹵離子或$(C_3$-$C_6)$環烷基取代；

R_2為 

；

R_{3a}及R_{3b}獨立地選自由以下組成之群：$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、3-6員雜環烷基、-OH、-CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-$(C_1$-$C_4)$烷氧基、-OCF_3及$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基；其限制條件為R_{3a}及R_{3b}不均為H；

R_{3c}選自由以下組成之群：H、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、3-6員雜環烷基、羥基、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、-$(C_1$-$C_4)$烷氧基、-OCF_3、-CN及經取代或未經取代之$(C_1$-$C_4)$伸烷基-$(C_1$-$C_4)$烷氧基；

R_{3d}選自由以下組成之群：H、$(C_1$-$C_5)$烷基、羥基、鹵離子及$(C_1$-$C_4)$烷氧基；

R_4為H或$(C_1$-$C_4)$烷基；

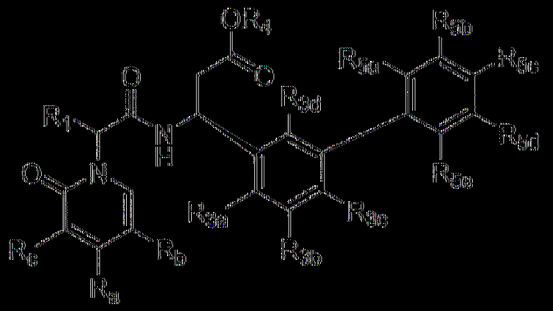
R_{5a}及R_{5c}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CH_2CF_3、$(C_3$-$C_6)$環烷基$(C_1$-$C_5)$烷基、3-6員雜環烷基、羥基及$(C_1$-$C_4)$烷氧基；H

R_{5b}、R_{5c}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CH_2CF_3、$(C_1$-$C_5)$烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、3-6員雜環烷基、羥基及$(C_1$-$C_4)$烷氧基。

[0206] 在上式(Ib)之一個實施例中，化合物不為圖1中所敘述之化合物。

[0207] 在上式(Ib)之一個實施例中，化合物為圖2及/或圖3中所敘述之化合物。

[0208] 在一典實施例中，式(I)化合物可為式(Ib)化合物，



(Ib)

，

其中

R_a選自由以下組成之群：氫及視情況經鹵離子取代之$(C_1$-$C_5)$烷基；

R_b為-$(C_1$-$C_5)$伸烷基-N-$(R_x)(R_y)$；

R_x及R_y獨立地選自由$(C_1$-$C_6)$烷基組成之群；或R_x及R_y與其所連接之

N一起形成視情況經鹵離子或(C1-C4)烷氧基取代之4-6員環；

Rc選自由以下組成之群：氫及視情況經鹵離子取代之(C1-C5)烷基；

R1為(C1-C6)烷基；

R3a為鹵離子；

R3b選自由以下組成之群：視情況經鹵離子取代之(C1-C5)烷基及(C3-C6)環烷基；

R3c為氫；

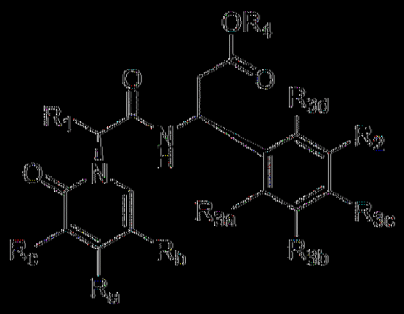
R3d選自由以下組成之群：H及鹵離子；

R4為氫；

R5a及R5c各自為(C1-C5)烷基；且

R5b、R5c及R5d獨立地選自由以下組成之群：H、CN、鹵離子、視情況經鹵離子(例如，CF_3、$C(H)F_2$、$C(F)H_2$、CH_2CF_3)取代之(C1-C5)烷基、(C3-C6)環烷基、3-6員雜環烷基、羥基及(C1-C4)烷氧基。

[0209] 在一些實施例中，式(I)化合物可為式(Ia)化合物，



(Ia)

其中

Ra選自由以下組成之群：氫及視情況經鹵離子取代之甲基；

Rb為-(C1-C5)伸烷基-N-(Rx)(Ry)；

Rx及Ry獨立地選自由以下組成之群：甲基及乙基；或Rx及Ry與其所

連接之N一起形成視情況經F或甲氧基取代之4-5員環；

R_c選自由以下組成之群：氫及視情況經鹵離子取代之甲基；

R_1選自由以下組成之群：異丁基及異戊基；

R_{3a}為F；

R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經F取代之(C_1-C_3)烷基及(C_3-C_6)環烷基；

R_{3c}為氫；

R_{3d}選自由以下組成之群：H及F；

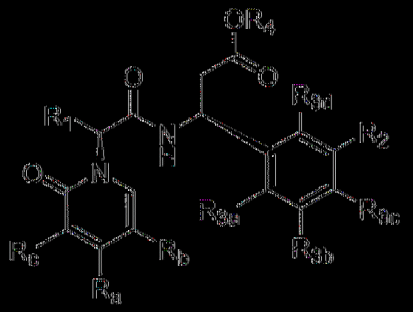
R_4為氫；

R_{5a}及R_{5c}各自為甲基；

R_{5b}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、F、甲基及甲氧基；且

R_{5c}選自由以下組成之群：F、甲基及環內基。

[0210] 在一些實施例中，式(I)化合物可為式(Ia)化合物，



(Ia)

其中

R_a選自由以下組成之群：氫及視情況經鹵離子取代之甲基；

R_b為-(C_1-C_5)伸烷基-N-(R_x)(R_y)；

R_x及R_y為甲基；或R_x及R_y與其所連接之N一起形成視情況經F或甲氧基取代之4-5員環；

R_c選自由以下組成之群：氫及視情況經鹵離子取代之甲基；

R_1選自由以下組成之群：異丁基及異戊基；

R_{3a}為F；

R_{3b}選自由以下組成之群：視情況經F取代之(C_1-C_5)烷基及(C_3-C_6)環烷基；

R_{3c}為氫；

R_{3d}為F；

R_4為氫；

R_{5a}及R_{5e}各自為甲基；

R_{5b}及R_{5d}獨立地選自由以下組成之群：H、F、甲基及甲氧基；且

R_{5c}選自由以下組成之群：F、甲基及環丙基。

【0211】

實例1.用於合成α4β7抑制劑之通用流程

β-胺基酸合成

β-胺基酸合成可使用諸如但不限於以下之文獻中所描述之熟知程序來達成：「Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids」, 第二版, 編者: Eusebio Juaristi, Vadim A. Soloshonok, 首次出版: 2005年1月27日, John Wiley & Sons公司；Ellman等人Acc. Chem. Res.2002. 35, 984-995；Franklin A. Davis及Bang-Chi Chen Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 13-18；Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. J. Org. Chem. 2003, 68, 7122；Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 7819；及Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12。

【0212】

還原性胺化

程序A：將胺(1當量)、醛(1.2當量)於DCM (1-2 mL/mmol胺)中之混合物在室溫下攪拌30 min。隨後，逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (1.5當量)且在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠層析法純化殘餘物，得到所需胺。

[0213] 程序B：將醛(1當量)、胺(1.05-2當量)於DCE (3-4 mL/mmol醛)中之混合物在室溫下攪拌10-30 min。隨後，逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (3-4當量)且在室溫下攪拌1-16小時直至根據LC/MS完成為止。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠層析法純化殘餘物，得到所需胺。

[0214] 程序C：將醛(1當量)、AcOH (1.2當量)、胺(1.05-2當量)於DCM (2-3 mL/mmol醛)及MeOH (0.5 mL/mmol醛)中之混合物在室溫下攪拌15-30 min。隨後，逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (2當量)且在室溫下攪拌1-16小時直至根據LC/MS完成為止。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠層析法純化殘餘物，得到所需胺。

[0215]

烷基化

程序A：向胺(1當量)於MeCN (3-4 mL/mmol胺)中之溶液添加甲磺酸酯(1.5當量)及K_2CO_3 (3當量)。將反應混合物在80℃下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到烷基化產物。

[0216] 程序B：向胺(1當量)於MeCN (3-4 mL/mmol胺)中之溶液添加烷基溴化物(2當量)及K_2CO_3 (2當量)。將反應混合物在80℃下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到烷基化產物。

[0217]

酚去保護

將甲氧基吡啶(1當量)於44% HBr/AcOH (10 mL/mmol基質)中之混合物在55-75℃下加熱5-16小時直至根據LCMS完成為止。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到酚產物。

[0218]

威悌反應(Wittig Reactions)

程序A：將氯化(甲氧基甲基)三苯鏻(1.5當量)、t-BuOK (2.5當量)於二噁烷(2 mL/mmol鏻鹽)中之混合物在室溫下攪拌15分鐘。隨後，添加合醛(1當量)之THF (1 mL/mmol醛)。將混合物在室溫下攪拌2-16 h。對反應混合物進行處理(用水稀釋且用EtOAc萃取；使合併萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)且藉由矽膠層析法純化，得到烯醇醚產物。

[0219] 程序B：將氯化(甲氧基甲基)三苯鏻(1.1當量)、t-BuOK (2.5當量)於THF (4 mL/mmol鏻鹽)中之混合物在0℃下攪拌1 h。隨後，添加合醛(1當量)之THF (2 mL/mmol醛)。將混合物在室溫下攪拌16 h。對反

應混合物進行處理(用水稀釋且用EtOAc萃取；使合併萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)且藉由矽膠層析法純化，得到烯醇醚產物。

|(0220)|

烯醇醚成為醛

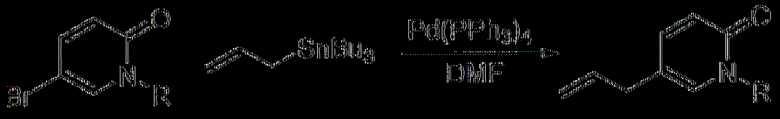
程序A：在室溫下用TFA (2 mL/mmol)處理烯醇醚(1當量) 4小時。在真空中移除溶劑，得到所需醛。

|(0221)| 程序B：在70℃下用HCOOH (2 mL/mmol)處理烯醇醚(1當量) 2小時。在真空中移除溶劑，得到所需醛。

|(0222)| 程序C：向烯醇醚(1當量)於DCM (15 mL/mmol烯醇醚)中之溶液添加TFA (2 mL/mmol)及水(0.25 mL/ mmol烯醇醚)。將反應物在45℃下攪拌18 h。對反應物進行處理(用$NaHCO_3$淬滅，用DCM萃取；使合併萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)，得到所需醛。

|(0223)|

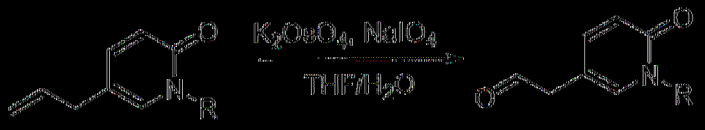
施蒂勒反應(Stille Reaction)



在N_2下向芳基溴化物(1當量)及烯丙基錫烷(1.2當量)於DMF (3 mL/mmol芳基溴化物)中之溶液添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.1當量)。將反應物在100℃下攪拌16小時。在真空中濃縮反應物，隨後用EtOAc稀釋，倒入至20% KF水溶液中且攪拌1 h且萃取。使合併有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，且藉由矽膠層析法純化，得到所需產物。

|(0224)|

烯成為醛



在0℃下向烯(1當量)於THF/H_2O (1:1) (10 mL/mmol烯)中之溶液添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0.01當量)。將混合物在0℃下攪拌5 min，隨後逐滴添加$NaIO_4$ (3當量) H_2O溶液(1 mL/mmol烯)且在0℃下攪拌1 h，隨後升溫至室溫且攪拌直至根據LCMS完成為止。對反應物進行處理(用水稀釋且用EtOAc萃取；使合併有機物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)，得到所需醛。

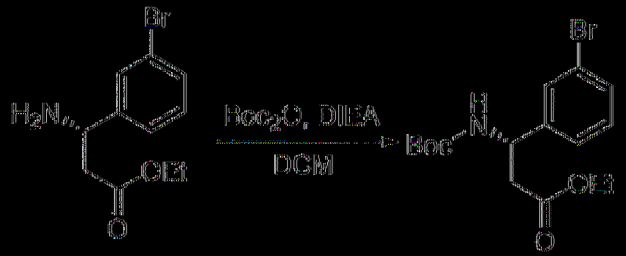
|0225|

酯成為酸

在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (3-5當量)之MeOH (1-3 mL/mmol酯)及水(1-3 mL/mmol酯)處理酯(1當量) 1-5 h。將反應物用1 N HCl酸化至pH 3且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到所需羧酸產物。

|0226|

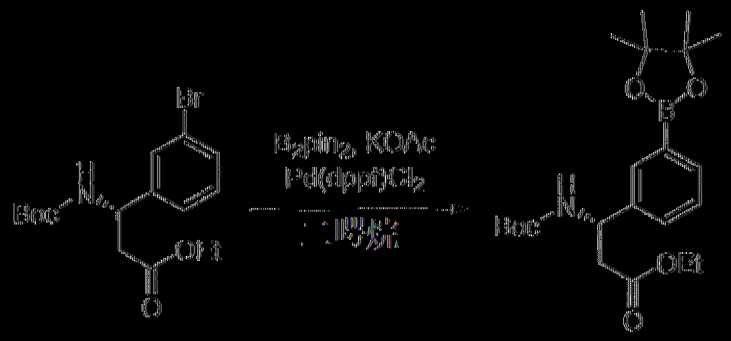
胺保護



將胺(1當量)、DIEA (3當量)及Boc_2O (2當量)之混合物在DCM (5毫升/毫莫耳胺)中在室溫下攪拌16 h直至根據LCMS完成為止。對反應物進行處理(用0.5 N HCl、飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，用DCM萃取；使合併有機物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)且藉由矽膠層析法純化。

[0227]

製備芳硼烷

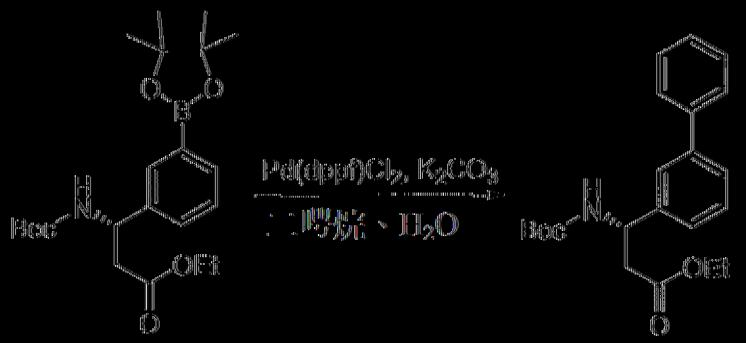


將芳基溴化物(1當量)、B_2pin_2 (1.2當量)、Pd(dppf)Cl_2 (0.05當量)及KOAc (3當量)於二噁烷(10 mL/mmol芳基溴化物)中之混合物在N_2下在110℃下攪拌2.5 h直至根據LCMS完成為止。將反應物過濾，在真空中濃縮，且藉由矽膠層析法純化，得到所需芳硼烷。

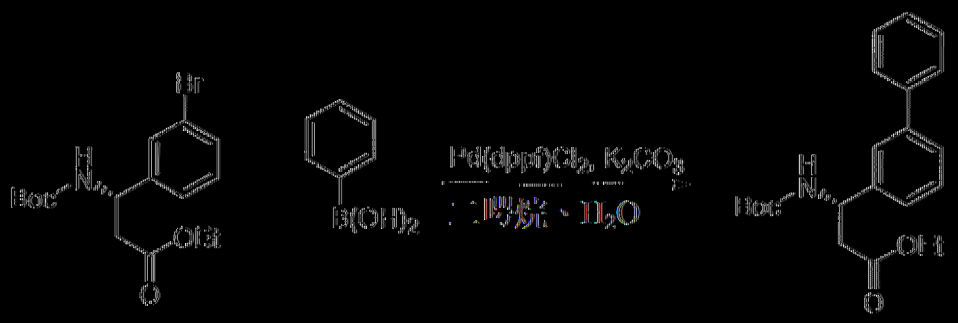
[0228]

鈴木偶合(Suzuki Coupling)

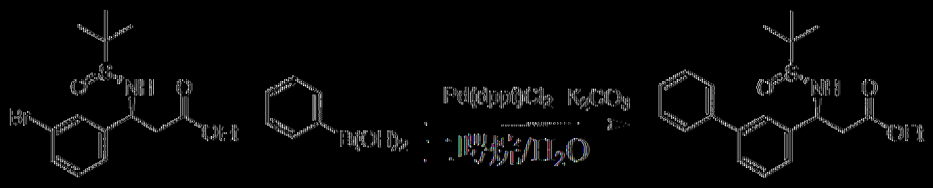
「Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds」 N. Miyaura；A. Suzuki *Chem. Rev.* 1995, 957, 2457-2483。



程序A：向芳硼烷(1當量)於二噁烷(10 mL/mmol芳硼烷)中之溶液添加芳基溴化物(1.2當量)、Pd(dppf)Cl_2 (0.1當量)、K_2CO_3 (2當量)及水(2 mL/mmol)。將反應物在N_2下在110℃下攪拌3 h。對反應物進行處理(用鹽水洗滌且用EtOAc萃取；使合併萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)且藉由矽膠層析法純化，得到所需聯芳基產物。



|(0229)| 程序B：向芳基溴化物(1當量)及芳硼烷(1.1當量)於二噁烷(10 mL/mmol芳基溴化物)中之溶液添加K_2CO_3 (2當量)水溶液(2 mL/mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (0.1當量)。將反應物在N_2下在110℃下攪拌2 h。對反應物進行處理(用鹽水洗滌且用EtOAc萃取；使合併萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)且藉由矽膠層析法純化，得到所需聯芳基產物。



|(0230)| 程序C：將芳基溴化物(1當量)、芳硼烷(2.0當量)、K_2CO_3 (3當量)及Pd(dppf)Cl_2 (0.05當量)於二噁烷(10 mL/mmol芳基溴化物)及水(1 mL/mmol)中之混合物在N_2下在110℃下攪拌2 h直至根據LCMS完成為止。對反應物進行處理(用鹽水洗滌且用EtOAc萃取；使合併萃取物經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮)且藉由矽膠層析法純化，得到所需聯芳基產物。

|(0231)|

Boc去保護

將含經Boc保護之胺(1當量)之DCM (4 mL/mmol胺)添加至4M HCl-

二㗁烷(12當量)中。將反應物攪拌1-2 h直至根據LCMS完成為止。在真空中濃縮反應物，得到所需胺。

[0232]

第二步：其中磺醯基去保護

向第二步其中磺醯基胺(1當量)於DCM (0.5 mL/mmol胺)中之溶液添加4M HCl-二㗁烷(1.7當量)。將反應物攪拌0.5-1 h直至根據LCMS完成為止。將反應物濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到所需胺。

[0233]

醯胺鍵形成

「Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup」 A. El-Faham, F. Albericio *Chem. Rev.* 2011, 111, 11, 6557-6602；「Amide bond formation and peptide coupling」 C. A. G. N. Montalbetti; V. Falque *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852。

[0234] 將胺(1當量)、羧酸(1當量)、TCFH (2當量)及NMI (4當量)於CH_3CN (10 mL/mmol胺)中之混合物在室溫下攪拌1-2 h直至根據LCMS完成為止。在真空中濃縮反應物且藉由矽膠層析法純化，得到所需醯胺產物。

[0235]

酯水解

在室溫下用含LiOH·H_2O (3–5當量)之MeOH (1–3 mL/mmol酯)及水(1–3 mL/mmol酯)處理酯(1當量) 1–5 h。將反應物用1 N HCl酸化至pH 4–5並濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到所需羧酸產物。

|(0236)|

分析方法

LCMS分析方法

使用LC/MS條件，在於214 nm及254 nm處進行UV偵測器監測且在ESI+電離模式下進行110–800 amu質譜法掃描之情況下分析最終化合物。

|(0237)| LC/MS A：管柱：XBridge C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 μm；移動相：A水(10 mM碳酸氫銨)、B CH_3CN；梯度：在1.4 min內5%–95% B，隨後保持1.6 min；流速：1.8 mL/min；烘箱溫度50℃。

|(0238)| LC/MS B：管柱：SunFire C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 μm；移動相：A水(0.01% TFA)、B CH_3CN；梯度：在1.5 min內5%–95% B，隨後保持1.5 min；流速：2.0 mL/min；烘箱溫度50℃。

|(0239)| LC/MS C：管柱：XBridge C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 μm；移動相：A水(10 mM碳酸氫銨)、B CH3CN；梯度：在1.5 min內5%–95% B，隨後保持1.5 min；流速：1.8 mL/min；烘箱溫度50℃。

|(0240)| LC/MS D：管柱：Poroshell 120 EC-C138, 4.6 × 30 mm, 2.7 μm；移動相：A水(0.01% TFA)、B CH_3CN (0.01% TFA)；梯度：在1.2 min內5%–95% B，隨後保持1.8 min；流速：2.2 mL/min；烘箱溫度50℃。

[0241]

實例2A.製備中間物

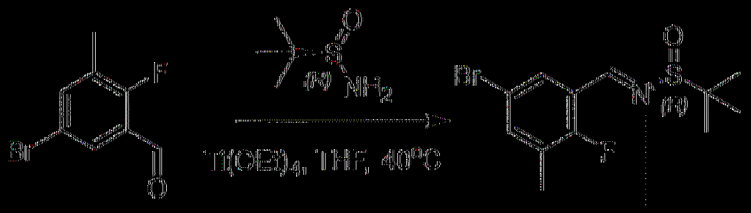
製備(*S*) 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸乙酯

步驟1：5 溴 2 氟 3 甲基苯甲醛

在氮氣氛圍下在 78℃下在10 min時段內向4 溴 1 氟 2 甲基苯(10.0 g，52.9 mmol，1.0 *eq*)於無水THF (100.0 mL)中之混合物中逐滴添加二異丙胺鋰(2.0 M，39.7 mL，79.4 mmol，1.5 *eq*)且在 78℃下攪拌1小時。逐滴添加DMF (15.0 mL)且將混合物在 78℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物在0℃下用飽和NH_4Cl溶液(水性) (100 mL)淬滅，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(9:1石油醚:EtOAc)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之5 溴 2 氟 3 甲基苯甲醛(8.0 g)。70%產率(ESI 218.9 [M+H]$^+$)。

[0242]

步驟2：(*R*, *E*) *N* (5 溴 2 氟 3 甲苯亞基) 2 甲基丙烷 2 亞磺醯胺



在氮氣氛圍下在室溫下向5 溴 2 氟 3 甲基苯甲醛(8.0 g，36.9 mmol，1.00 *eq*)及(*R*) 2 甲基丙烷 2 亞磺醯胺(5.4 g，44.3 mmol，1.2 *eq*)於無水THF (80 mL)中之混合物中逐滴添加$Ti(OEt)_4$ (12.6 g，55.4

mmol，1.50 *eq*)且維持溫度低於30℃。使反應混合物升溫至40℃且攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將水(80 mL)及EtOAc (80 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌5 min。將混合物過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌。分離濾液。將有機相用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物(*R*, *E*) *N* (5 溴 2 氟 3 甲基苯基) 2 甲基丙烷 2 亞磺醯胺(12.0 g，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。100%產率(ESI 320.0 [M+H]$^+$)。

[0243]

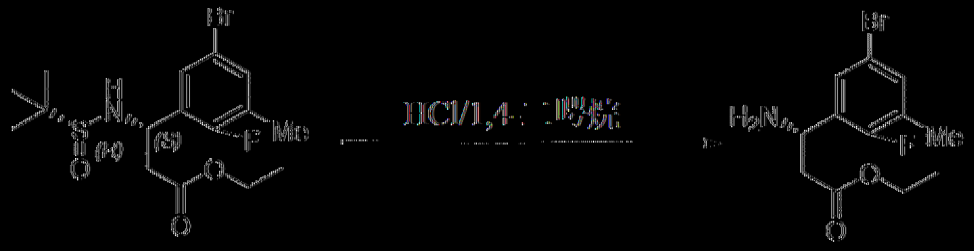
步驟3：(*S*) 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯

在氮氣氛圍下在室溫下向Zn (12.2 g，187.5 mmol，5.0 *eq*)於無水THF (200 mL)中之混合物中逐滴添加氯三甲基矽烷(0.8 g，7.5 mmol，0.2 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在60℃下攪拌1小時且冷卻至20 30℃。在20 30℃下逐滴添加2 溴乙酸乙酯(1.57 g，9.4 mmol，0.25 *eq*)。當反應混合物開始放熱時，逐滴添加2 溴乙酸乙酯之剩餘部分(14.4 g，86.3 mmol，2.3 *eq*)，在此時間期間將反應混合物保持在50 60℃下。在添加完成之後，將反應混合物在氮氣氛圍下在60℃下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至0℃，逐滴添加含(*R*, *E*) *N* (5 溴 2 氟 3 甲基苯基) 2 甲基丙烷 2 亞磺醯胺(12.0 g，37.5 mmol)之無水THF (30 mL)且在25℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將MTBE (150 mL)及檸檬酸(3 g)於水(100 mL)中之

溶液添加至混合物中。分離混合物。用MTBE (150 mL × 2)萃取水層。將合併有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到(*S*) 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(9.0 g)。59%產率(ESI 408.0 $[M+H]^+$)。

|(0244)|

步驟4：(*S*) 3 胺基 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基)丙酸乙酯



向(*S*) 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(8.0 g，19.6 mmol，1.00 *eq*)於DCM (20 mL)中之溶液添加HCl-二噁烷(4 M，20 mL，80.0 mmol，4.08 *eq*)且在室溫下攪拌4小時。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物(*S*) 3 胺基 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基)丙酸乙酯(8.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。100%產率(ESI 304.2 $[M+H]^+$)。

|(0245)|

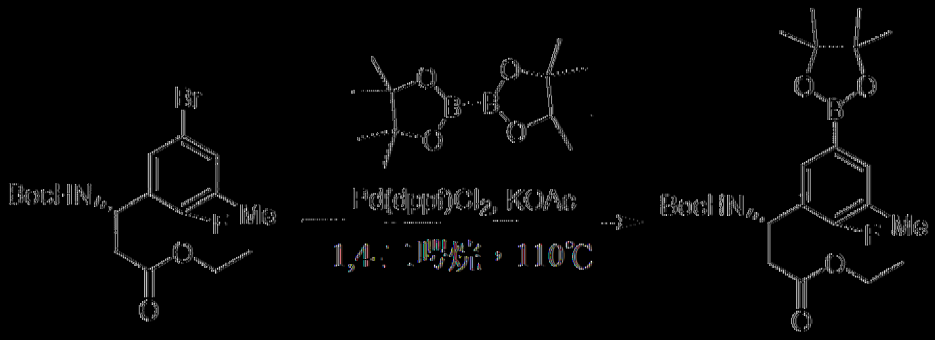
步驟5：3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基) 3 (第三丁氧基羰基胺基)丙酸乙酯(*S*) 乙酯

向(S) 3 胺基 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基)丙酸乙酯(8.0 g，19.6 mmol，

1.00 *eq*)於DCM (100 mL)中之溶液添加DIEA (7.6 g，59.0 mmol，3.00 *eq*)及Boc_2O (8.6 g，39.2 mmol，2.00 *eq*)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用DCM (200 mL)稀釋且用0.5 N HCl (50 mL × 3)、飽和$NaHCO_3$ (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。使有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-甲苯基)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸乙酯(6.0 g)。75%產率(ESI 404.1 $(M+H)^+$)。

|(0246)|

製備(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯

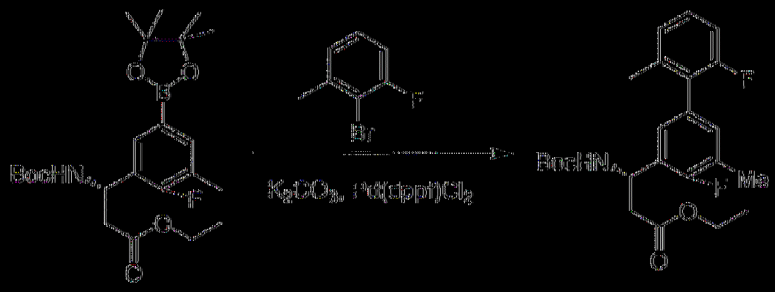


將(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-甲苯基)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸乙酯(1.0 g，2.48 mmol，1.0 *eq*)、雙(頻哪醇根基)二硼(756.28 mg，2.98 mmol，1.2 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (90.65 mg，0.13 mmol，0.05 *eq*)及KOAc (729.12 mg，7.44 mmol，3.0 *eq*)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌3小時。使反應混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸(*S*)-乙酯(1.0 g)。89%產率(ESI 452.2 $(M+H)^+$)。

[0247]

製備(*S*)-3-胺基-3-(2',4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2',4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



向(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(300 mg，0.66 mmol，1.0 *eq*)於二噁烷(5 mL)中之溶液添加2-溴-1-氟-3-甲基苯(150 mg，0.79 mmol，1.2 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (48 mg，0.066 mmol，0.1 *eq*)、K_2CO_3 (182 mg，1.32 mmol，2.0 *eq*)及水(1 mL)。將反應混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌3小時。添加水(10 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(8:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2',4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(210 mg)。73%產率(ESI 334.1 [M+H-100]+)。

[0248]

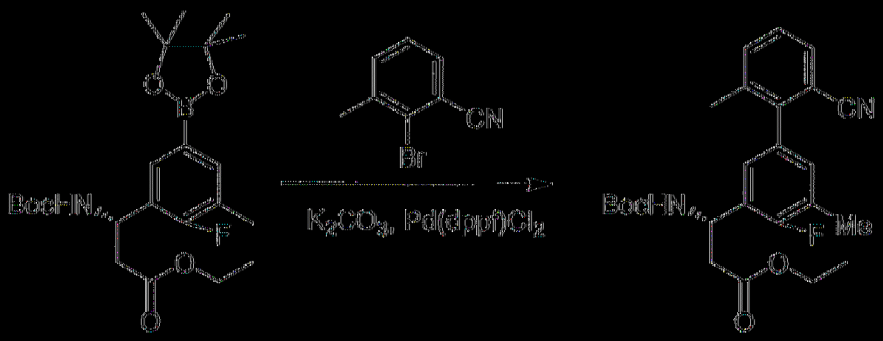
步驟2：(*S*)-3-胺基-3-(2',4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2',4 二氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(210 mg，0.48 mmol，1.0 *eq*)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液添加HCl 二噁烷(4 M，3.0 mL，6.0 mmol，12.5 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 胺基 3 (2',4 二氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(160 mg)。99%產率(ESI 334.1 [M+H]⁺)。

|0249|

製備(S) 3 胺基 3 (2' 氰基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽

步驟1：(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 氰基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

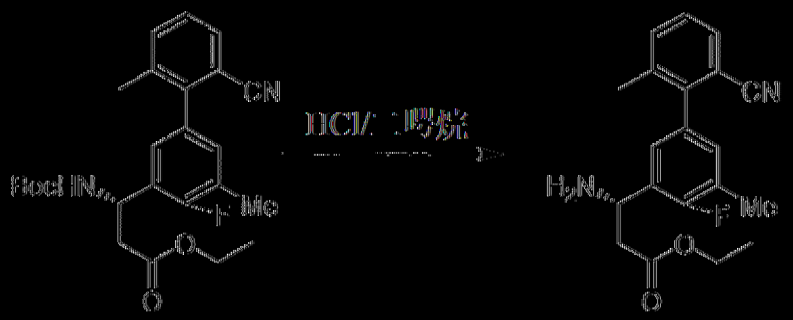


向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(350 mg，0.77 mmol，1.0 *eq*)於二噁烷(10 mL)中之溶液添加2 溴 3 甲基苯甲腈(226 mg，1.16 mmol，1.5 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg，0.077 mmol)、K_2CO_3 (193 mg，1.4 mmol，1.8 *eq*)及水(2 mL)。將反應混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌3小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 ((第三丁氧

基羰基)胺基) 3 (2' 氰基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(260 mg)。76%產率(ESI 341.1 [M+H-100]$^+$)。

[0250]

步驟2：(S) 3 胺基 3 (2' 氰基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽

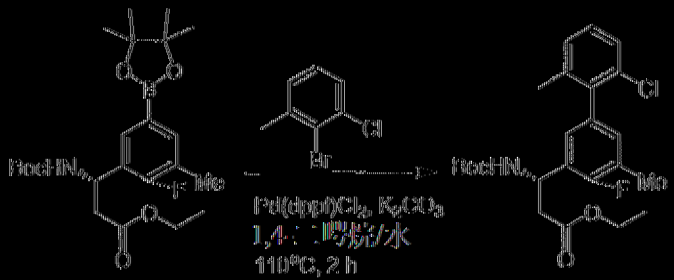


向(S) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 氰基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(230 mg，0.52 mmol，1.0 *eq*)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液添加HCl二噁烷(4 M，2.0 mL，4.0 mmol，7.7 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 胺基 3 (2' 氰基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(180 mg)。91%產率(ESI 341.1 [M+H]$^+$)。

[0251]

製備(*S*) 3 胺基 3 (2' 氯 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 氯 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(1.0 g，2.22 mmol，1.00 *eq*)、2 溴 1 氯 3 甲基苯(543 mg，2.66 mmol，1.20 *eq*)、K_2CO_3 (613 mg，4.44 mmol，2.0 *eq*)及Pd(dppf)Cl_2 (81 mg，0.11 mmol，0.05 *eq*)於二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 氯 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(800 mg)。80%產率(ESI 450.18 [M+H]+)。

|(0252)|

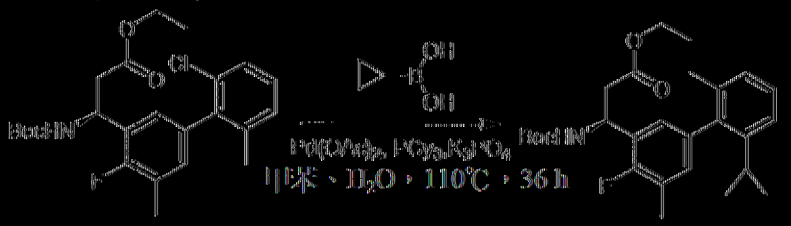
步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (2' 氯 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 氯 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(300 mg，0.67 mmol，1.00 *eq*)於DCM (9 mL)中之混合物中添加HCl 二噁烷(4 M，9.0 mL，36.0 mmol，53.73 *eq*)且在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(*S*) 3 胺基 3 (2' 氯 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(200 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。86%產率(ESI 350.1[M+H]+)。

|(0253)|

製備(*S*) 3 胺基 3 (2' 環內基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯

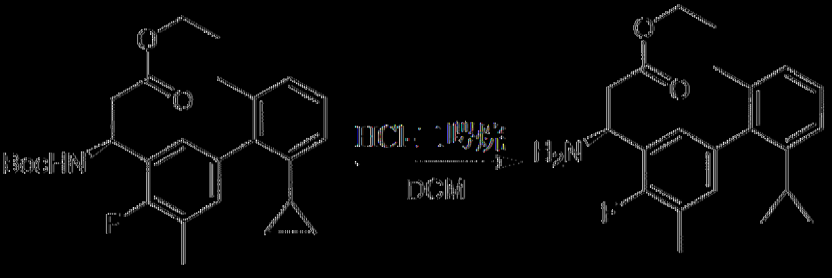
步驟1：(S) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 環內基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯



將(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 氯 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(500 mg，1.12 mmol，1.00 *eq*)、環內基硼酸 (cyclopropylboronic acid) (116 mg，1.35 mmol，1.20 *eq*)、K_3PO_4 (475 mg，2.24 mmol，2.00 *eq*)、PCy_3 (31 mg，0.11 mmol，0.10 *eq*)及 $Pd(OAc)_2$ (11 mg，0.11 mmol，0.10 *eq*)於二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌36小時。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 環內基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(400 mg)。79%產率(ESI 456.2 [M+H]+)。

|(0254)|

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (2' 環內基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯

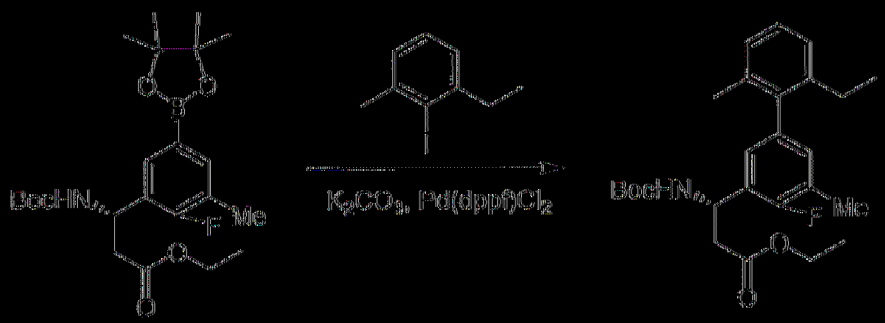


向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 環丙基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(400 mg，0.88 mmol，1.0 *eq*)於DCM (9 mL)中之混合物中添加HCl 二噁烷(4 M，9.0 mL，36.0 mmol，40.9 *eq*)且在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(*S*) 3 胺基 3 (2' 環丙基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(300 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。96%產率(ESI 356.2 [M+H]⁺)。

[0255]

製備(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 4' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽

步驟1：(*S*) 3 胺基 3 (2' 乙基 4 氟 5,6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽

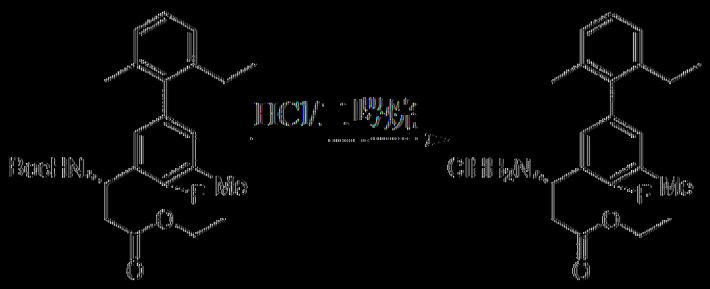


向(S) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(350 mg，0.77 mmol，1.0 *eq*)於二噁烷(10 mL)中之溶液添加1 乙基 2 碘 3 甲基苯(286 mg，1.16 mmol，1.5 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg，0.077 mmol，0.1 *eq*)、K_2CO_3 (193 mg，1.4 mmol，1.8 *eq*)及水(2 mL)。將反應混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌3小時。添加水(10 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。

藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3-((第三丁氧基羰基)胺基) 3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(240 mg)。70%產率(ESI 344.2 [M+H-100]+)。

[0256]

步驟2：(*S*) 3-胺基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽

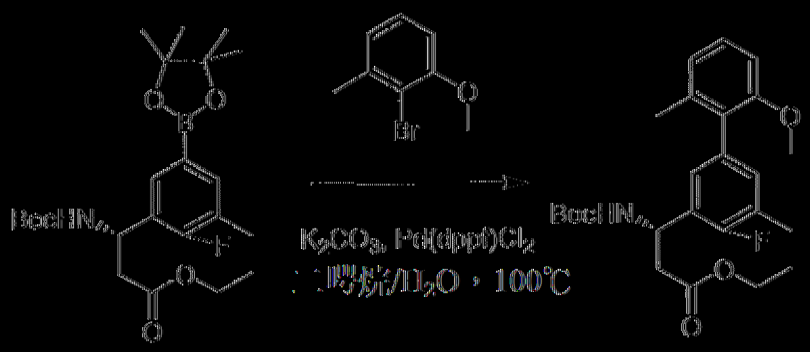


向(*S*) 3-((第三丁氧基羰基)胺基) 3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(210 mg，0.47 mmol，1.0 *eq*)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液添加HCl-二噁烷(4 M，3.0 mL，6.0 mmol，12.8 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈無色油狀之(S) 3-胺基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(170 mg)。94%產率(ESI 344.1 [M+H]+)。

[0257]

製備3-胺基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

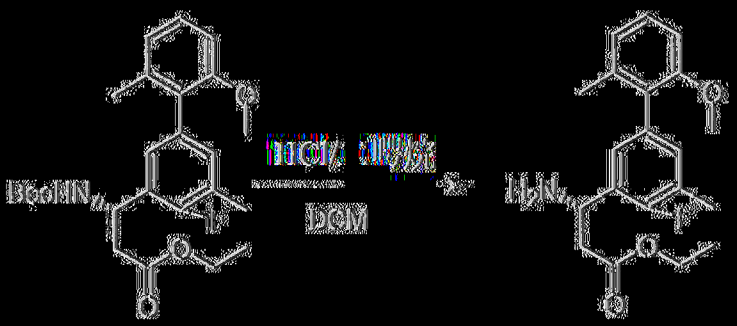
步驟1：(*S*) 3-(((*R*)-第三丁基磺醯基)胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸(S)-乙酯(1 g，2.22 mmol，1.0 *eq*)、2-溴-1-甲氧基-3-甲基苯(666 mg，3.33 mmol，1.5 *eq*)、K_2CO_3 (919 mg，6.66 mmol，3.0 *eq*)及$Pd(dppf)Cl_2$ (162 mg，0.222 mmol，0.1 *eq*)於二噁烷(15 mL)及H_2O (1.5 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在100℃下攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫。添加水(50 mL)且用EtOAc (50 mL × 3)萃取混合物。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(0.96 g)，97%產率(ESI 346.1 [M+H]+)。

|0258|

步驟2：3-胺基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯



向3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(0.96 g，2.15 mmol，1.0 *eq*)於DCM (7 mL)中之經攪拌溶液

添加HCl二噁烷(4 M，2.15 mL，4 *eq*)且在25℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-胺基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(0.6 g)。81%產率(ESI 346.1 $[M+H]^+$)。

|(0259)|

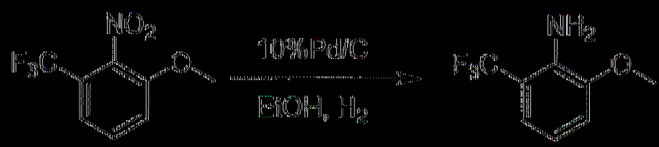
製備3-胺基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

步驟1：1-甲氧基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯

向2-硝基-3-(三氟甲基)酚(1.5 g，7.25 mmol，1.0 *eq*)於丙酮(20 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (3 g，21.75 mmol，3 *eq*)及CH_3I (5.15 g，36.25 mmol，5 *eq*)且在室溫下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾，用EtOAc (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-甲氧基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯(1.3 g)。81%產率。

|(0260)|

步驟2：2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺

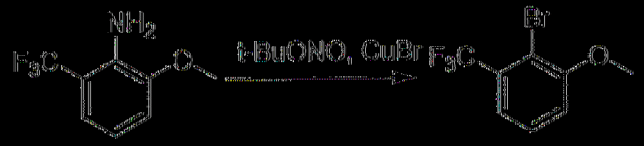


向1-甲氧基-2-硝基-3-(三氟甲基)苯(1.3 g，5.88 mmol，1.0 *eq*)於EtOH (20 mL)中之混合物中添加10%Pd/C (700 mg)且在H_2氛圍(2 L，1

atm)下在室溫下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液，得到呈白色固體狀之2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺(0.75 g)。67%產率(ESI 192.1 [M+H]+)。

|0261|

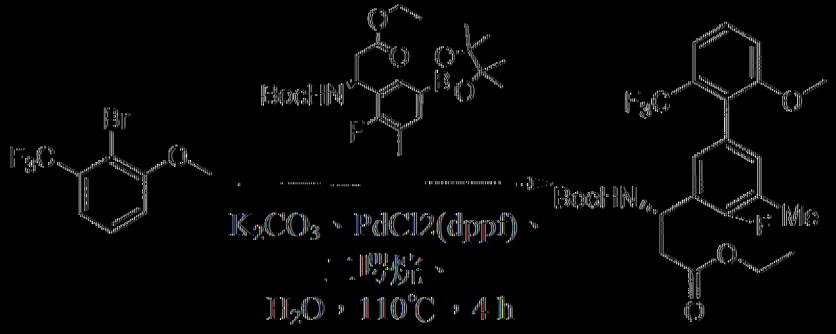
步驟3：2-溴-1-甲氧基-3-(三氟甲基)苯



向2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯胺(700 mg，3.66 mmol，1.0 *eq*)於MeCN (15 mL)中之混合物中添加t-BuONO (565 mg，5.49 mmol，1.5 *eq*)及CuBr (628 mg，4.39 mmol，1.2 *eq*)。將混合物在60℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-溴-1-甲氧基-3-(三氟甲基)苯(400 mg)。43%產率。

|0262|

步驟4：3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

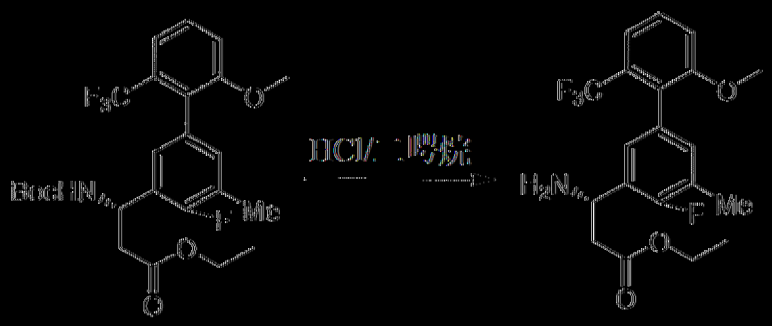


將2-溴-1-甲氧基-3-(三氟甲基)苯(400 mg，1.57 mmol，1.00 *eq*)、3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸(S)-乙酯(708 mg，1.57 mmol，1.0 *eq*)、

K_2CO_3(650 mg，4.71 mmol，3.0 *eq*)及$Pd(dppf)Cl_2$ (115 mg，0.157 mmol，0.1 *eq*)於二㗁烷(8 mL)及H_2O (0.8 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌4小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取混合物。將合併有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(400 mg)。51%產率(ESI 400.1 [M-Boc]+)。

[0263]

步驟5：3-胺基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

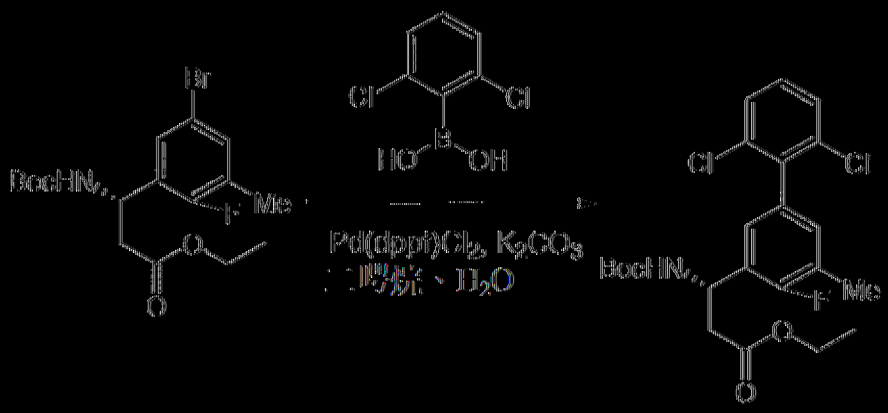


向3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(400 mg，0.8 mmol，1.00 *eq*)於DCM (6 mL)中之經攪拌溶液添加HCl-二㗁烷(4 M，0.8 mL，3.2 mmol，4 *eq*)且在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-胺基-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(280 mg)。87%產率(ESI 400.1 [M+H]+)。

[0264]

製備3 胺基 3 (2',6' 二氯 4 氟 5 甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯

步驟1：3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (2',6' 二氯 4 氟 5 甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯



向3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基) 3 (第三丁氧基羰基胺基)丙酸甲酯(S) 乙酯(0.5 g，1.29 mmol，1 *eq*)及2,6 二氯苯基 ⊕)酸(0.26 g，1.36 mmol，1.1 *eq*)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (0.34 g，2.48 mmol，2 *eq*)於H_2O (2 mL)及Pd(dppf)Cl_2 (90 mg，0.124 mmol，0.1 *eq*)中之溶液。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。使混合物冷卻至室溫。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (2',6' 二氯 4 氟 5 甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯(0.550 g)。94%產率(ESI 470.4 $[M+H]^+$)。

|(0265)|

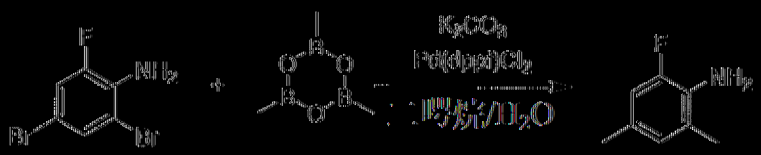
步驟2：3 胺基 3 (2',6' 二氯 4 氟 5 甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 甲酯

向3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基聯苯-3-基)丙酸甲酯(S)-乙酯(0.55 g，1.21 mmol，1 *eq*)於DCM (6 mL)中之混合物中添加HCl二噁烷(4 M，3 mL，12 mmol，10 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之粗產物3-胺基-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(0.42 g)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。98%產率(ESI 370.3 $[M+H]^+$)。

|(0266)|

製備(*S*)-3-胺基-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

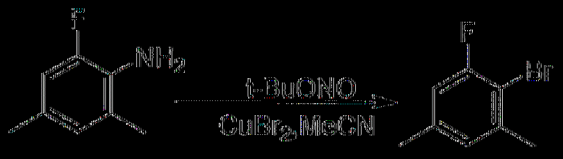
步驟1：2-氟-4,6-二甲基苯胺



將2,4-二溴-6-氟苯胺(5.0 g，18.59 mmol，1.0 *eq*)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(3.5 M於THF中，21.2 mL，74.36 mmol，4.0 *eq*)、Pd(dppf)Cl_2 (680 mg，0.93 mmol，0.05 *eq*)及K_2CO_3 (7.71 g，55.78 mmol，3.0 *eq*)於二噁烷(60 mL)及H_2O (8 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌12小時。使混合物冷卻至室溫。添加水(30 mL)且用EtOAc (35 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(20:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-氟-4,6-二甲基苯胺(2.16 g)。83.5%產率(ESI 140.2 $[M+H]^+$)。

|(0267)|

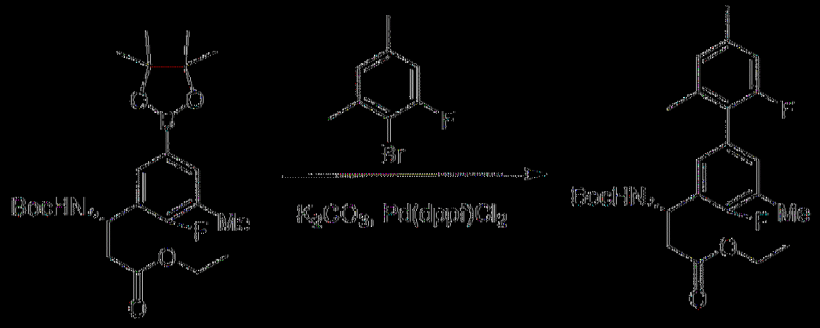
步驟2：2-溴-1-氟-3,5-二甲基苯



向2-氟-4,6-二甲基苯胺(1.0 g，7.2 mmol，1.0 *eq*)及$CuBr_2$ (4.8 g，21.6 mmol，3.0 *eq*)於MeCN (7 mL)中之經攪拌溶液添加亞硝酸第三丁酯(1.68 g，14.4 mmol，2.0 *eq*)且在氮氣氛圍下在60℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-溴-1-氟-3,5-二甲基苯(560 mg)。38%產率。

|0268|

步驟3：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2',4-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

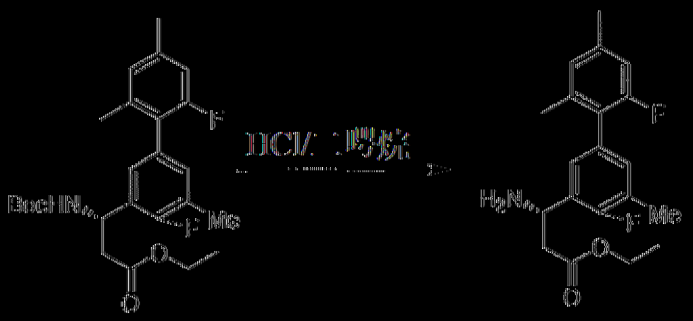


將(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(556 mg，1.23 mmol，1.0 *eq*)、2-溴-1-氟-3,5-二甲基苯(250 mg，1.23 mmol，1.0 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg，0.062 mmol，0.05 *eq*)及K_2CO_3 (510 mg，3.69 mmol，3.0 *eq*)於二噁烷(6 mL)及水(2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。添加水(35 mL)且用EtOAc (25 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(7:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)

胺基) 3 (2',4' 二氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(365 mg)。66%產率(ESI 348.1 [M+H-100]+)。

[0269]

步驟4：(*S*) 3 胺基 3 (2',4' 二氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2',4' 二氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(720 mg，1.29 mmol，1.0 *eq*)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液添加HCl 二噁烷(4 M，2.0 mL，4.0 mmol，3.1 *eq*)且在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 胺基 3 (2',4' 二氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(450 mg)。93%產率(ESI 348.1 [M+H]+)。

[0270]

製備3 胺基 3 (2',6' 二氯 4 氟 4',5 二甲基聯苯 3 基)丙酸(*S*) 乙酯

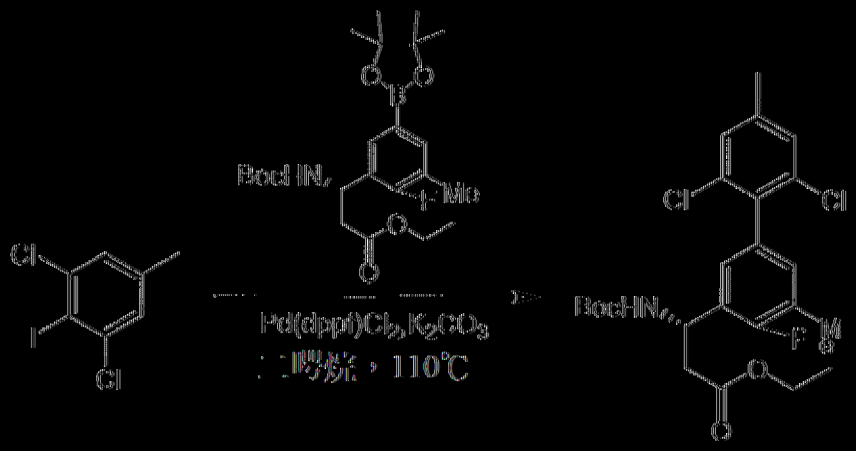
步驟1：1,3 二氯 2 碘 5 甲基苯

向2,6 二氯 4 甲基苯胺(2.5 g，14.3 mmol，1.0 *eq*)於乙腈(10 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加4 甲基苯磺酸(9.8 g，57.1 mmol，4 *eq*)且在0 ℃下攪拌10 min。逐滴添加$NaNO_2$ (2.0 g，28.6 mmol，2 *eq*)於H_2O (2

mL)中之溶液且將混合物在0℃下攪拌30 min。隨後，添加碘化鈉(3.0 g，17.9 mmol，1.5 *eq*)於H_2O (2 mL)中之溶液且在氮氣氛圍下加熱至50℃達2小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之1,3-二氯-2-碘-5-甲基苯(1.8 g)。44.2%產率(ESI 286.9[M+H]+)。

|(0271)|

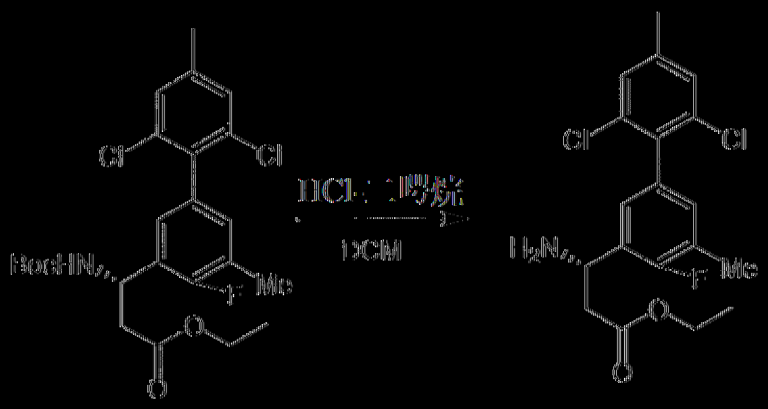
步驟2：3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯



向3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸甲酯(S)-乙酯(1.5 g，3.43 mmol，1 *eq*)及1,3-二氯-2-碘-5-甲基苯(2.0 g，6.86 mmol，2 *eq*)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (1.9 g，13.72 mmol，4 *eq*)於H_2O (2 mL)中之溶液及$Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg，0.343 mmol，0.1 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)丙酸甲酯(S)-乙酯(1.3 g)。78.3%產率(ESI 484.4 [M+H]+)。

|(0272)|

步驟3：3-胺基-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

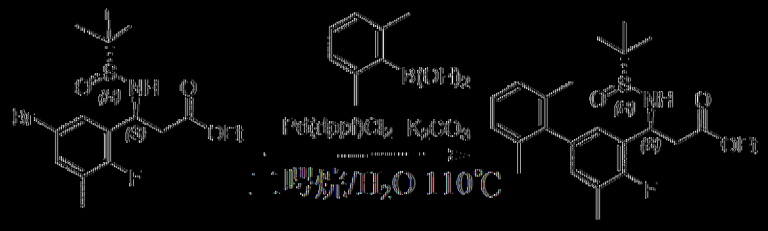


向3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)丙酸甲酯(S)-乙酯(1.3 g，2.76 mmol，4 *eq*)於DCM (6 mL)中之混合物中添加HCl-二噁烷(4 M，3 mL，12 mmol，4.3 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之粗製3-胺基-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(1.0 g)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。91%產率(ESI 384.3 [M+H]+)。

|(02/73)|

製備(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-甲苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(4.0 g，9.8 mmol，1.00 *eq*)、(2,6-二甲苯基)-硼酸(2.9 g，19.6 mmol，2.00 *eq*)、K_2CO_3 (4.1 g，29.4 mmol，3.0 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (717

mg，0.98 mmol，0.05 *eq*)於二㗁烷(24 mL)及H_2O (9 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(4.0 g)。94%產率(ESI 434.1 [M+H]⁺)。

[0274]

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

向(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(4.0 g，9.2 mmol，1.00 *eq*)於DCM (6 mL)中之經攪拌溶液添加HCl 二㗁烷(4 M，4 mL，16.0 mmol，1.7 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(2.0 g)。61%產率(ESI 330.1 [M+H]⁺)。

[0275]

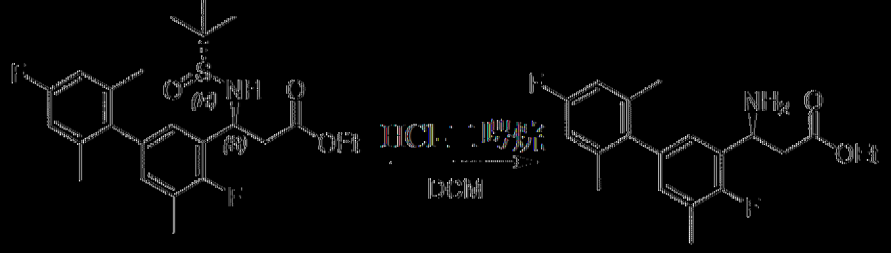
製備(*S*) 3 胺基 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

將(*S*) 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(6.0 g，14.7 mmol，1.00 *eq*)、(4 氟 2,6 二甲苯基) 酸(3.7g，22.1 mmol，1.5 *eq*)、K_2CO_3 (6.1 g，44.1 mmol，3.0 *eq*)及$Pd(dppf)Cl_2$ (1.1 g，1.47 mmol，0.01 *eq*)於二噁烷(50 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫。添加水(50 mL)且用EtOAc (50 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,4'' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(5.5 g)。83%產率(ESI 452.0 (M+H)+)。

|(0276)|

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4,4'' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



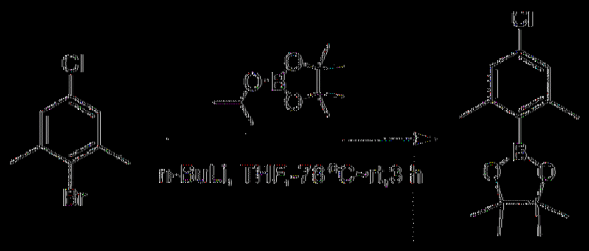
向(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,4'' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(5.5 g，12.2 mmol，1.00 *eq*)於DCM (6 mL)中之溶液添加HCl 二噁烷(4M，6 mL，24.0 mmol，1.97 *eq*)且在室溫下攪

拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18 / 120 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(*S*) 3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(4.0 g)。95%產率(ESI 348.1 (M+H)⁺)。

|(0277)|

製備(*S*) 3-胺基-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

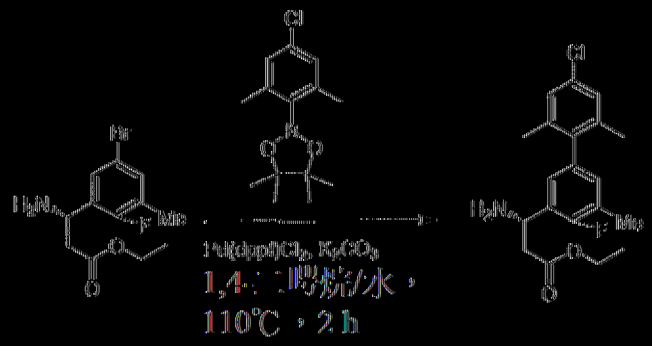
步驟1：2-(4-氯-2,6-二甲苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



在氮氣氛圍下在-78℃下向2-溴-5-氯-1,3-二甲基苯(4.0 g，18.2 mmol，1.0 *eq*)於無水THF (40 mL)中之溶液添加*n*-BuLi (2 N，11.0 mL，22.0 mmol，1.2 *eq*)。將反應混合物在-78℃下攪拌40 min，且添加含2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.1 g，27.5 mmol，1.5 *eq*)之無水THF (40 mL)且在-78℃下攪拌3小時。在完成之後，添加飽和NH_4Cl溶液(水性) (100 mL)。用EtOAc (100 mL × 3)萃取混合物。將合併有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠(2:1石油醚:EtOAc)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之所需2-(4-氯-2,6-二甲苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.4 g)。90%產率。

|(0278)|

步驟2：(*S*) 3-胺基-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

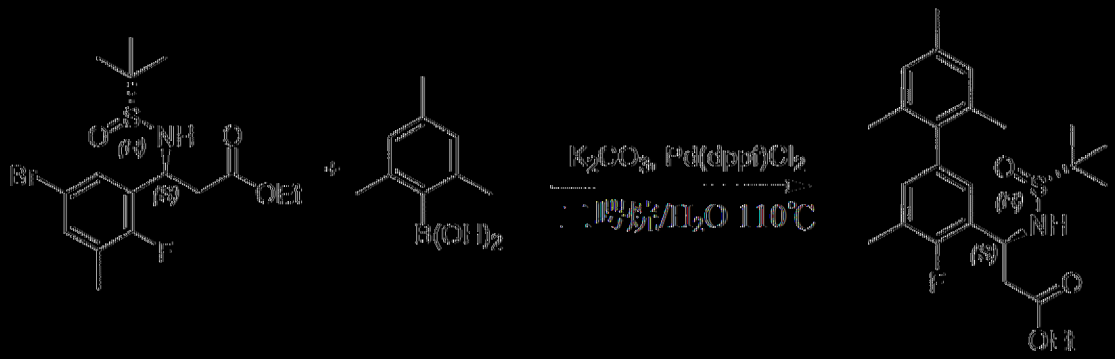


將(*S*)-3-胺基-3-(5-溴-2-氟-3-甲苯基)丙酸乙酯(500 mg，1.7 mmol，1.0 *eq*)、2-(4-氯-2,6-二甲苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(544 mg，2.04 mmol，1.2 *eq*)、Pd(dppf)Cl_2 (62 mg，0.085 mmol，0.05 *eq*)及K_2CO_3 (704 mg，5.1 mmol，3.0 *eq*)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-胺基-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(250 mg)。41%產率(ESI 364.2 $[M+H]^+$)。

|(0279)|

製備(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

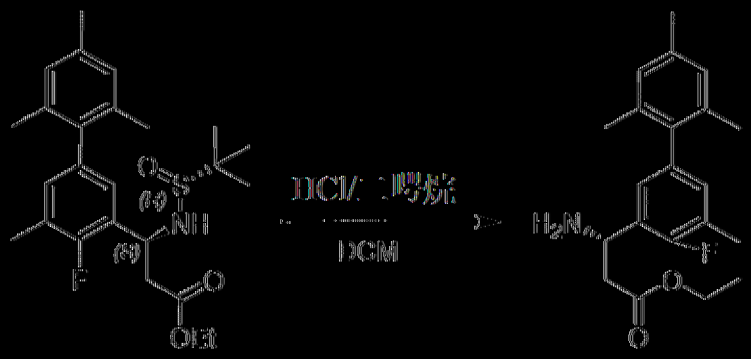


將(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-甲苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸

乙酯(3.8 g，9.3 mmol，1.0 *eq*)、▽基⊕)酸(3.05 g，18.6 mmol，2.0 *eq*)、K_2CO_3 (3.85 g，27.9 mmol，3.0 *eq*)及Pd(dppf)Cl_2 (340 mg，0.465 mmol，0.05 *eq*)於二噁烷(30 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫。添加水(80 mL)且用EtOAc (100 mL × 3)萃取混合物。將合併有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(3.1 g)。75%產率(ESI 448.2 $[M+H]^+$)。

|(0280)|

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

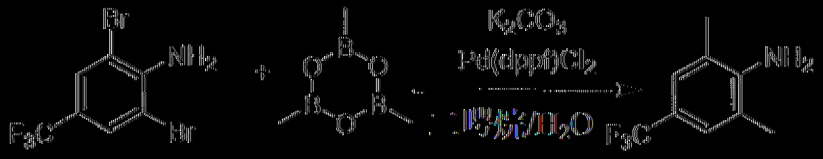


向(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(3.1 g，6.94 mmol，1.0 *eq*)於DCM (7 mL)中之經攪拌溶液添加HCl二噁烷(4 M，6.8 mL，3.9 *eq*)且在25℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3 胺基 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯(1.6 g)。67%產率(ESI 344.2 $[M+H]^+$)。

|(0281)|

實例：製備(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽

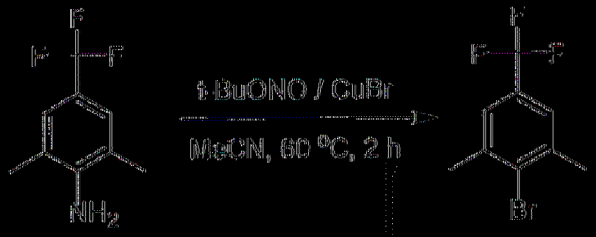
步驟1：2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺



將2,6-二溴-4-(三氟甲基)苯胺(638 mg，2.00 mmol，1.0 *eq*)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(3.5 M於THF中，3.43 mL，12.00 mmol，6.0 *eq*)、K_2CO_3 (1.10 g，7.96 mmol，3.98 *eq*)及Pd(dppf)Cl_2 (245 mg，0.30 mmol，0.15 *eq*)於二噁烷(6 mL)及水(1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在90℃下攪拌8小時。使混合物經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(20:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺(1.63 g)。48%產率(ESI 190.1 $(M+H)^+$)。

|(0282)|

步驟2：2-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯

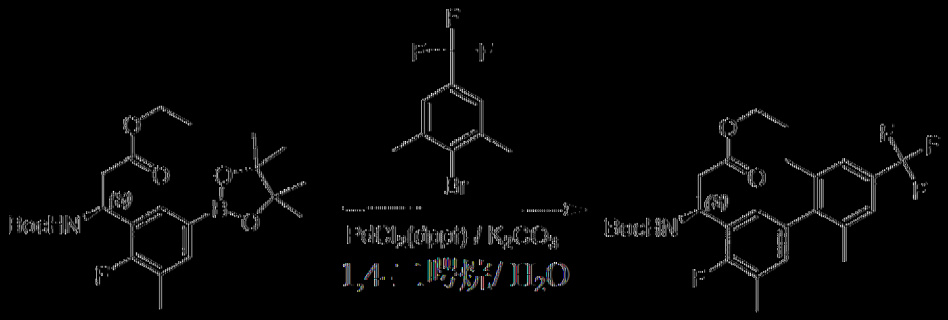


將2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺(793 mg，4.19 mmol，1.0 *eq*)、亞硝酸第三丁酯(0.94 mL，7.84 mmol，1.9 *eq*)及溴化銅(I) (794 mg，5.53 mmol，1.3 *eq*)於無水乙腈(16 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在60℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。使混合物經由矽藻土墊過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(6:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油

狀之2 溴 1,3 二甲基 5 (三氟甲基)苯(975 mg)。46%產率。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ: 7.55 (s, 2H), 2.42 (s, 6H)。

|(0283)|

步驟3：(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 4' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(519 mg，1.15 mmol，1.0 *eq*)於二噁烷(36 mL)中之溶液添加2 溴 1,3 二甲基 5 (三氟甲基)苯(306 mg，1.21 mmol，1.1 *eq*)、Pd(dppf)Cl_2 (188 mg，0.23 mmol，0.2 *eq*)、K_2CO_3 (477 mg，3.45 mmol，3.0 *eq*)及水(3.6 mL)。將反應混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌18小時。將混合物過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(6:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈淺棕色油狀之(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 4' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(308 mg)。54%產率。(ESI 398.1 [M+H-100]$^+$)。

|(0284)|

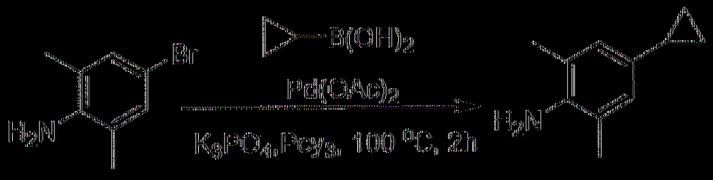
步驟4：(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 4' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽

向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 4' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(308 mg，0.62 mmol，1.0 *eq*)於DCM (4 mL)中之經攪拌溶液添加HCl 二噁烷(4 M，4.0 mL，16.0 mmol，25.8 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 4' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(260 mg)。97%產率(ESI 398.1 [M+H]+)。

[0285]

製備(*S*) 3 胺基 3 (4' 環丙基 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：4 環丙基 2,6 二甲基苯胺

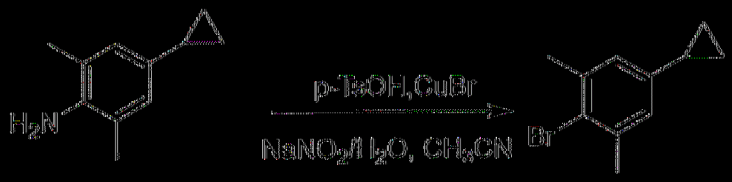


在氮氣氛圍下，向4 溴 2,6 二甲基苯胺(2.0 g，10.0 mmol，1.0 *eq*)、環丙基硼酸(1.03 g，12.0 mmol，1.2 *eq*)於甲苯(15 mL)中之混合物添加K_3PO_4 (4.2 g，20.0 mmol，2.0 *eq*)於H_2O (3 mL)中之溶液、PCy_3 (280.0 mg，1.0 mmol，0.1 *eq*)及$Pd(OAc)_2$ (224.0 mg，1.0 mmol，0.1 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在100℃下攪拌4小時。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到4-環丙基-2,6-二甲基苯胺(0.8 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。93%產率(ESI 162.2 $[M+H]^+$)。

|(0286)|

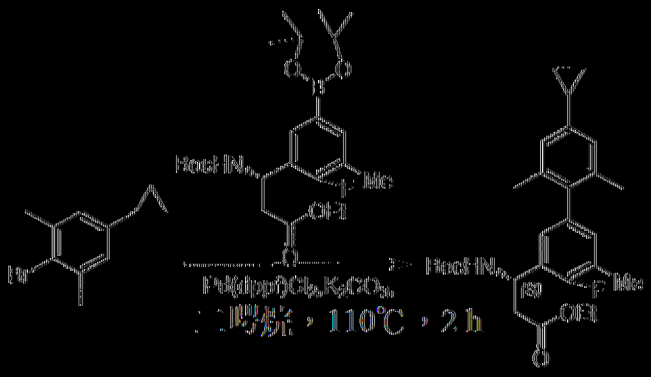
步驟2：2-溴-5-環丙基-1,3-二甲基苯



向4-環丙基-2,6-二甲基苯胺(800.0 mg，4.9 mmol，1.0 *eq*)於ACN (10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物添加對甲苯磺酸(3.4 g，19.8 mmo, 4.0 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在0℃下攪拌10 min。逐滴添加$NaNO_2$ (685.0 mg，9.93 mmol，2.0 *eq*)於H_2O (2 mL)中之溶液且將混合物在0℃下攪拌30 min。將CuBr (4.4 g，19.8 mmol，4.0 *eq*)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌4小時。添加水(50 mL)且用DCM (50 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(19:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-溴-5-環丙基-1,3-二甲基苯(800.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。49%產率(ESI 225.1 $(M+H)^+$, 227.1 $(M+H)^+$)。

|(0287)|

步驟3：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

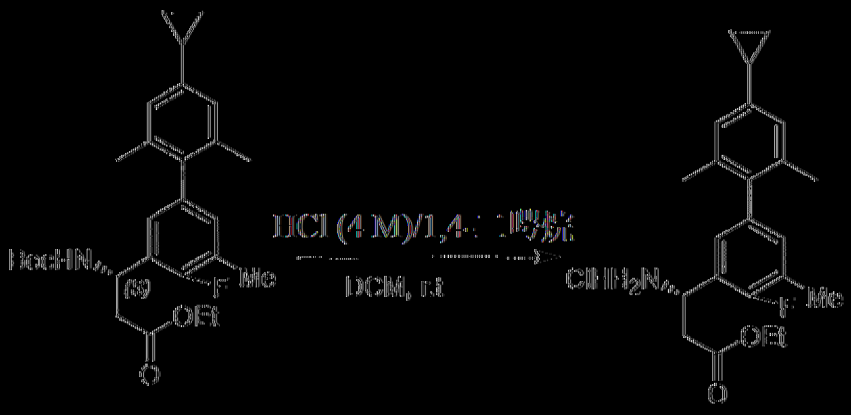


二噁烷，110℃，2 h

在氮氣氛圍下向2-溴-5-環丙基-1,3-二甲基苯(800 mg，3.6 mmol，1.0 *eq*)及(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.6 g，3.6 mmol，1.0 *eq*)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物添加K_2CO_3 (1.0 g，7.2 mmol，2.0 *eq*)於H_2O (1 mL)中之溶液及Pd(dppf)Cl_2 (260 mg，0.36 mmol，0.1 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。添加水(30 mL)且用EtOAc (50 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(19:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(500 mg)。30%產率(ESI 370.1 [M-100+H]$^+$)。

|(0288)|

步驟4：(*S*)-3-胺基-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽

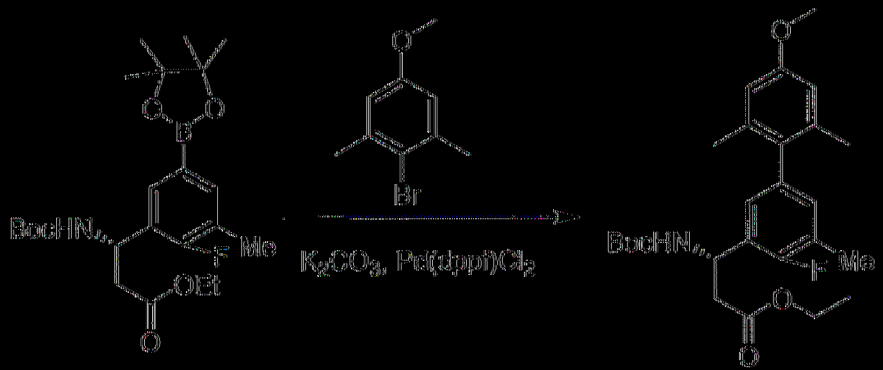


向(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4'-環內基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(900 mg，1.91 mmol，1.0 *eq*)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液添加HCl-二噁烷(4 M，5.0 mL，20.0 mmol，10.47 *eq*)且在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈綠-黃色發泡固狀之(*S*)-3-胺基-3-(4'-環內基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(710 mg)。91%產率(ESI 370.2 [M+H]+)。

[0289]

製備(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽

步驟1：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

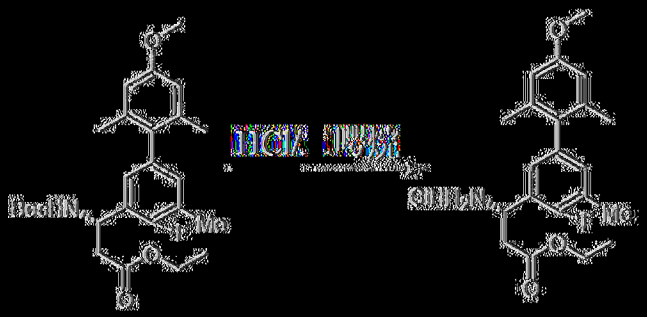


向(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(350 mg，0.77 mmol，1.0 *eq*)

於二㗁烷(10 mL)中之溶液添加2-溴-5-甲氧基-1,3-二甲基苯(166 mg，0.77 mmol，1.0 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg，0.077 mmol，0.1 *eq*)、K_2CO_3 (213 mg，1.54 mmol，2.0 *eq*)及水(2 mL)。將反應混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌3小時。添加水(10 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(7:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(230 mg)。65%產率(ESI 360.2 [M+H-100]+)。

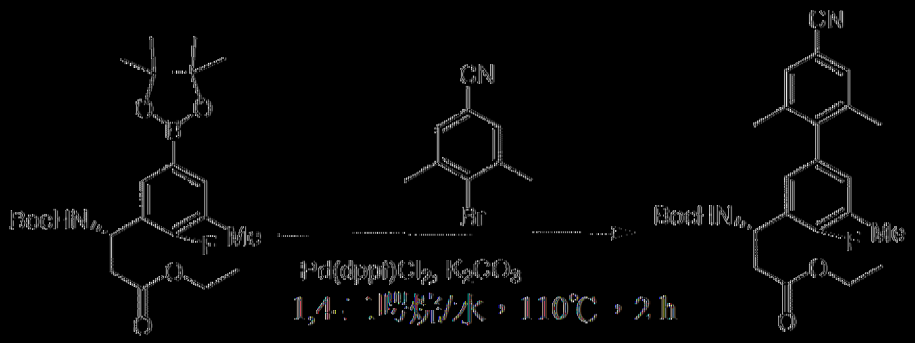
[0290]

步驟2：(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽


HCl
BocHN
F
Me
O
O
O

酯

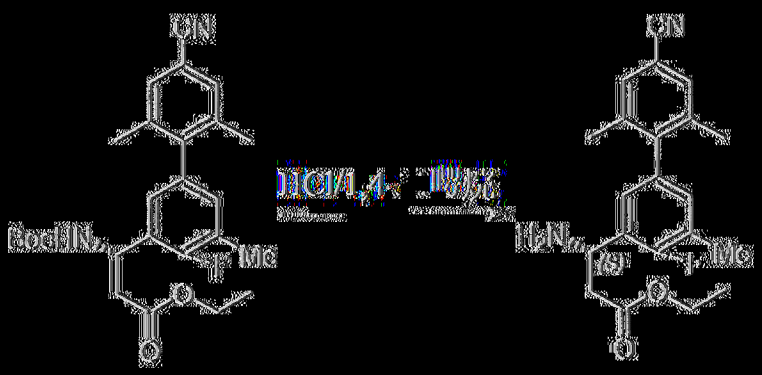
步驟1：(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4' 氰基 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(450 mg，1 mmol，1.0 *eq*)、4 溴 3,5 二甲基苯甲腈(316 mg，1.5 mmol，1.5 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg，0.05 mmol，0.05 *eq*)及K_2CO_3 (414 mg，3 mmol，3.0 *eq*)於1,4 二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。添加水(10 mL)，用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4' 氰基 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(320 mg)，70%產率(ESI 455.2 [M+H]+)。

|(0292)|

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4' 氰基 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

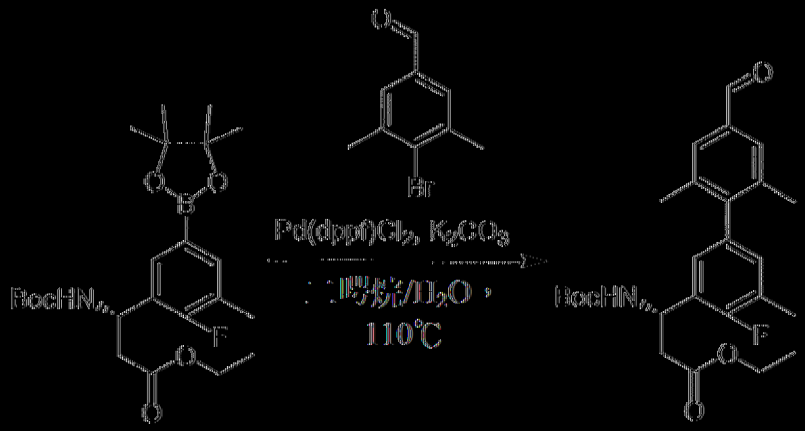


向(S) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4' 氰基 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(320 mg，0.7 mmol，1.0 *eq*)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液添加HCl 二噁烷(4 M，2.0 mL，4.0 mmol，5.7 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈無色油狀之(S) 3 胺基 3 (4' 氰基 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(250 mg)。100%產率(ESI 355.1 [M+H]+)。

[0293]

製備(*S*) 3 胺基 3 (4' ((二甲胺基)甲基) 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4 氟 4' 甲醯基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(465 mg，1.03 mmol，1.1

eq)、4-溴-3,5-二甲基苯甲醛(200 mg，0.93 mmol，1.0 *eq*)、K_2CO_3 (259 mg，1.87 mmol，2.0 *eq*)及1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物二氯甲烷複合物(68 mg，0.09 mmol，0.1 *eq*)於二㗁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在80℃下攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫。添加水(50 mL)且用EtOAc (50 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:3石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟-4'-甲醯基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(300 mg)。64%產率(ESI 358.1 [M+H-100]+)。

[0294]

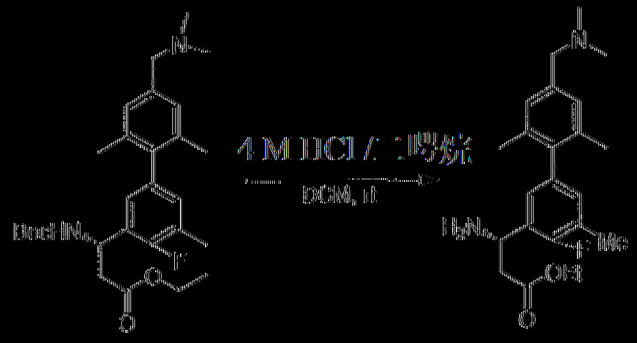
步驟2：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4'-((二甲胺基)甲基)-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

將(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟-4'-甲醯基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.3 g，2.8 mmol，1.0 *eq*)及二甲胺鹽酸鹽(233 mg，2.9 mmol，1.05 *eq*)於DCE (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.2 g，5.6 mmol，2.0 *eq*)且在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(9:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4'-((二甲胺基)甲

基) 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(800 mg)。58.7%產率(ESI 487.2 $(M+H)^+$)。

|(0295)|

步驟3：(*S*) 3 胺基 3 (4' ((二甲胺基)甲基) 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4' ((二甲胺基)甲基) 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(800 mg，1.64 mmol，1.0 *eq*)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液添加HCl二噁烷(4 M，3mL, 12.0 mmol)且在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S) 3 胺基 3 (4' ((二甲胺基)甲基) 4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(600 mg)。94%產率(ESI 387.2 $(M+H)^+$)。

|(0296)|

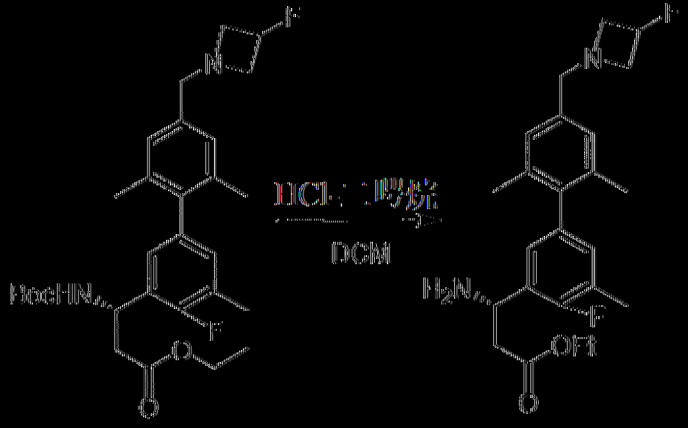
製備(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 4' ((3 氟氮雜環丁烷 1 基)甲基) 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (4 氟 4' ((3 氟氮雜環丁烷 1 基)甲基) 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

將(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟-4'-甲醯基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.3 g，2.8 mmol，1.0 *eq*)及3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(233 mg，2.9 mmol，1.05 *eq*)於DCM (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.2 g，5.6 mmol，2.0 *eq*)且在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(9:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*)-3-(((*R*)-第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟-4'-((3-氟環丁基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(800 mg)。54.7%產率(ESI 517.2 [M+H]+)。

[0297]

步驟2：(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-4'-((3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



向(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-氟-4'-((3-氟氮雜環丁烷-1-基)

甲基) 2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(800 mg，1.5 mmol，1.0 *eq*)於DCM (10 mL)中之溶液添加HCl二噁烷(4M, 10.0 mL，40.0 mmol，26.7 *eq*)且在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18 / 120 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-4'-((3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(500 mg)。78%產率(ESI 417.1 [M+H]$^+$)。

|(0298)|

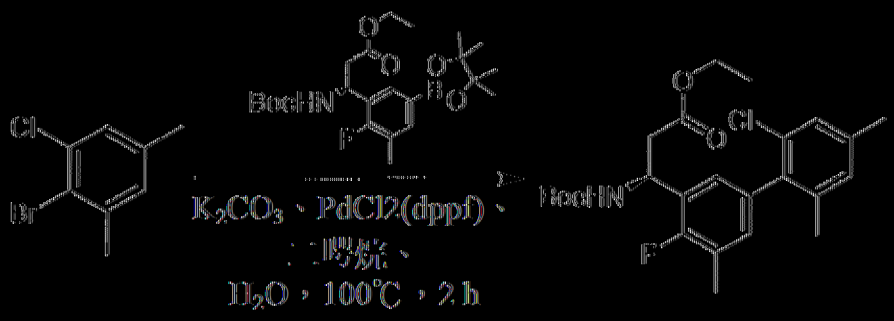
製備(*S*)-3-胺基-3-(2'-環丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：2-溴-1-氯-3,5-二甲基苯

向2-氯-4,6-二甲基苯胺(3.0 g，19.3 mmol，1.00 *eq*)及$CuBr_2$ (21.5 g，96.5 mmol，5.00 *eq*)於ACN (50 mL)中之混合物中添加t-BuONO (5.96 g，58.9 mmol，3.00 *eq*)且在氮氣氛圍下在60℃下攪拌2小時。使混合物經由矽藻土墊過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(100%石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物2-溴-1-氯-3,5-二甲基苯(2.8 g)。產率：67% (ESI 220 [M+H]$^+$)。

|(0299)|

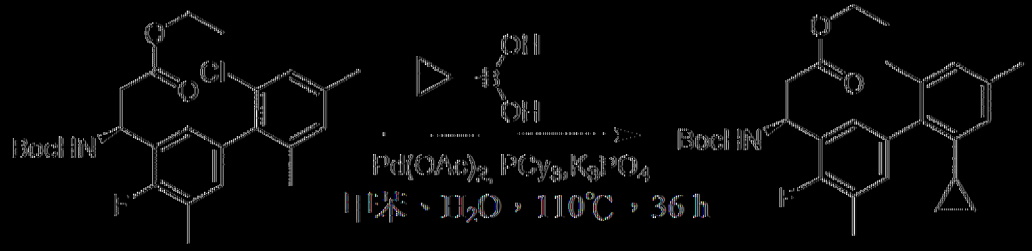
步驟2：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2'-氯-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



在氮氣氛圍下向2-溴-1-氯-3,5-二甲基苯(483 mg，2.2 mmol，1.10 *eq*)、(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(902 mg，2.0 mmol，1.00 *eq*)於二㗁烷(10 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (552 mg，4.0 mmol，2.00 *eq*)於H_2O (5 mL)中之溶液及$Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg，0.2 mmol，0.10 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在100℃下攪拌2小時。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2'-氯-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(880 mg)。95%產率(ESI 364 [M-100+H]+)。

|(0300)|

步驟3：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2'-環丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



在氮氣氛圍下向(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2'-氯-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(880 mg，1.9 mmol，1.00 *eq*)、環丙基

-)酸(327 mg，3.8 mmol，2.00 *eq*)於甲苯(10 mL)中之溶液添加K_3PO_4 (807 mg，3.8 mmol，2.00 *eq*)於H_2O (2 mL)中之溶液、$Pd(OAc)_2$ (43 mg，0.19 mmol，0.10 *eq*)及PCy_3 (107 mg，0.38 mmol，0.20 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌36小時。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈灰色固體狀之(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 環丙基 4 氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(625 mg)。70%產率(ESI 370 [M 100 H]+)。

[0301]

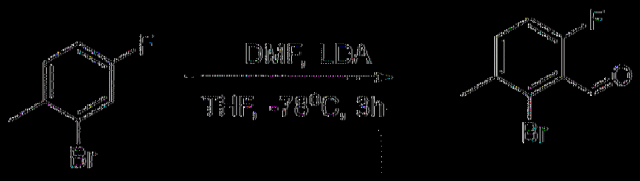
步驟4：(*S*) 3 胺基 3 (2' 環丙基 4 氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽

向(*S*) 3 ((第三丁氧基羰基)胺基) 3 (2' 環丙基 4 氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(250 mg，0.53 mmol，1.00 *eq*)於1,4 二噁烷(6 mL)中之溶液添加HCl 二噁烷(4M4.0 mL，16.0 mmol，30.2 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之(*S*) 3 胺基 3 (2' 環丙基 4 氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(215 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。100%產率(ESI 370 [M H]+)。

[0302]

製備(*S*)-3-胺基-3-(3',4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛



在氮氣氛圍下在-78℃下向2-溴-4-氟-1-甲基苯(5.0 g，26.5 mmol，1.00 *eq*)於無水THF (50 mL)中之混合物中添加二異丙胺鋰(2.0 M，14.6 mL，29.2 mmol，1.10 *eq*)且在-78℃下攪拌1小時。將DMF (3.87 g，53 mmol，2.00 *eq*)在-78℃下添加至反應混合物中且在-78℃下攪拌0.5小時，隨後緩慢升溫至室溫且攪拌2小時。將反應物用水(20 mL)淬滅、用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(20 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色液體狀之粗產物2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛(4.2 g)。73%產率。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10.02 (s, 1H), 7.45-7.17 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)。

|(0303)|

步驟2：(2-溴-6-氟-3-甲苯基)甲醇

在氮氣氛圍下在0℃下向2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛(3.0 g，13.8 mmol，1.00 *eq*)於MeOH (30 mL)中之混合物中添加$NaBH_4$ (1.5 g，41.4 mmol，3.00 *eq*)且在室溫下攪拌2小時。將混合物用水(50 mL)淬滅，用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機相用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(2-溴-6-氟-3-甲苯基)甲醇(2.7 g)。90%

產率。

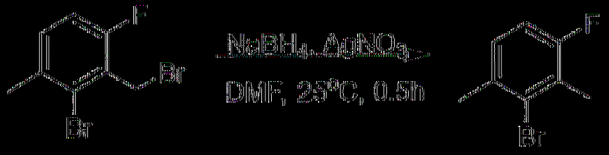
|0304|

步驟3：(2-溴-3-(溴甲基)-4-氟-1-甲基苯

在氮氣氛圍下在室溫下向(2-溴-6-氟-3-甲苯基)甲醇(3.2 g，14.6 mmol，1.00 *eq*)於THF (50 mL)中之混合物中添加PBr_3 (3 mL，29.2 mmol，2.00 *eq*)且攪拌1小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(99:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-溴-3-(溴甲基)-4-氟-1-甲基苯(3.58 g)。90%產率^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。

|0305|

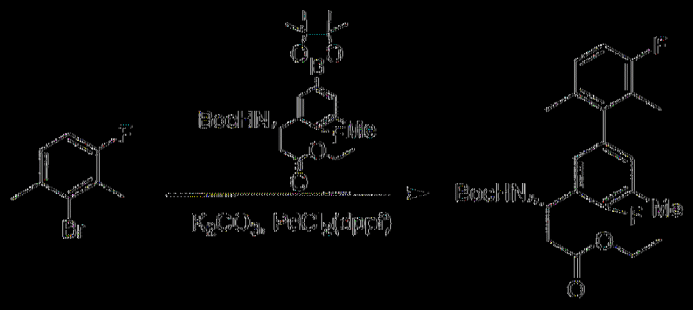
步驟4：2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯



在室溫下向2-溴-3-(溴甲基)-4-氟-1-甲基苯(2.0 g，7.09 mmol，1.00 *eq*)於DMF (20 mL)中之混合物中添加$NaBH_4$ (0.536 g，14.18 mmol，2.00 *eq*)及$AgNO_3$ (2.4 g，14.18 mmol，2.00 *eq*)。將反應物在室溫下攪拌0.5小時。將混合物用水(50 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(100% DCM)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯(1.00 g)。產率69%^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09-7.01 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)。

|0306|

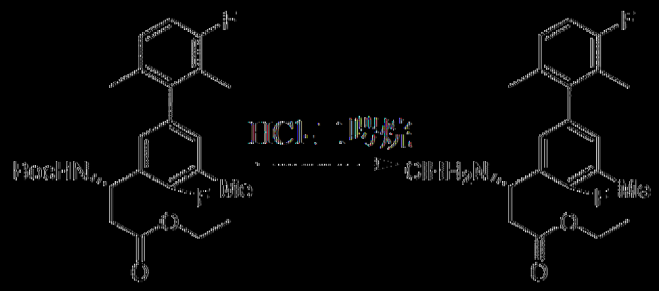
步驟5：(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3',4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



在氮氣氛圍下向2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯(800 mg，3.93 mmol，1.00 *eq*)、(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(1.77 g，3.93 mmol，1.00 *eq*)於二噁烷(12 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (1.08 g，7.86 mmol，2.00 *eq*)於H_2O (2 mL)中之溶液及$Pd(dppf)Cl_2$ (658 mg，0.39 mmol，0.10 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在100℃下攪拌2小時。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3',4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2 g)。68%產率(ESI 348.1 [M-100+H]+)。

|0307|

步驟6：(*S*)-3-胺基-3-(3',4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽

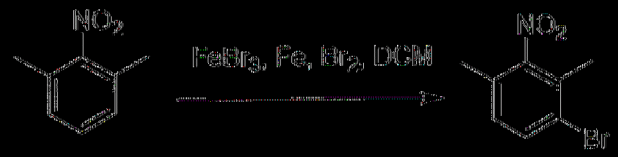


向產物(*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2 g，2.68 mmol，1.00 *eq*)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物中添加HCl二噁烷(4M，4.0 mL，16.0 mmol，5.97 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到(*S*)-3-胺基-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(1.0 g粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 348.2 $[M+H]^+$)。

|(0308)|

製備3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

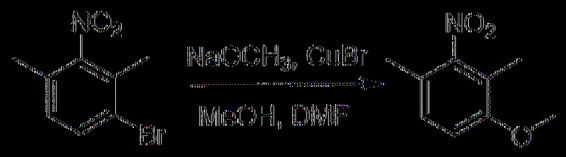
步驟1：1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯



向1,3-二甲基-2-硝基苯(10 g，66 mmol，1.0 *eq*)於DCM (100 mL)中之混合物中添加$FeBr_3$ (390 mg，211.32 mmol，0.02 *eq*)及Fe (1.12 g，20 mmol，0.3 *eq*)。逐滴添加Br_2 (11.6 g，72.6 mmol，1.1 eq)且在60℃下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯(10 g)。66%產率。

|(0309)|

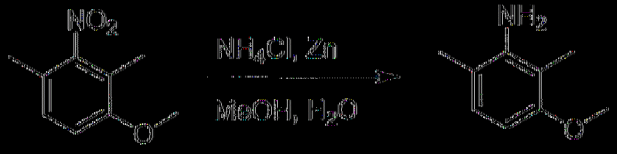
步驟2：1-甲氧基-2,4-二甲基-3-硝基苯



在室溫下向1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯(8 g，35 mmol，1.0 *eq*)於MeOH (80 mL)及DMF (80 mL)中之混合物中添加$NaOCH_3$ (5.67 g，105 mmol，3 *eq*)及CuBr (1 g，7 mmol，0.2 *eq*)。將混合物在110℃下攪拌16小時。過濾反應混合物。將濾液用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(100%石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之1-甲氧基-2,4-二甲基-3-硝基苯(5.8 g)。91%產率(ESI 182.2 [M+H]+)。

|0310|

步驟3：3-甲氧基-2,6-二甲基苯胺



在0℃下向1-甲氧基-2,4-二甲基-3-硝基苯(5.8 g，32 mmol，1.0 *eq*)於MeOH (60 mL)及H_2O (6 mL)中之混合物中添加NH_4Cl (5.18 g，96 mmol，3.0 *eq*)及Zn (20.8 g，320 mmol，10 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌4小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-甲氧基-2,6-二甲基苯胺(2.8 g)。58%產率(ESI 152.2[M+H]+)。

|0311|

步驟4：2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯

在0℃下向3-甲氧基-2,6-二甲基苯胺(2 g，13.24 mmol，1.0 *eq*)於MeCN (30 mL)中之混合物中添加t-BuONO (2.06 g，20 mmol，1.5 *eq*)，隨後添加CuBr (2.27 g，15.89 mmol，1.2 *eq*)。將混合物在60℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(石油醚)純化，得到呈無色油狀之2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯(800 mg)。28%產率。

|(0312)|

步驟5：3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

將2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯(700 mg，3.27 mmol，1.00 *eq*)、3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸(S)-乙酯(1.47 g，3.27 mmol，1.0 *eq*)、K_2CO_3 (1.35 g，9.81 mmol，3 *eq*)及$Pd(dppf)Cl_2$ (239 mg，0.327 mmol，0.1 *eq*)於二噁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌4小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫。添加水(30 mL)且用EtOAc (30 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(5:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯(1 g)。67%產率(ESI 360.1 [M-Boc+1]$^+$)。

|(0313)|

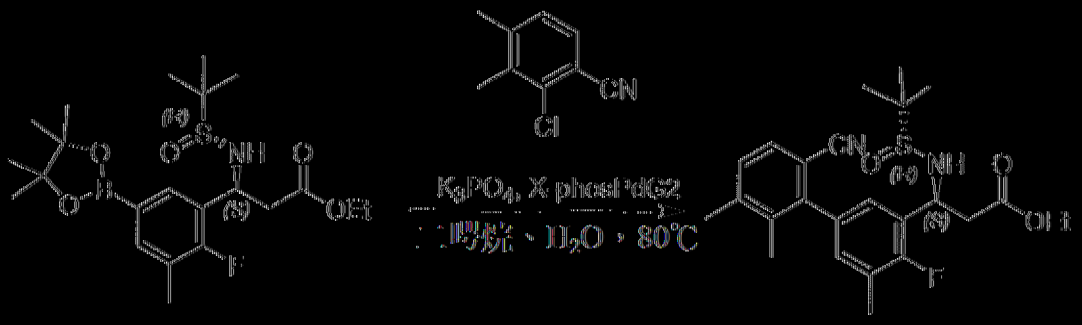
步驟6：3 胺基 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯

向3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯(1 g，2.18 mmol，1.00 *eq*)於DCM (8 mL)中之經攪拌溶液添加HCl二噁烷(4 M，2.18 mL，8.72 mmol，4 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/80 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之3 胺基 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯(600 mg)。77%產率(ESI 360.1 [M+H]$^+$)。

|(0314)|

製備(*S*) 3 胺基 3 (6' 氰基 4 氟 2',3',5 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (6' 氰基 4 氟 2',3',5 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(1.7 g，3.6 mmol，2.0 *eq*)、2 氯 3,4 二甲基苯甲腈(300 mg，1.8 mmol，1.0 *eq*)、K_3PO_4 (1.2 g，5.4 mmol，3.0 *eq*)及XPhosPdG2 (140 mg，0.18 mmol，0.1 *eq*)於二噁烷(30 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在80℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。將合併有機物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (6' 氰基 4 氟 2',3',5' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(500 mg)。60%產率(ESI 459.3 [M+H]+)。

|0315|

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (6' 氰基 4 氟 2',3',5' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

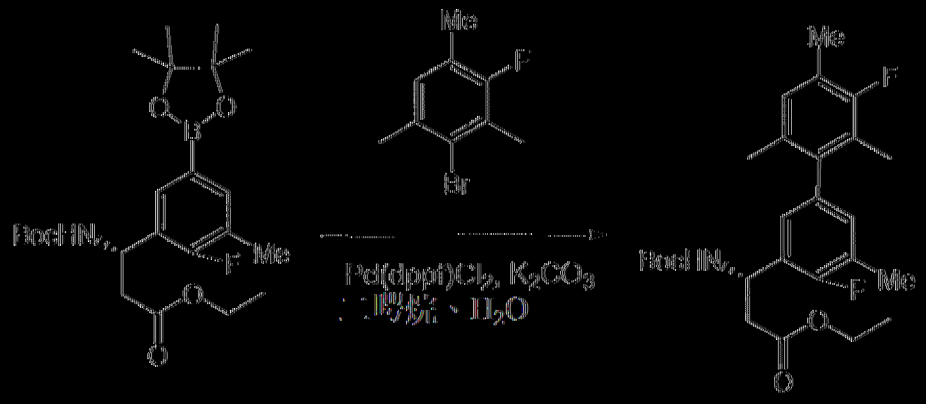
向(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (6' 氰基 4 氟 2',3',5' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(500 mg，1.1 mmol，1.0 *eq*)於DCM (10

mL)中之經攪拌溶液添加HCl二噁烷(4 M，10 mL，40.0 mmol，36.4 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 胺基 3 (6' 氰基 4 氟 2',3',5 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(200 mg)。51.8%產率(ESI 355.2 $[M+H]^+$)。

|(0316)|

製備3 胺基 3 (3',4 二氟 2',4',5,6' 四甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯

步驟1：3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (3',4 二氟 2',4',5,6' 四甲基聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯

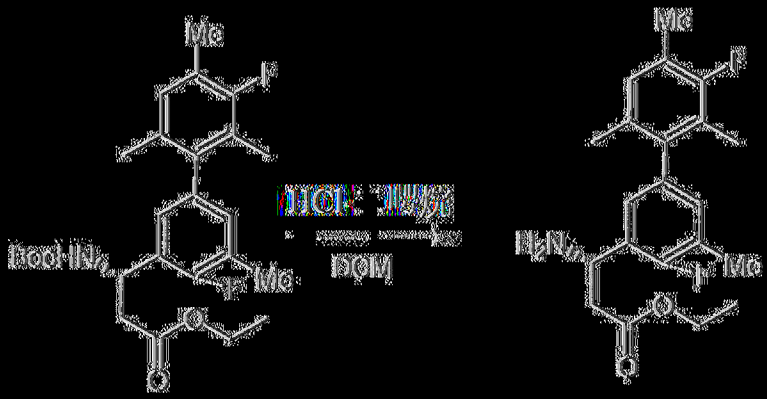


向3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸(S) 乙酯(500 mg，1.14 mmol，1 *eq*)及2 溴 4 氟 1,3,5 三甲基苯(309 mg，1.43 mmol，1.2 *eq*)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (314.6 mg，2.28 mmol，2 *eq*)於H_2O (2 mL)中之溶液及Pd(dppf)Cl_2 (80 mg，0.11 mmol，0.1 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機層且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (3',4 二氟 2',4',5,6' 四

甲基聯苯-3-基)丙酸甲酯(S)-乙酯(500 mg)。97.8%產率(ESI 461.5 [M+H]+)。

[0317]

步驟2：3-胺基-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

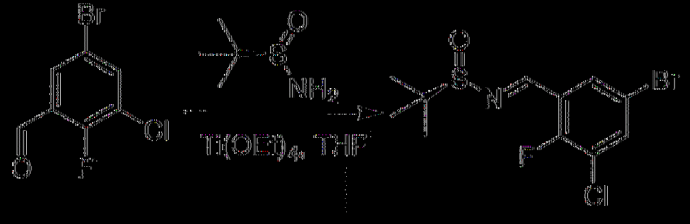


向3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸甲酯(S)-甲酯(500 mg，1.12 mmol，1 *eq*)於DCM (6 mL)中之溫合物中添加HCl-二噁烷(4 M，3 mL，12 mmol，10 *eq*)。將溫合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮溫合物，得到呈白色固體狀之粗產物3-胺基-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(300 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。77%產率(ESI 361.4s [M+H]+)。

[0318]

製備(*S*)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯

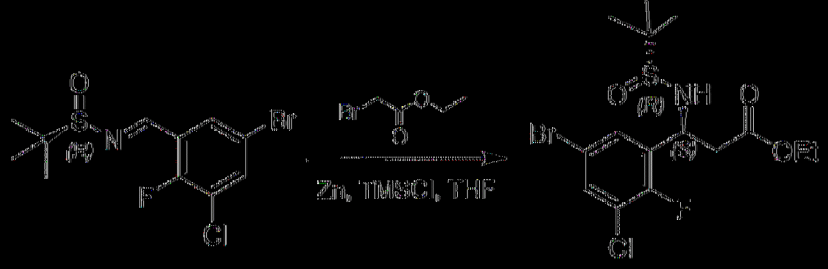
步驟1：(*R*, *E*)-*N*-(5-溴-3-氯-2-氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在氮氣氛圍下在室溫下向5-溴-3-氯-2-氟苯甲醛(10.0 g，42.2 mmol，1.00 *eq*)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(5.6 g，46.4 mmol，1.1 *eq*)於無水THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加Ti(OEt)$_4$ (14.4 g，63.3 mmol，1.50 *eq*)且維持溫度低於30℃。使反應混合物升溫至35℃且攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將水(100 mL)及EtOAc (100 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌5 min。將混合物過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌。分離濾液。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*, *E*)-*N*-(5-溴-3-氯-2-氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14.0 g)。98%產率(ESI 341.9 (M+H)$^+$)。

|(0319)|

步驟2：(*S*)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯



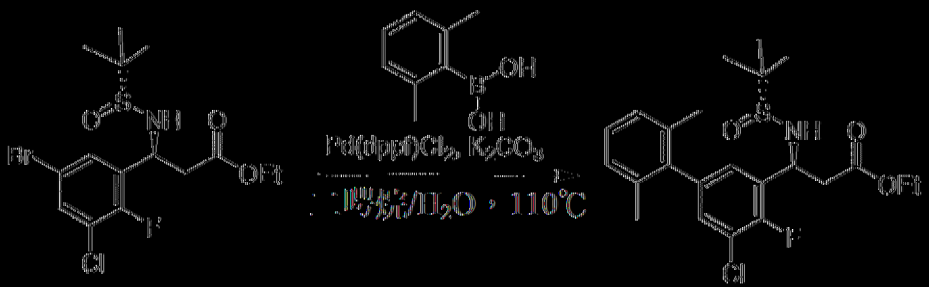
在氮氣氛圍下在室溫下向Zn (13.0 g，205.5 mmol，5.00 *eq*)於無水THF (200 mL)中之混合物中逐滴添加氯三甲基矽烷(888 mg，8.22 mmol，0.2 *eq*)且在氮氣氛圍下在50℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至20-30℃。在氮氣氛圍下在室溫下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(17.1 g，102.7 mmol，2.50 *eq*)且在60℃下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫。將(*R*, *E*)-*N*-(5-溴-3-氯-2-氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14.0 g，41.1 mmol，1.00 *eq*)於無水THF (20 mL)中之溶液在氮氣氛圍下在室溫下逐滴

添加至混合物中且在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將水(100 mL)及EtOAc (100 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌5 min。過濾混合物。用EtOAc (100 mL)萃取濾液。將合併有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 (5 溴 3 氯 2 氟苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(12.0 g)。73%產率(ESI 429.9 (M+H)$^+$)。

[0320]

製備(*S*) 3 胺基 3 (5 氯 4 氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 氯 4 氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

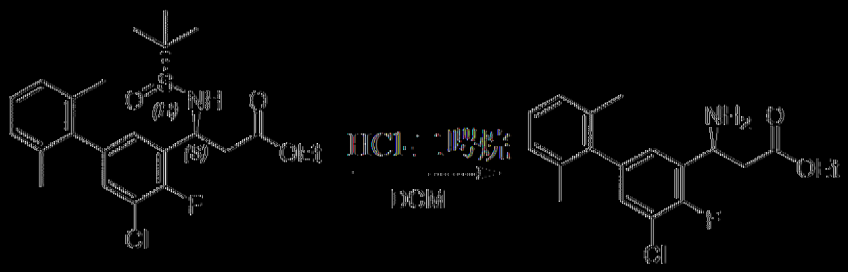


將(*S*) 3 (5 溴 3 氯 2 氟苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(4.0 g，9.6 mmol，1.00 *eq*)、K_2CO_3 (8.0 g，57.6 mmol，2.0 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.4 g，1.9 mmol，0.1 *eq*)及(2,6 二甲苯基)硼酸(2.8 g，19.2 mmol，2.00 *eq*)於二噁烷(40 mL)及H_2O (4 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在80℃下攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫且傾入50 mL水中且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(S) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3

(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(3.0 g)。71%產率(ESI 454.1 (M+H)+)。

[0321]

步驟2：(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



向(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(3.0 g，43.66 mmol，1.0 *eq*)於DCM (20 mL)中之混合物中添加HCl/二㗁烷(4 M，20 mL，80 mmol，1.8 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(S)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.8 g)。78%產率(ESI 350.0 [M+H]+)。

[0322]

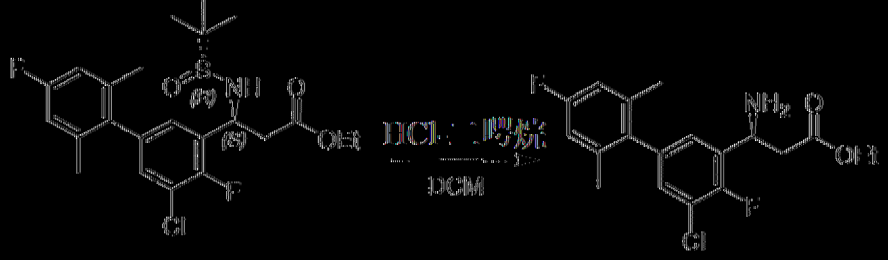
製備(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

向(*S*)-3-(5-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(2.0 g，4.66 mmol，1.0 *eq*)及(4-氟-2,6-二甲苯基)-[酸(940 mg，5.59 mmol，1.2 *eq*)於二噁烷(20 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (1.3 g，9.32 mmol，2.0 *eq*)於H_2O (2 mL)中之溶液及$Pd(dppf)Cl_2$ (341 mg，0.47 mmol，0.1 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。使反應混合物冷卻至室溫且傾入水(50 mL)中且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2 g)。54%產率(ESI 472.1 [M+H]+)。

[0323]

步驟2：(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



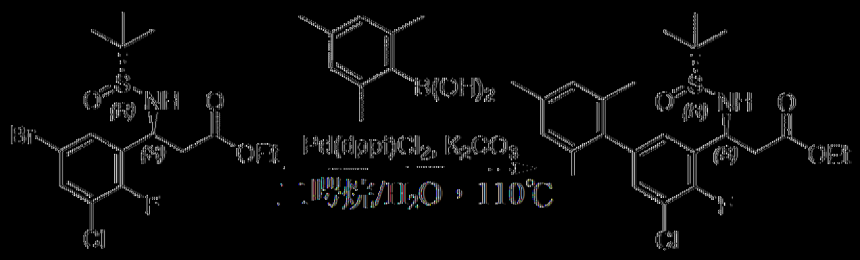
向(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2 g，2.54 mmol，1.0 *eq*)於DCM (6 mL)中之混合物中添加HCl-二噁烷(4 M，3 mL，12 mmol，4.7 *eq*)。將混合物

在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/80 g管柱(A：水0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*) 3 胺基 3 (5 氯 4,4' 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(900 mg)。96%產率(ESI 368.1 [M+H]⁺)。

[0324]

製備(*S*) 3 胺基 3 (5 氯 4 氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 氯 4 氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

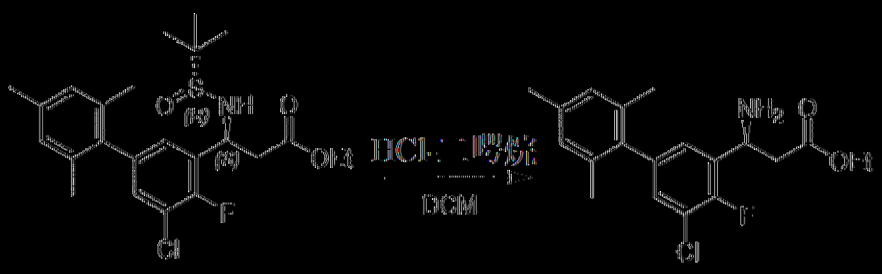


將(*S*) 3 (5 溴 3 氯 2 氟苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(2.0 g，4.66 mmol，1.0 *eq*)、(2,4,6 三甲基苯基)硼酸(1.5 g，9.33 mmol，2.0 *eq*)、K_2CO_3 (1.29 g，9.32 mmol，2.0 *eq*)及Pd(dppf)Cl_2 (341 mg，0.466 mmol，0.1 *eq*)於二噁烷(20 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌隔夜。在完成且冷卻至室溫之後，將反應混合物傾入水(50 mL)中，用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 氯 4 氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(1.9 g)。87%產率(ESI 468 $(M+H)^+$)。

[0325]

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (5 氯 4 氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙

酯

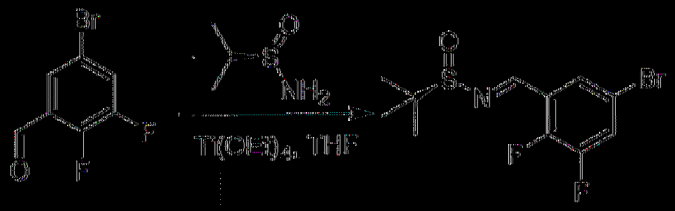


向(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.9 g，4.06 mmol，1.0 *eq*)於DCM (20 mL)中之混合物中添加HCl-二噁烷(4 M，3 mL，12 mmol，3.0 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.3 g)。88%產率(ESI 364.1 $(M+H)^+$)。

[0326]

製備(*S*)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯

步驟1：(*R*, *E*)-*N*-(5-溴-2,3-二氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

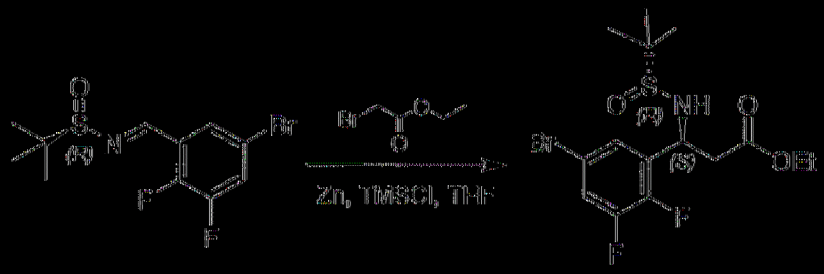


在氮氣氛圍下在室溫下向5-溴-2,3-二氟苯甲醛(4.5 g，20.36 mmol，1.0 *eq*)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.7 g，22.40 mmol，1.1 *eq*)於無水THF (50 mL)中之混合物中逐滴添加$Ti(OEt)_4$ (9.3 g，40.72 mmol，2.0 *eq*)，同時維持溫度低於30℃。使反應混合物升溫至35℃且攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將水(50 mL)及EtOAc (50 mL)添加至混合物中且在

室溫下攪拌10 min。將混合物過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌。分離濾液。將有機相用水(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之*(R, E)*-*N*-(5-溴-2,3-二氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(6.0 g)。91%產率(ESI 325.9 (M+H)$^+$)。

|(0327)|

步驟2：(*S*)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯



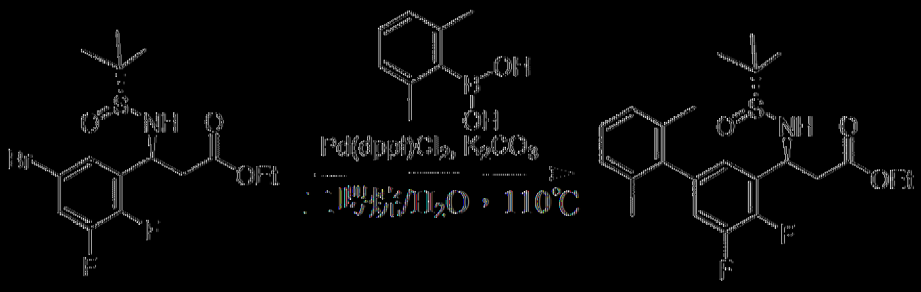
在氮氣氛圍下在室溫下向Zn (3.2 g，49.2 mmol，4.00 *eq*)於無水THF (20 mL)中之混合物中逐滴添加氯三甲基矽烷(267 mg，2.46 mmol，0.2 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在50℃下攪拌1小時且冷卻至20-30℃。在氮氣氛圍下在室溫下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(5.1 g，30.75 mmol，2.50 *eq*)且隨後在氮氣氛圍下在60℃下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫。將*(R,E)*-*N*-(5-溴-2,3-二氟苯亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.0 g，12.3 mmol，1.00 *eq*)於無水THF (5 mL)中之溶液在氮氣氛圍下在室溫下逐滴添加至混合物中且在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將水(150 mL)及EtOAc (150 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌10 min。將混合物過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌。分離濾液。將有機相用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(5-溴-2,3-二

氟苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(2.7 g)。53%產率(ESI 412.0 (M+H)⁺)。

|0328|

製備(*S*) 3 胺基 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

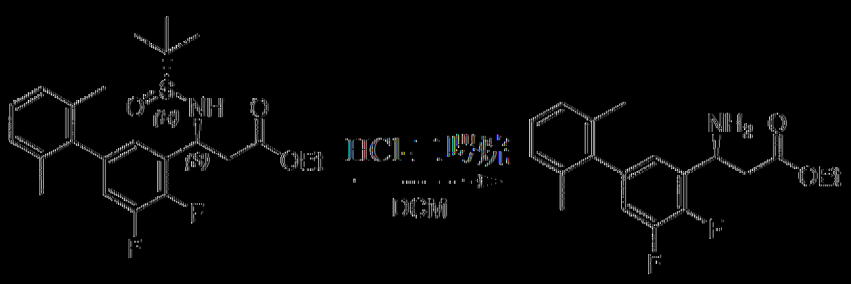
步驟1：(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 (5 溴 2,3 二氟苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(1.0 g，2.4 mmol，1.00 *eq*)、K_2CO_3 (664 mg，4.8 mmol，2.0 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (175 mg，0.24 mmol，0.1 *eq*)及(2,6 二甲苯基) 硼酸(720 mg，4.8 mmol，2.00 *eq*)於二噁烷(12 mL)及H_2O (1.2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物傾入50 mL水中，且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之所需產物(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(900 mg)。85%產率(ESI 438.1 (M+H)⁺)。

|0329|

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

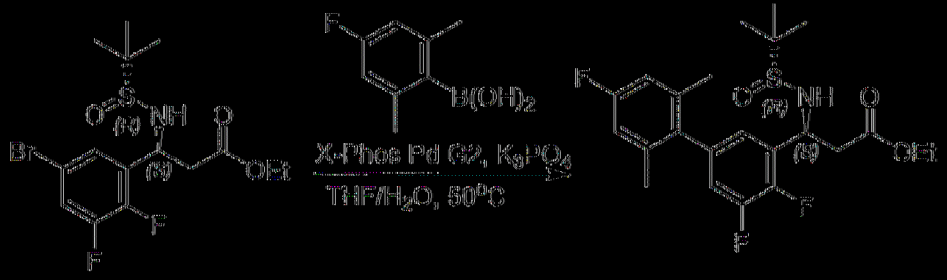


向(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(900 mg，2.06 mmol，1.0 *eq*)於DCM (4 mL)中之混合物中添加HCl-二噁烷(4 M，2 mL，8.0 mmol，3.88 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(*S*)-3-胺基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(800 mg)。90%產率(ESI 334.1 [M+H]+)。

|0330|

製備(*S*)-3-胺基-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

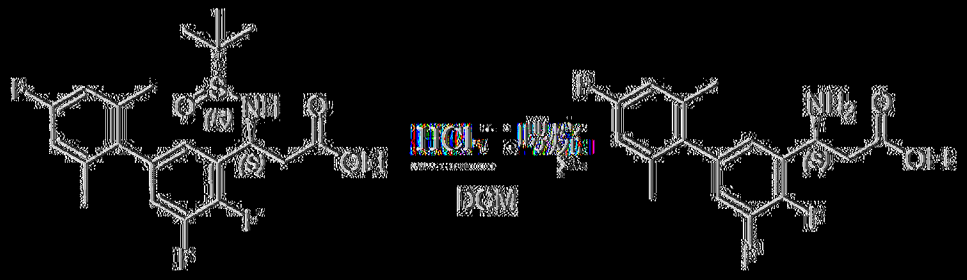


將(*S*)-3-(5-溴-2,3-二氟苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(1.1 g，2.68 mmol，1.00 *eq*)、K_3PO_4 (1.7 g，8.04 mmol，3.00 *eq*)、X-Phos Pd G2 (212 mg，0.27 mmol，0.10 *eq*)及(4-氟-2,6-二甲苯基)-硼酸(900 mg，5.36 mmol，2.00 *eq*)於THF (10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在50℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混

合物倒入50 mL水中，用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,4',5 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(1 g)。82%產率(ESI 456.1 (M+H)⁺)。

|0331|

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4,4',5 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

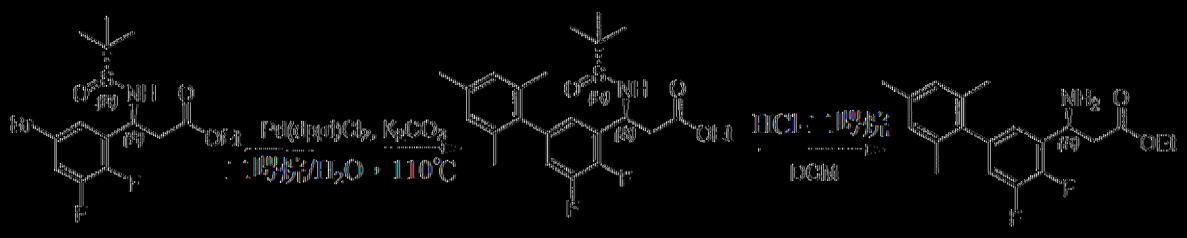


向(S) 3 ((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,4',5 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(1.0 g，2.2 mmol，1.0 *eq*)於DCM (4 mL)中之混合物中添加HCl 二噁烷(4 M，2 mL，4.0 mmol，1.8 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/80 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*) 3 胺基 3 (4,4',5 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(750 mg)。97%產率(ESI 352.1 [M+H]⁺)。

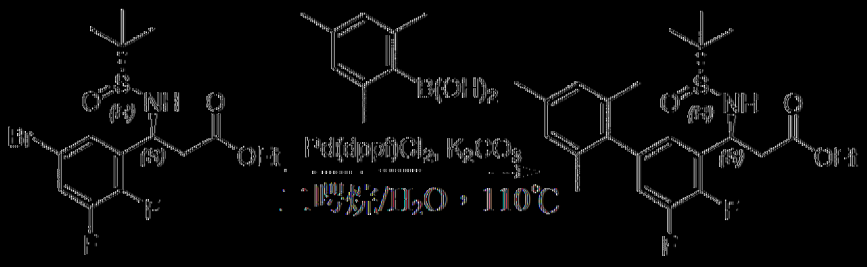
|0332|

製備(*S*) 3 胺基 3 (4,5 二氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

流程：



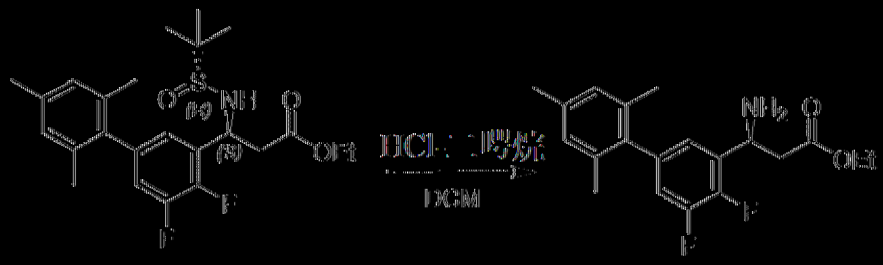
步驟1：(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,5 二氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 (5 溴 2,3 二氟苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(1.5 g，3.65 mmol，1.0 *eq*)、2,4,6-三甲基苯硼酸(1.2 g，7.30 mmol，2.0 *eq*)、K_2CO_3 (1.5 g，10.95 mmol，3.0 *eq*)及$Pd(dppf)Cl_2$ (267 mg，0.365 mmol，0.1 *eq*)於1,4-二噁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。使混合物冷卻至室溫，傾入水(30 mL)中，用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,5 二氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(1.4 g)。85%產率(ESI 452.2 (M+H)+)。

[0333]

步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4,5 二氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

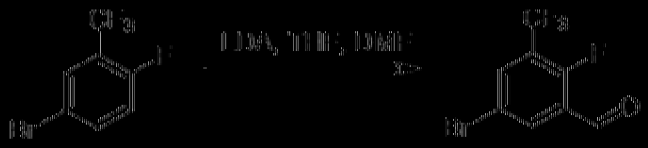


向(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.4 g，3.1 mmol，1.0 *eq*)於DCM (20 mL)中之溫合物中添加HCl-二噁烷(4 M，2 mL，8.0 mmol，2.58 *eq*)。將溫合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮溫合物且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(*S*)-3-胺基-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.0 g)。93%產率(ESI 348.1 (M+H)+)。

[0334]

製備(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯

步驟1：5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛

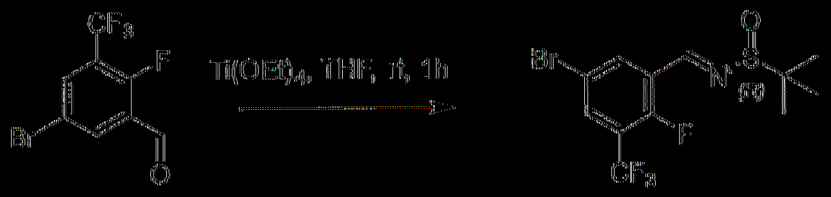


在氮氣氛圍下在-78℃下向4-溴-1-氟-2-(三氟甲基)苯(10.0 g，41.15 mmol，1.00 *eq*)於無水THF (50 mL)中之溶液逐滴添加二異丙胺鋰(2.0 M，30.9 mL，61.73 mmol，1.50 *eq*)且在氮氣氛圍下在-78℃下攪拌1小時。逐滴添加*DMF* (15 mL)且將溫合物在-78℃下攪拌1小時。將溫合物用1M HCl水溶液(30 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(20:1石油醚:EtOAc)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之5-

溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(8.0 g)。72%產率。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.34 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H)。

|(0335)|

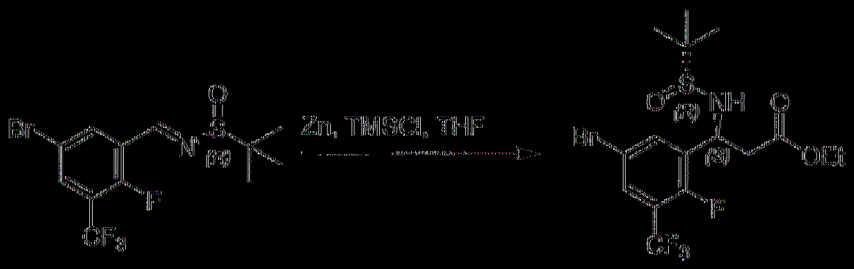
步驟2：(*R*, *E*)-*N*-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在氮氣氛圍下在室溫下向5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(8.0 g，29.50 mmol，1.00 *eq*)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(3.9 g，32.45 mmol，1.1 *eq*)於無水THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加Ti(OEt)$_4$ (13.0 g，59.00 mmol，2.00 *eq*)且維持溫度低於30℃。將反應混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將水(100 mL)及EtOAc (100 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌5 min。將混合物過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌。分離濾液。將有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(5:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(*R*, *E*)-*N*-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.0 g)。72%產率(ESI 373.9 (M+H)$^+$)。

|(0336)|

步驟3：(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯

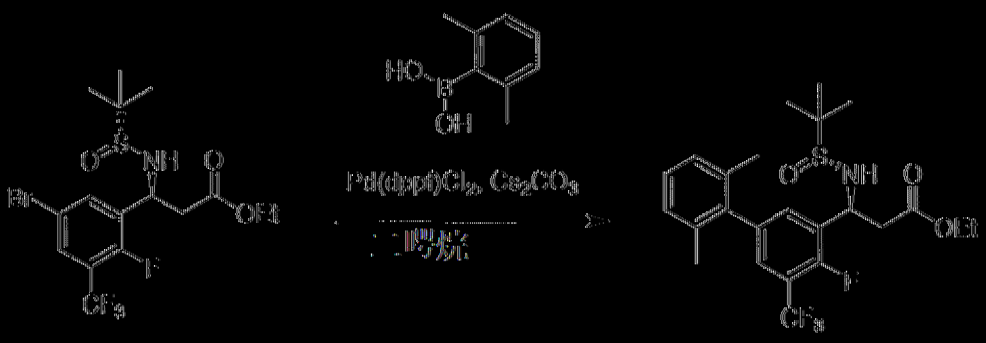


在氮氣氛圍下在室溫下向Zn (5.6 g，85.6 mmol，4.00 *eq*)於無水THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加氯三甲基矽烷(465 mg，4.28 mmol，0.2 *eq*)。將混合物在氮氣氛圍下在45℃下攪拌1小時且冷卻至20-30℃。在室溫下逐滴添加2-溴乙酸乙酯(8.9 g，53.5 mmol，2.50 *eq*)。將反應混合物在氮氣氛圍下在50℃下攪拌1小時且隨後冷卻至室溫。將(*R*,*E*)-*N*-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(8.0 g，21.4 mmol，1.00 *eq*)於無水THF (10 mL)中之溶液在氮氣氛圍下在室溫下逐滴添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將水(100 mL)及EtOAc (100 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌5 min。將混合物過濾且用EtOAc (100 mL)洗滌。分離濾液。將有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(6.3 g)。64%產率(ESI 462.0 $(M+H)^+$)。

|(0337)|

製備3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸乙酯(S)-乙酯

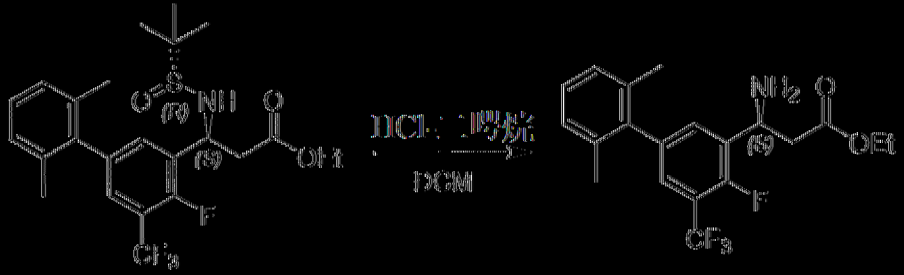
步驟1：(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



向(S)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(3 g，6.49 mmol)及(2,6-二甲苯基)-[]酸(1.46 g，9.73 mmol)於二噁烷(24 mL)中之溶液添加Cs2CO3 (4.23 g，12.98 mmol)於水(8 mL)中之溶液。用N2吹掃反應物5 min，接著添加PdCl2(dppf) (0.712 g，0.973 mmol)且再次進行N2吹掃1 min。將反應物在70℃下攪拌4小時。將反應混合物稀釋至250 mL EtOAc中，隨後用1 N HCl (250 mL)、飽和NaHCO3 (205 mL)及鹽水(250 mL)洗滌。將殘餘物濃縮且藉由矽膠層析法純化，得到(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(2.71 g)。86%產率(ESI 488 (M+H)+)。

|(0338)|

步驟2：3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯



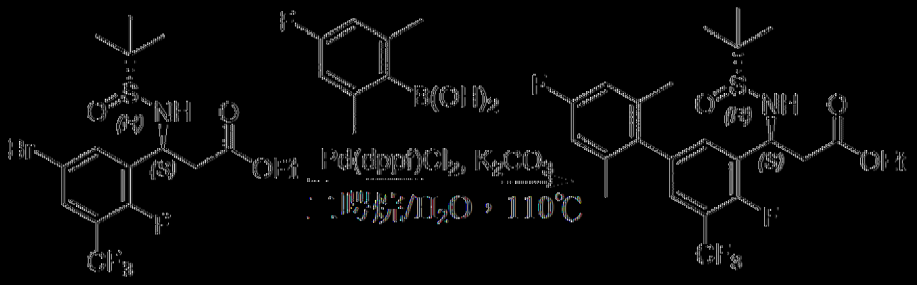
向3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(0.93 g，1.9 mmol，1.00 *eq*)於DCM (8 mL)

中之溶液添加HCl（二噁烷(4 M，1.9 mL，7.6 mmol，4 *eq*)且在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18 / 120 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*R*)-乙酯(0.6 g)。82%產率(ESI 384.1 $(M+H)^+$)。

[0339]

製備(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(2.0 g，4.3 mmol，1.00 *eq*)、K_2CO_3 (1.8 g，12.9 mmol，3.00 *eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (315 mg，0.43 mmol，0.10 *eq*)及(4-氟-2,6-二甲苯基)-硼酸(1.1 g，6.45 mmol，1.50 *eq*)於二噁烷(50 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物傾入50 mL水中，用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.4 g)。64%產率(ESI 506.0 $(M+H)^+$)。

|0340|

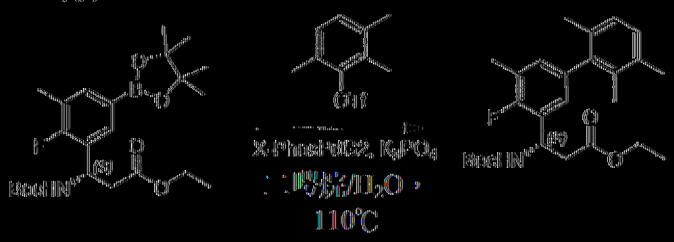
步驟2：(*S*) 3 胺基 3 (4,4' 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

向(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (4,4' 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(1.4 g，2.77 mmol，1.0 *eq*)於DCM (10 mL)中之混合物中添加HCl 二噁烷(4 M，6 mL，24.0 mmol，8.66 *eq*)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之(S) 3 胺基 3 (4,4' 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(880 mg)。79%產率(ESI 402.1 [M+H]+)。

|0341|

製備3 胺基 3 (4 氟 2',3',5,6' 四甲基聯苯 3 基)丙酸(*S*) 乙酯

步驟1：3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (4 氟 2',3',5,6' 四甲基聯苯 3 基)丙酸(*S*) 乙酯



向3 (第三丁氧基羰基胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸(*S*) 乙酯(3.0 g，6.7 mmol)、三氟甲磺酸

2,3,6-三甲苯酚(2.2 g，8.0 mmol)及K_3PO_4 (4.3 g，20.1 mmol)於二㗁烷(30 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物中添加X-Phos Pd G2 (550 mg，0.7 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達1小時。添加水(50 mL)且用EtOAc (60 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈暗色固體狀之3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(1.7 g)。57%產率(ESI 344.1 [M+H-100]+)。

[0342]

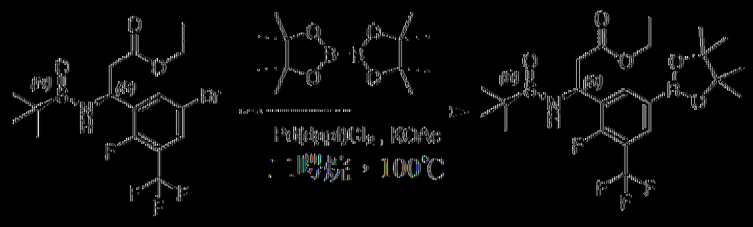
步驟2：3-胺基-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯

向3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(1.7 g，3.8 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物中添加HCl-二㗁烷(4 M，5 mL，20.0 mmol)且將混合物在rt下攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-胺基-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(1.0 g)。76%產率(ESI 344.1 [M+H]+)。

[0343]

製備(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

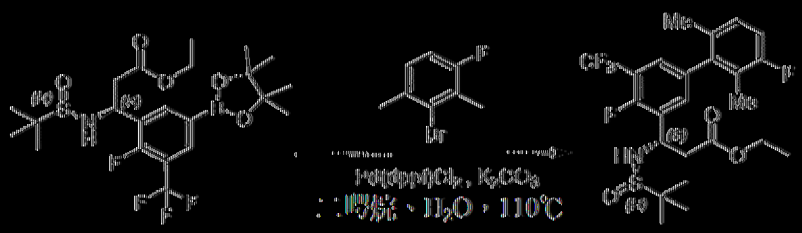
步驟1：(*S*)-3-((((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 (5 溴 2 氟 3 (三氟甲基)苯基) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(2.8 g，6.1 mmol)、KOAc (1.8 g，18.3mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (446 mg，0.61 mmol)及(4,4,4',4',5,5,5',5' 八甲基 2,2' 雙(1,3,2 二氧雜硼雜環戊烷) (2.3 g，9.15 mmol)於二㗁烷(30 mL)中之混合物在氮氣下在100℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入50 mL水中且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (2 氟 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基) 3 (三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(2.6 g)。84%產率(ESI 510.1 (M+H)$^+$)。

[0344]

步驟2：(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (3',4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (2 氟 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基) 3 (三氟甲基)苯基)丙酸乙酯(600 mg，1.2 mmol)、K_2CO_3 (497mg, 3.6 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (88 mg，0.12 mmol)及 2 溴 4 氟 1,3 二甲基苯(363.6 mg，1.8 mmol)於二㗁烷(6 mL) 及 H_2O (0.6

mL)中之混合物在氮氣下在110℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入20 mL水中，且用EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (3',4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(460 mg)。77%產率(ESI 506.1 (M+H)⁺)。

[0345]

步驟3：(*S*) 3 胺基 3 (3',4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

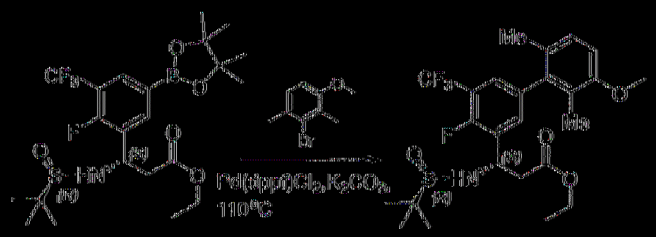
向(*S*) 3 (((*R*) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (3',4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(460 mg，0.91 mmol)於EtOH (5 mL)中之混合物中添加HCl 二噁烷(4 M， 2 mL，8.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.05% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*) 3 胺基 3 (3',4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(230 mg)。63%產率(ESI 402.1 [M+H]⁺)。

[0346]

製備(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',4',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：3 ((R) 1,1 二甲基乙基亞磺醯胺基) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',6' 二甲

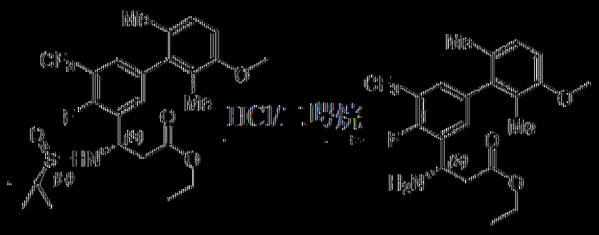
基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸((S)-乙酯



將3-((R)-1,1-二甲基乙基磺醯胺基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸(S)-乙酯(600 mg，1.18 mmol)、K_2CO_3 (488 mg，3.54 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (43 mg，0.06 mmol)及2-溴-4-甲氧基-1,3-二甲基苯(300 mg，1.42 mmol)於二㗁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌1小時。將反應混合物傾入50 mL水中且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(3:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-((R)-1,1-二甲基乙基磺醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(400 mg)。65%產率(ESI 518.3 (M+H)+)。

|0347|

步驟2：3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯



向3-((R)-1,1-二甲基乙基磺醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(400 mg，0.77 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物中添加HCl-二㗁烷(4 M， 1 mL，4.0 mmol)。將混合物在

室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(200 mg)。63%產率(ESI 414.1 $[M+H]^+$)。

|(0348)|

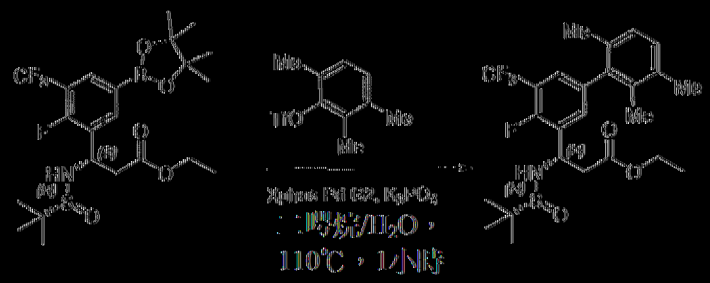
製備(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：三氟甲磺酸2,3,6-三甲苯酯

在0℃下向2,3,6-三甲基酚(5 g，36.8 mmol)、NEt_3 (9.3 g，92.0 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物中逐滴添加Tf_2O (15.6 g，55.2 mmol)且在室溫下攪拌3小時。將反應混合物傾入100 mL水中且用DCM (100 × 3 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之三氟甲磺酸2,3,6-三甲苯酯(8 g)。80%產率(ESI 269.3 $(M+H)^+$)。

|(0349)|

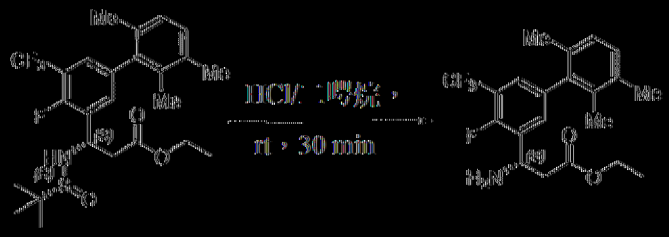
步驟2：3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯



向3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙酸(S)-乙酯(400 mg，0.79 mmol)、三氟甲磺酸2,3,6-三甲苯酯(253 mg，0.94 mmol)及K_3PO_4 (502 mg，2.37 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加Xphos Pd G2 (63 mg，0.08 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達30 min。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈暗色固體狀之3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(300 mg)。76%產率(ESI 502.1 [M-100+H]+)。

|(0350)|

步驟3：3-胺基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

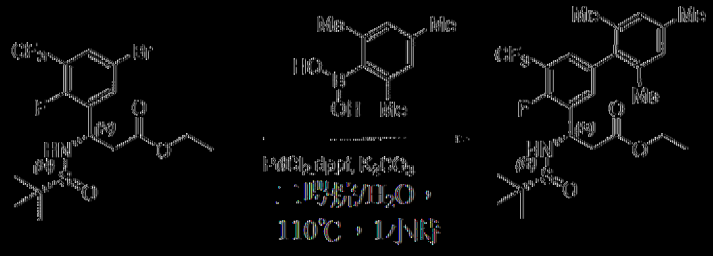


向3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(300 mg，0.6 mmol)於DCM (1mL)中之混合物中添加HCl-二噁烷(4N, 1 mL，2.5 mmol)且將混合物在室溫下攪拌0.5小時。在真空中濃縮混合物且藉由製備HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-胺基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(170 mg)。71%產率(ESI 398.1(M+H)+)。

[0351]

製備(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯



向3-(5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(S)-乙酯(461 mg，1.0 mmol)、√基+)酸(197 mg，1.2 mmol)及K_2CO_3 (414 mg，3.0 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2 (73 mg，0.1 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取混合物。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈暗色固體狀之3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(400 mg)。80%產率(ESI 502.1 [M-100+H]$^+$)。

[0352]

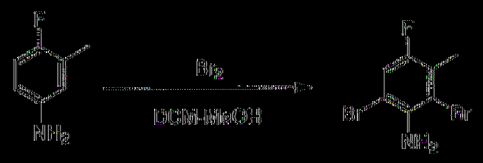
步驟2：3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯

向3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(400 mg，0.8 mmol)於DCM (1mL)及EtOH (2mL)中之混合物中添加HCl二噁烷(4 M，2 mL，8 mmol)且在rt下攪拌0.5小時。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之產物(350 mg，粗製物)。(ESI 398.1[M+H]$^+$)。

|(0353)|

製備(3S)-3-胺基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

步驟1：2,6-二溴-4-氟-3-甲基苯胺



在室溫下在1.5小時內向4-氟-3-甲基苯胺(50.0 g，400 mmol)於MeOH (120 mL)及DCM (120 mL)中之混合物中逐滴添加溴(52 mL，1.0 mol)且在室溫下攪拌4小時。添加1N $Na_2S_2O_3$水溶液(300 mL)及乙酸乙酯(500 mL)且攪拌10 min，隨後小心地用1N Na_2CO_3水溶液(300 mL)鹼化。分離有機層且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取水層。將合併有機層用1N $Na_2S_2O_3$水溶液(300 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之2,6-二溴-4-氟-3-甲基苯胺(80 g)。70.7%產率(ESI 284.0[M+H]$^+$)。

|(0354)|

步驟2：4-氟-2,3,6-三甲基苯胺

向乙基2,6-二溴-4-氟-3-甲基苯胺(50.0 g，273 mmol)於二噁烷(500.0 mL)及水(50 mL)中之溶液添加甲基-1-酸(49.0 g，819 mmol)、K_2CO_3 (111.0 g， 819 mmol)及1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物二氯甲烷複合物(10.0 g，13.65 mmol)。將混合物在110℃下攪拌隔夜。將反應物傾入水(500 mL)中且用乙酸乙酯(500 mL)萃取。使合併有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:5石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之4-氟-2,3,6-三甲基苯胺(20.0 g)。47.6%產率(ESI 154.3 (M+H)+)。

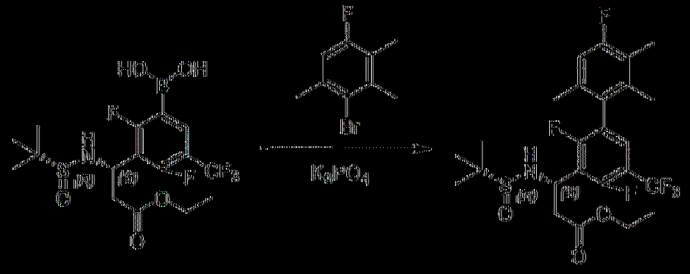
|(0355)|

步驟3：2-溴-5-氟-1,3,4-三甲基苯

在0℃下向4-氟-2,3,6-三甲基苯胺(3.8 g，24.8 mmol)於MeCN (30 mL)中之混合物中添加t-BuONO (3.8 g，37.2 mmol)，隨後添加CuBr (4.3 g，29.7 mmol)。將混合物在60℃下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-溴-5-氟-1,3,4-三甲基苯(1.3 g)。33.9%產率。

|(0356)|

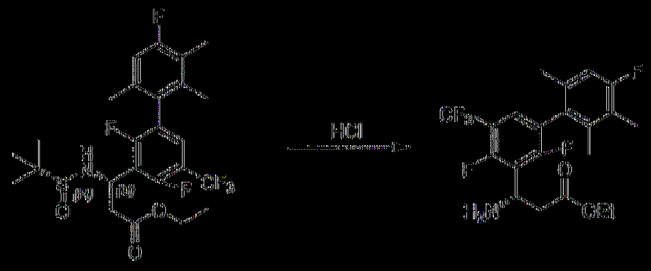
步驟4：(3S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3-((S)-1-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.5 g，3.3 mmol)、2-溴-5-氟-1,3,4-三甲基苯(950 mg，4.3 mmol)、K_3PO_4 (2.1 g，9.9 mmol)、X-Phos Pd G2 (285 mg，0.33 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物在N_2氛圍下在110℃下攪拌2 h。將混合物傾入水(100 mL)中且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。使合併有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(380 mg)。21.3%產率(ESI 538.0(M+H)+)。

[0357]

步驟5：(3S)-3-胺基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

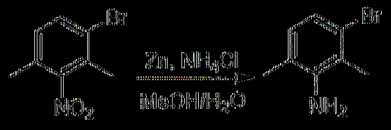


向(3S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(380 mg，0.70 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液添加HCl二噁烷(4 M，5 mL)且在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(3S)-3-胺基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(340 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。100%產率(ESI 434.2 [M+H]+)。

[0358]

製備(3S)-3-胺基-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

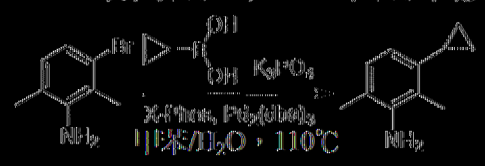
步驟1：3-溴-2,6-二甲基苯胺



在0℃下向1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯(3.0 g，13.0 mmol)於MeOH (30 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物中添加NH_4Cl (2.1 g，39.0 mmol)及Zn (8.5 g，130.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(3:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之3-溴-2,6-二甲基苯胺(2.0 g)。77%產率(ESI 200.1 $[M+H]^+$)。

|(0359)|

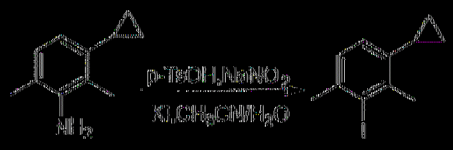
步驟2：3-環丙基-2,6-二甲基苯胺



將3-溴-2,6-二甲基苯胺(1.5 g，7.5 mmol)、環丙基-+)酸(3.2 g，37.5 mmol)、X-Phos (357.5 mg，0.75 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (343.4 mg，0.38 mmol)及K_3PO_4 (4.8 g，22.5 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(5:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-環丙基-2,6-二甲基苯胺(1.1 g)。91%產率(ESI 162.2 $[M+H]^+$)。

|(0360)|

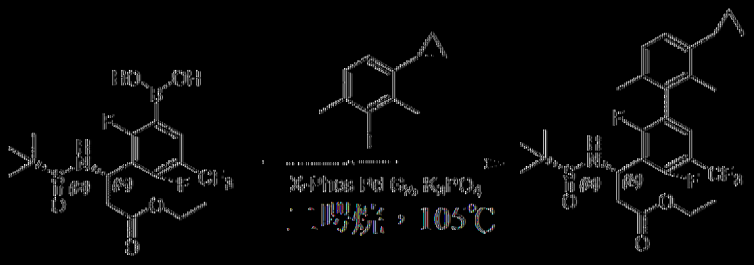
步驟3：1-環丙基-3-碘-2,4-二甲基苯



向3-環丙基-2,6-二甲基苯胺(1.1 g，6.8 mmol)於CH_3CN (10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加對甲苯磺酸(5.9 g，34.0 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下在0℃下攪拌10 min。逐滴添加$NaNO_2$ (703.8 mg，10.2 mmol)於H_2O (2 mL)中之溶液且將混合物在0℃下攪拌1小時。隨後，將KI (3.4 g，20.4 mmol)添加至反應混合物中且在0℃下攪拌2小時。在完成之後，添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之1-環丙基-3-碘-2,4-二甲基苯(240 mg)，其不經進一步純化即使用。13%產率。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H)。

|0361|

步驟4：(3*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(3'-環丙基-2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

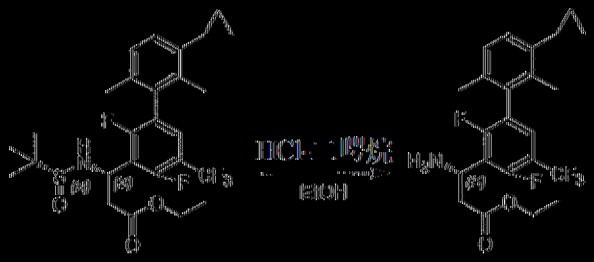


將(3-((*S*)-1-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基)-硼酸(350 mg，0.79 mmol)、1-環丙基-3-碘-2,4-二甲基苯(240 mg，0.88 mmol)、X-Phos Pd G2 (62.1 mg，0.08

mmol)及K_3PO_4 (503.1 mg，2.37 mmol)於1,4-二㗁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在105℃下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土墊過濾，且在真空中濃縮濾液。藉矽膠管柱(3:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之(3*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(270 mg)。63%產率(ESI 546.2 [M+H]+)。

[0362]

步驟5：(3*S*)-3-胺基-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



向(3*S*)-3-(((*R*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(270.0 mg，0.49 mmol)於EtOH (2 mL)中之混合物中添加HCl-二㗁烷(4 M，2 mL，8.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物，得到呈無色油狀之(3*S*)-3-胺基-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0 mg)，其不經進一步純化即使用。96%產率(ESI 442.2 [M+H]+)。

[0363]

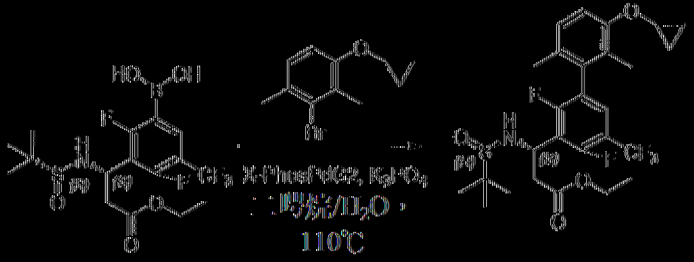
製備3-胺基-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯

步驟1：2-溴-4-環丙基-1,3-二甲基苯

將3-溴-2,4-二甲基酚(1.0 g，4.98 mmol)、溴環丙烷(3.0 g，24.8 mmol)及Cs_2CO_3(4.9 g，14.9 mmol)於NMP (20 mL)中之混合物在140℃下攪拌20小時。使混合物冷卻至室溫且傾入NH_4Cl (水性) (20 mL)中。用EtOAc (200 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(20 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-溴-4-環丙氧基-1,3-二甲基苯(1.0 g)。83%產率。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 4H)。

|(0364)|

步驟2：3-(3'-環丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-((*R*)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯

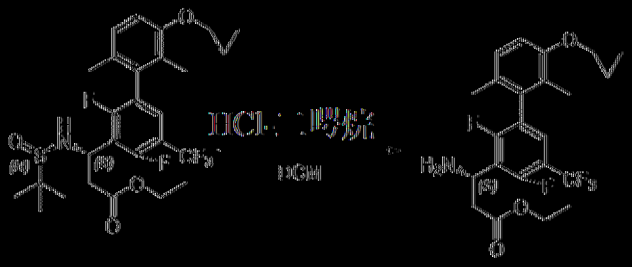


向3-((*S*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基-1)酸(400 mg，0.9 mmol)、2-溴-4-環丙氧基-1,3-二甲基苯(260 mg，1.1 mmol)及K_3PO_4 (636 mg，3.0 mmol)於二噁烷(5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物中添加X-Phos Pd G2 (79 mg，0.1 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達1小時。添加水(10 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管

柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈暗色固體狀之3-(3'-環丙氧基-2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(300 mg)。59%產率(ESI 562.1 [M+H]+)。

|0365|

步驟3：3-胺基-3-(3'-環丙氧基-2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯

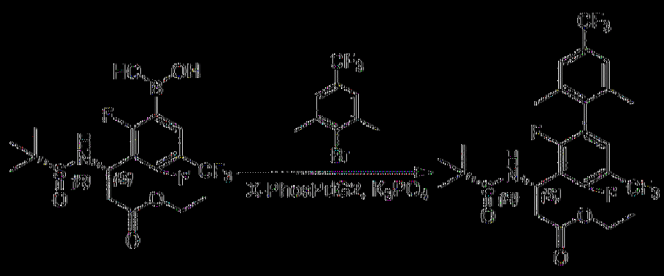


向3-(3'-環丙氧基-2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-((*R*)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(300 mg，0.53 mmol)於DCM (1 mL)中之混合物中添加4M HCl-二噁烷(0.5 mL，2.0 mmol)。將混合物在rt下攪拌0.5小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-胺基-3-(3'-環丙氧基-2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(150 mg)。62%產率(ESI 458.1 [M+H]+)。

|0366|

製備(S)-3-胺基-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-4',5-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

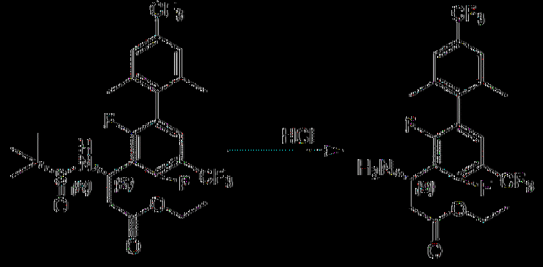
步驟1：(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(2,4'-二氟-2',6'-二甲基-4',5-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3-((S)-1-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基)-2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯基)-酸(900 mg，2.0 mmol)、K_3PO_4 (1.06 g，5.0 mmol)、X-Phos Pd G2 (157 mg，0.2 mmol)及2-溴-1,3-二甲基-5-(三氟甲基)苯(607 mg，2.4 mmol)於二㗁烷(20 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在100℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入50 mL水中且用EtOAc (50 × 3 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(3:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-4',5-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(730 mg)。63.6%產率(ESI 574.2 (M+H)+)。

[0367]

步驟2：(S)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-4',5-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



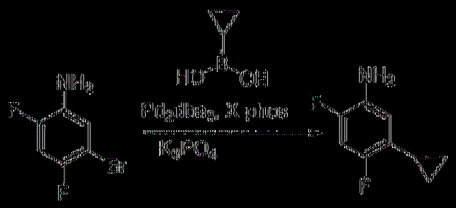
向(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-4',5-雙(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(730 mg，1.27 mmol)於DCM (4 mL)中之混合物中添加HCl二㗁烷(4 M，1 mL，4.0 mmol)。將

混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到(S) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 4',5 雙(三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(280 mg)。47%產率(ESI 470.0 [M+H]+)。

[0368]

製備(S) 3 (3 溴 5 環丙基 2,6 二氟苯基) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯

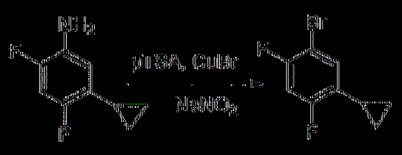
步驟1：5 環丙基 2,4 二氟苯胺



在氮氣氛圍下在室溫下向5 溴 2,4 二氟苯胺(15.0 g，72.1 mmol)於甲苯(50 mL)及H_2O (55 mL)中之溶液添加X phos (1.7 g，3.6 mmol)、Pd_2dba_3 (3.3 g，3.6 mmol)、環丙基 酸(12.4 g，144.2 mmol)及K_3PO_4 (30.9 g，144.2 mmol)且在氮氣氛圍下在100℃下攪拌16小時。將反應物過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之5 環丙基 2,4 二氟苯胺(12.0 g)。92%產率(ESI 170.2 (M+H)+)。

[0369]

步驟2：1 溴 5 環丙基 2,4 二氟苯

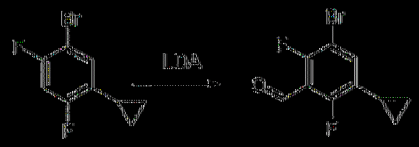


在0℃下向5 環丙基 2,4 二氟苯胺(12.0 g，71.0 mmol)及CuBr (25.5 g，177.5 mmol)於ACN (200 mL)及H_2O (40 mL)中之混合物中添加對甲苯

磺酸(54.0 g，284.0 mmol)且隨後攪拌1小時。向混合物中逐滴添加$NaNO_2$ (7.3 g，106.5 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液。用EtOAc (80 mL × 3)萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之1-溴-5-環丙基-2,4-二氟苯(7.0 g，產率：42%)。

|(0370)|

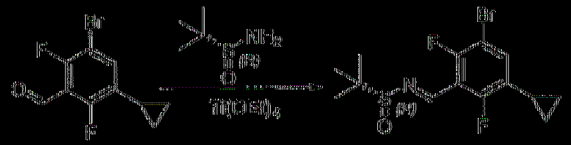
步驟3：3-溴-5-環丙基-2,6-二氟苯甲醛



在-78℃下向1-溴-5-環丙基-2,4-二氟苯(7.0 g，30.0 mmol)於THF (50 mL)中之溶液逐滴添加LDA (22.6 mL，45.2 mmol)且在-78℃下攪拌1 h。隨後，逐滴添加DMF (5 mL)且在-78℃下再攪拌1 h。使反應混合物升溫至r.t.且用飽和NH_4Cl (20 mL)水溶液淬滅且在室溫下攪拌30 min。用EtOAc(100 mL × 3)萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之3-溴-5-環丙基-2,6-二氟苯甲醛(6.5 g，產率：88%)，其不經進一步純化。

|(0371)|

步驟4：(R,E)-N-(3-溴-5-環丙基-2,6-二氟亞苄基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

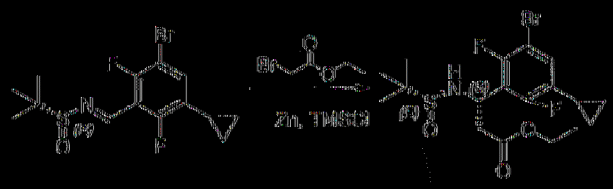


在氮氣氛圍下在室溫下向3-溴-5-環丙基-2,6-二氟苯甲醛(7.3 g，29.4 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.3 g，35.3 mmol)於無水THF (50

mL)中之混合物中逐滴添加Ti(OEt)$_4$ (10.0 g，44.1 mmol)。在此期間維持溫度低於30℃。將反應混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。將水(100 mL)及EtOAc (100 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌5 min。將混合物過濾且用EtOAc (50 mL)洗滌。將有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(5:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(R,E) N (3 溴 5 環內基 2,6 二氟苄基) 2 甲基內烷 2 亞磺醯胺(6.3 g)。61%產率(ESI 364.0 $(M+H)^+$, 366.0 $(M+2+H)^+$)。

|(03/2)|

步驟5：(S) 3 (3 溴 5 環內基 2,6 二氟苯基) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基)內酸乙酯



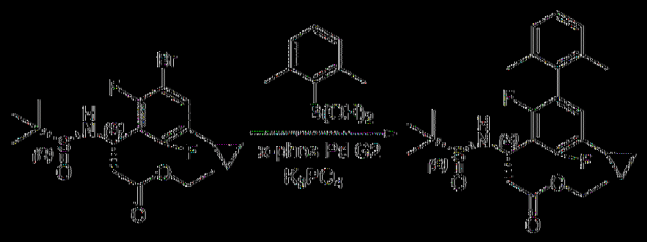
在氮氣氛圍下在室溫下向Zn (10.0 g，149.3 mmol)於無水THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加氯三甲基矽烷(1.0 g，9.8 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下在50℃下攪拌1小時。隨後，使此混合物冷卻至20-30℃。在室溫下逐滴添加2 溴乙酸乙酯(12.4 g，74.3 mmol)且將混合物在氮氣氛圍下在50℃下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至室溫。將(R,E) N (3 溴 5 環內基 2,6 二氟苄基) 2 甲基內烷 2 亞磺醯胺(9.0 g，24.7 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液在室溫下逐滴添加至混合物中且將混合物在室溫下攪拌1小時。將水(100 mL)及EtOAc (100 mL)添加至混合物中且在室溫下攪拌5 min。將混合物過濾且用EtOAc (100 mL × 2)洗滌。將有機相用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中

濃縮濾液。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(S) 3 (3 溴 5 環丙基 2,6 二氟苯基) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(7.1 g)。78%產率(ESI 452.0 (M+H)+, 454.0(M+2+H)+)。

[0373]

製備(S) 3 胺基 3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

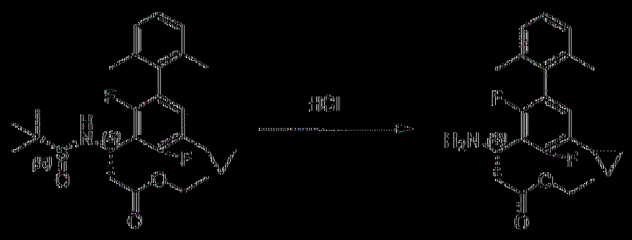
步驟1：(S) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將(S) 3 (3 溴 5 環丙基 2,6 二氟苯基) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(800.0 mg，1.77 mmol)、(2,6 二甲苯基)硼酸(380.0 mg，2.3 mmol)、X Phos Pd G2 (133.0 mg，0.17 mmol)及K_3PO_4 (1.1 g，5.31 mmol)於甲苯(7 mL)及H_2O (0.7 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在100℃下攪拌4小時。在真空中濃縮反應物且藉由矽膠管柱(石油醚:EtOAc = 3:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色發泡體狀之(S) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(700.0 mg，83%產率) (ESI 478.2 [M+H]+)。

[0374]

步驟2：(S) 3 胺基 3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

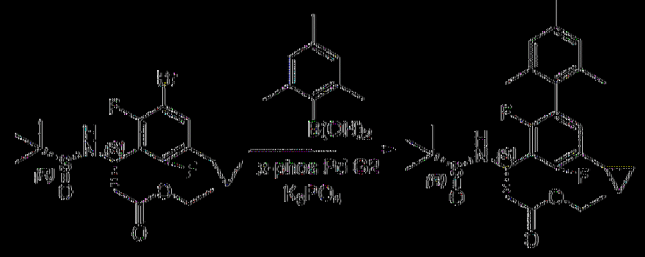


向(S) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(700.0 mg，1.47 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液添加HCl 二噁烷(4M，1.9 mL，7.6 mmol)且在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18 / 120 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(S) 3 胺基 3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(500 mg)。91%產率(ESI 374.2 (M+H)+)。

[0375]

製備(S) 3 胺基 3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',4',6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

步驟1：3 (5 環丙基 2,4 二氟 2',4',6' 三甲基聯苯 3 基) 3 ((*R*) 1,1 二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(*S*) 乙酯

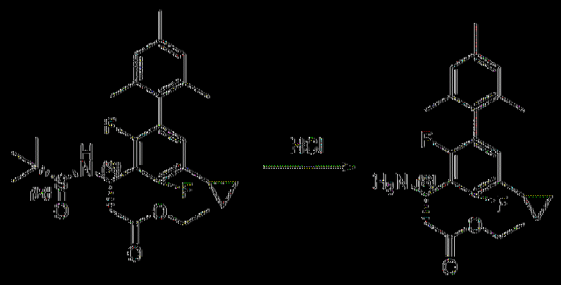


向3 (3 溴 5 環丙基 2,6 二氟苯基) 3 ((*R*) 1,1 二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(*S*) 乙酯(600 mg，1.3 mmol)、(2,4,6 三甲基苯基)硼酸(246 mg，1.5 mmol)及K_3PO_4 (848 mg，43.0 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加X Phos Pd G2 (79 mg，0.1 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空

中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈暗色固體狀之3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-((*R*)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(*S*)-乙酯(400 mg)。80%產率(ESI 492.1 [M-100+H]+)。

[0376]

步驟2：(S)-3-胺基-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

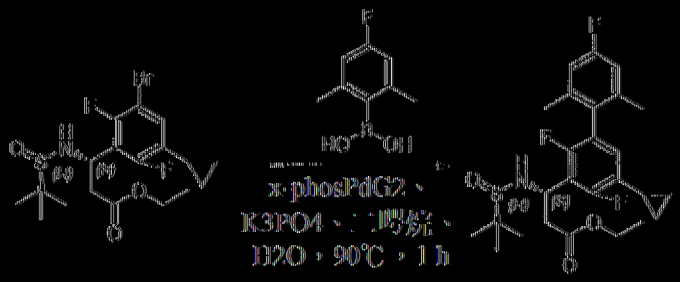


向3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-((*R*)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)丙酸(*S*)-乙酯(550 mg，1.12 mmol)於DCM (1mL)及EtOH (2mL)中之混合物中添加4M HCl-二噁烷(2 mL，5.0 mmol)且將混合物在rt下攪拌0.5小時。隨後，在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(S)-3-胺基-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(360 mg，粗製物)，其直接用於下一反應中。(ESI 388.1(M+H)+)。

[0377]

製備(S)-3-胺基-3-(5-環丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

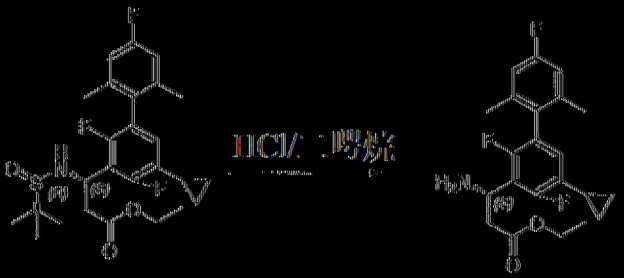
步驟1：(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-環丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



向(S) 3 (3 溴 5 環內基 2,6 二氟苯基) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基)內酸乙酯(700 mg，1.55 mmol)、4 氟 2,6 二甲苯基)酸(260 mg，1.55 mmol)及K_3PO_4 (657 mg，3.1 mmol)於1,4 二㗁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物中添加X Phos Pd G2 (117 mg，0.16 mmol)。將混合物在90℃下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(5:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之(S) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 環內基 2,4,4' 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(420.0 mg)。54.6%產率(ESI 496.2 $(M+H)^+$)。

|(03'78)|

步驟2：(S) 3 胺基 3 (5 環內基 2,4,4' 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯



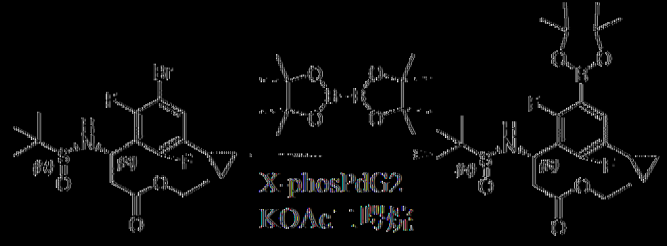
將(S) 3 (((R) 第三丁基亞磺醯基)胺基) 3 (5 環內基 2,4,4' 三氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(420 mg，0.85 mmol)於HCl 二㗁烷(4 M，3 mL，12 mmol)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物，得到呈無色油狀之3 胺基 3 (5 環內基 2,4,4' 三氟 2',6' 二甲基聯苯 3 基)內酸乙酯(S) 乙酯(290 mg)，其不經進一步純化即使用。87.4%

產率(ESI 392.1 $[M+H]^+$)。

|(0379)|

製備(3*S*)-3-胺基-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

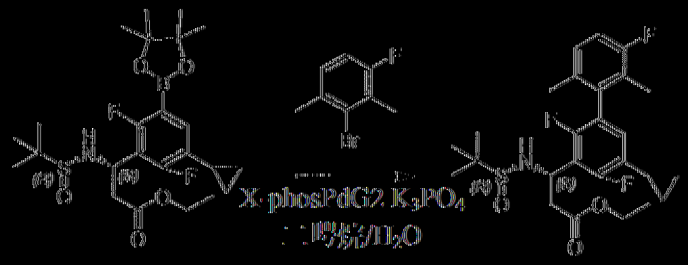
步驟1：(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(3-環丙基-2,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯



將(S)-3-(3-溴-5-環丙基-2,6-二氟苯基)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)丙酸乙酯(800 mg，1.8 mmol)、KOAc (529 mg，5.4 mmol)、Xphos-PdG_2 (142 mg，0.18 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (686 mg，2.7 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入15 mL水中且用EtOAc (15 × 3 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(3-環丙基-2,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(500 mg)。56%產率(ESI 500.2 $(M+H)^+$)。

|(0380)|

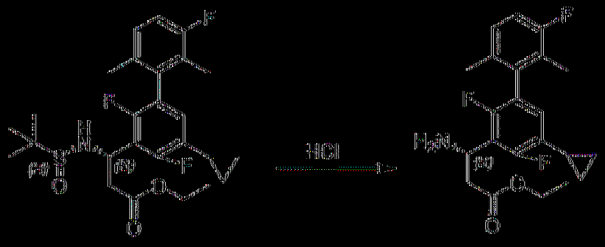
步驟2：(3S)-3-(((R)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(S)-3-(((R)-第三-丁基亞磺醯基)胺基)-3-(3-環丙基-2,6-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(500 mg，1.0 mmol)、K_3PO_4 (636 mg，3.0 mmol)、Xphos PdG_2 (78.7 mg，0.1 mmol)及2-溴-4-氟-1,3-二甲基苯(263 mg，1.3 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌2小時。將反應混合物傾入15 mL水中且用EtOAc (15 × 3 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3S)-3-(((R)-第三-丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg)。40%產率(ESI 496.2 $(M+H)^+$)。

[0381]

步驟3：(3*S*)-3-胺基-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



向(3S)-3-(((R)-第三-丁基亞磺醯基)胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg，0.4 mmol)於EtOH (2 mL)中之混合物中添加HCl-二噁烷(4 M，2 mL，8.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱

(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)純化殘餘物，得到(3*S*) 3-胺基-3-(5-環內基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯油(120 mg)。76%產率(ESI 392.2 [M+H]+)。

[0382]

實例2B.製備中間物

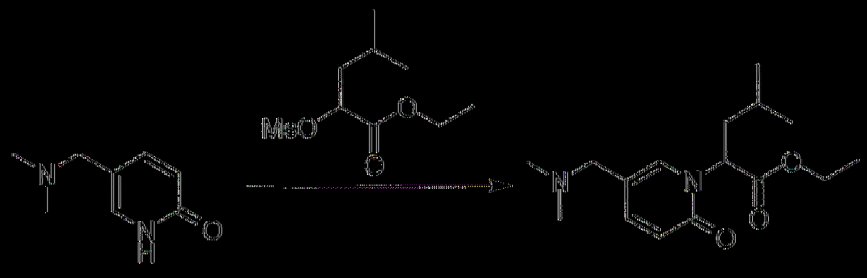
製備2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：5-((二甲胺基)甲基)吡啶-2(1*H*)-酮

將6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(2 g，16.2 mmol)、二甲胺(2 M於THF中，4 mL)於DCM (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。隨後，逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (5.2 g，24.39 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC (溶析劑A：水10 mM NH_4HCO_3，溶析劑B：MeOH，梯度A>B 0~100%)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-((二甲胺基)甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(1 g)。41%產率(ESI 153 $(M+H)^+$)。

[0383]

步驟2：2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將5-((二甲胺基)甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(500 mg，3.28 mmol)、K_2CO_3 (1.36 g，9.86 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.17 g，4.93 mmol)於CH_3CN (20 mL)中之混合物在70℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶

劑且藉由矽膠管柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300 mg)。31%產率(ESI 295(M+H)⁺)。

|(0384)|

步驟3：2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (120 mg，3.02 mmol)之甲醇(2 mL)及水(1 mL)處理2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300 mg，1.02 mmol) 2小時。將反應物用1 N HCl酸化至pH ~ 3。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A條件(30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100 mg)。37%產率(ESI 267(M+H)⁺)。

|(0385)|

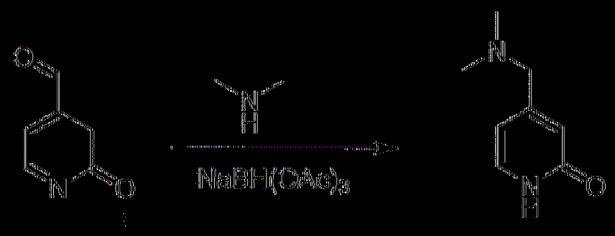
製備2-(4-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-甲醛

使4-甲基吡啶-2-醇(3 g，27.5 mmol)及SeO_2 (4 g，35.8 mmol)於二噁烷(40 mL)中之混合物在N_2氛圍下回流隔夜且過濾。在真空中移除濾液且藉由矽膠管柱(DCM:MeOH ~ 1:10)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-甲醛(300 mg)。9%產率(ESI 124 (M+H)⁺)。

|(0386)|

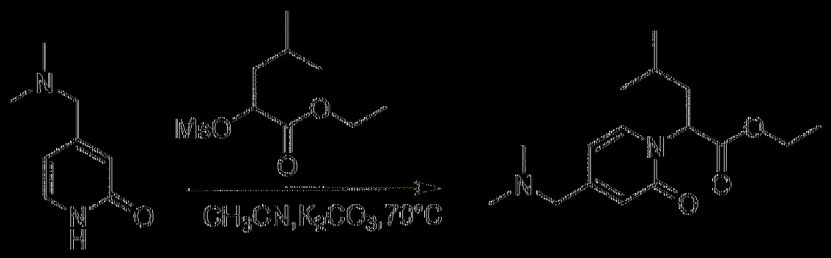
步驟2：4-((二甲胺基)甲基)吡啶-2(1H)-酮



將2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-甲醛(300 mg，2.4 mmol)、二甲胺(2 M於THF中，6 mL)於DCM (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (775.6 mg，3.65 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC (溶析劑A：水10 mM NH_4HCO_3，溶析劑B：MeOH，梯度A->B 0~100%)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4-((二甲胺基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(150 mg)。41%產率(ESI 153 $(M+H)^+$)。

|(0387)|

步驟3：2-(4-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將4-((二甲胺基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(150 mg，0.98 mmol)、K_2CO_3 (409 mg，2.96 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(350 mg，1.47 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在70℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(4-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(100 mg)。35%產率(ESI 295$(M+H)^+$)。

|(0388)|

步驟4：2-(4-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (40 mg，1.01 mmol)之甲醇(2 mL)及水(1 mL)處理2-(4-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(100 mg，0.33 mmol) 2小時。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(4-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(80 mg)。90%產率(ESI 267(M+H)$^+$)。

|(0389)|

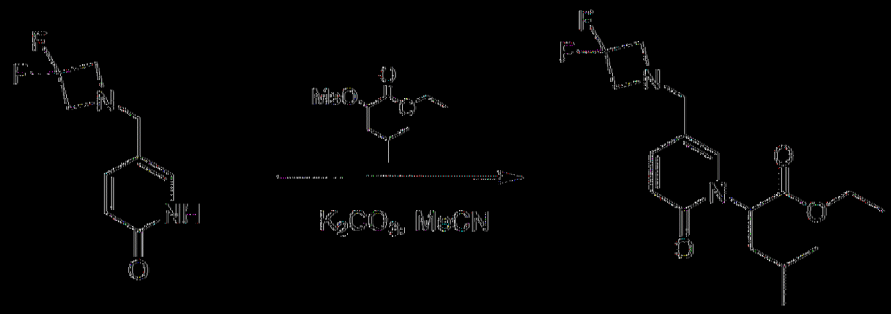
製備酸3：2-(5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡啶-2(1*H*)-酮

將6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(153 mg，1.24 mmol)及3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(193 mg，1.49 mmol)於MeOH (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加$NaBH_3CN$ (231 mg，3.73 mmol)且在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑，得到呈白色固體狀之粗製5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(248 mg)，其不經進一步純化即使用。(ESI 201.1 (M+H)$^+$)。

|0390|

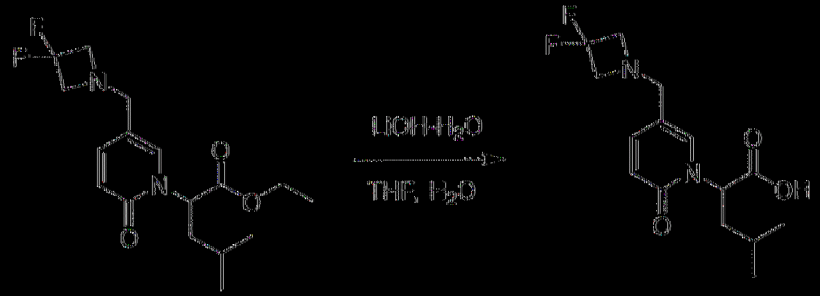
步驟2：2-(5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(248 mg，1.24 mmol)、4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(443 mg，1.86 mmol)及K_2CO_3 (514 mg，3.72 mmol)於MeCN (5 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。將混合物過濾且用MeCN (5 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(150 mg)。36%產率(ESI 343.1 (M+H)$^+$)。

|0391|

步驟3：2-(5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸



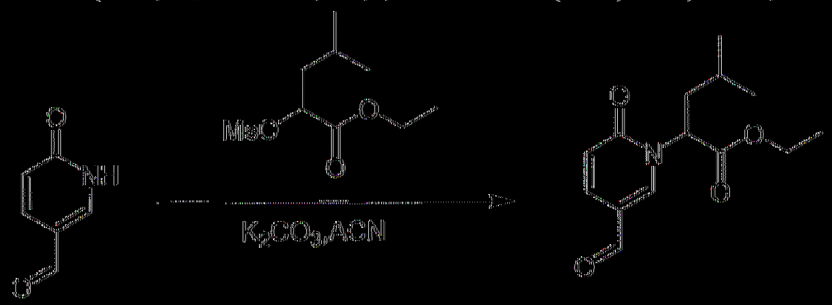
在室溫下用含LiOH H_2O (28 mg，0.66 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (0.5 mL)處理2-(5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-

基)-4-甲基戊酸乙酯(151 mg，0.44 mmol) 30 min。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體狀之2-(5-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(138 mg)，其不經進一步純化即使用。100%產率(ESI 315.1 (M+H)$^+$)。

|0392|

製備4-甲基-2-(5-(N-味啉基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸

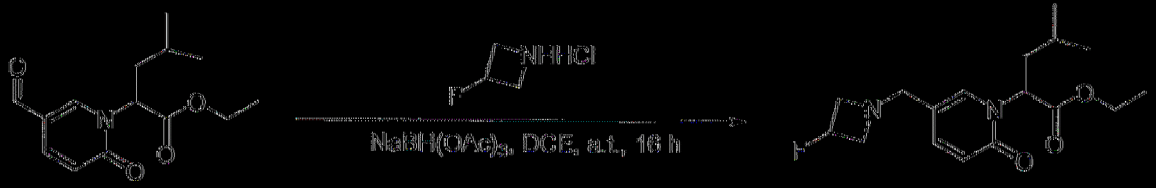
步驟1：2-(5-甲醯基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛(400 mg，3.2 mmol)、4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1 g，4.2 mmol)及K_2CO_3 (1.1 g，8 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。將混合物過濾且用MeCN (5 mL)洗滌。將濾液在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化，得到呈無色油狀之2-(5-甲醯基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(650 mg)。70%產率(ESI 266.3 (M+H)$^+$)。

|0393|

步驟2：2-(5-((3-氟氮雜環丁烷-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(5-甲醯基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300 mg，

1.13 mmol)及3 氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(251 mg，2.26 mmol)於DCE (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(959 mg，4.52 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。將混合物在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化，得到呈無色油狀之2 (5 ((3 氟氮雜環丁烷 1 基)甲基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸乙酯(264 mg)。72%產率(ESI 325.2 $(M+H)^+$)。

|(0394)|

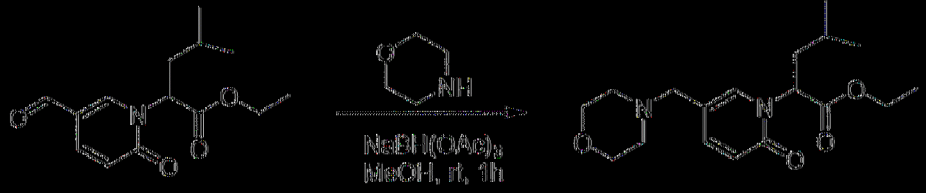
步驟3：2 (5 ((3 氟氮雜環丁烷 1 基)甲基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸

在室溫下用含LiOH H_2O (171 mg，4 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理2 (5 ((3 氟氮雜環丁烷 1 基)甲基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸乙酯(264 mg，0.81 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。將混合物在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化，得到呈白色固體狀之2 (5 ((3 氟氮雜環丁烷 1 基)甲基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(217 mg)。90%產率(ESI 297.1 $(M+H)^+$)。

|(0395)|

製備4 甲基 2 (5 (N 味啉基甲基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基)戊酸

步驟1：4 甲基 2 (5 (N 味啉基甲基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基)戊酸乙酯



將2-(5-甲醯基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300 mg，1.13 mmol)及味啉(147 mg，1.70 mmol)於DCE (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (715 mg，3.39 mmol)且在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(2:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4-甲基-2-(5-(N-味啉基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(150 mg)。39%產率(ESI 337.2 $(M+H)^+$)。

|0396|

步驟2：4-甲基-2-(5-(N-味啉基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸

在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (56 mg，1.34 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (0.5 mL)處理4-甲基-2-(5-(N-味啉基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(150 mg，0.45 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-甲基-2-(5-(N-味啉基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸(110 mg)。80%產率(ESI 309.3 $(M+H)^+$)。

|0397|

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-(((R)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

將2-(5-甲醯基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300 mg，1.13 mmol)、(R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(284 mg，2.26 mmol)及三乙胺(0.31 mL，2.26 mmol)於DCE (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加三乙醯氧基側氫化鈉(959 mg，4.52 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。將混合物在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化，得到呈無色油狀之2-(5-(((R)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(237 mg)。62%產率(ESI 339.2 $(M+H)^+$)。

|(0398)|

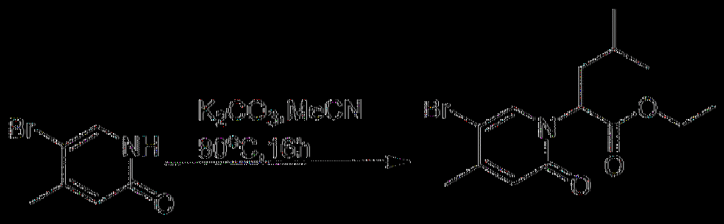
步驟2：2-(5-(((R)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (237 mg，5.65 mmol)之EtOH (6 mL)及H_2O (0.6 mL)處理2-(5-(((R)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(426 mg，1.13 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(((R)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(348 mg)。99%產率(ESI 311.1 $(M+H)^+$)。

|(0399)|

製備2-(5-(3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

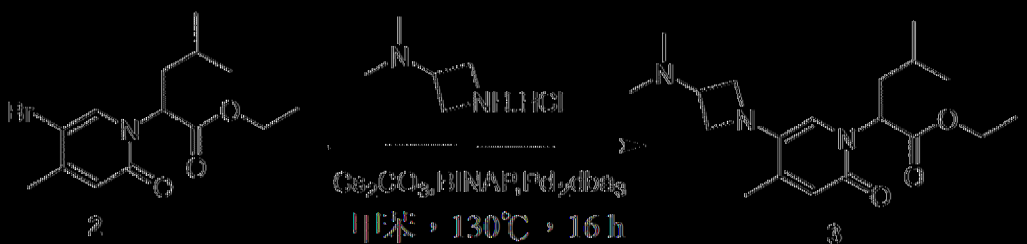
步驟1：2-(5-溴-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.0 g，16 mmol，1.0 *eq*)、K_2CO_3 (4.4 g，32 mmol，2.0 *eq*)及4-甲基-2-((甲基磺醯基)氧基)戊酸乙酯(5.7 g，24 mmol，1.5 *eq*)於CH_3CN (50 mL)中之混合物在80℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用CH_3CN (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-溴-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5 g)。85%產率(ESI 330 $(M+H)^+$)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 4.20 (qd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

|(0400)|

步驟2：2-(5-(3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



在N_2下向2-(5-溴-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.0 g，6.06 mmol，1.0 *eq*)、N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺二鹽酸鹽(1.57 g，9.07 mmol，1.5 *eq*)及$CsCO_3$ (8.0 g，24.5 mmol，4.0 *eq*)於甲苯(50 mL)中之溶液添加BINAP (376 mg，0.606 mmol，0.1 *eq*)及Pd_2dba_3 (250 mg，0.27 mmol，0.05 *eq*)且隨後加熱至120℃達3 h。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用EtOAc (20 mL)及EtOH (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到2-(5-(3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.4 g)。66%產率(ESI 350 (M+H)$^+$)。

|0401|

步驟3：2-(5-(3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (840 mg，20.0 mmol，5.0 *eq*)之THF (20 mL)及水(6 mL)處理2-(5-(3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.4 g，4.0 mmol，1.0 eq) 2小時。移除MeOH且將水性材料用1 N HCl酸化至pH 4。藉由逆相HPLC在中性條件(A：水，B：MeOH，60% B)下純化混合物，得到呈白色固體狀之2-(5-(3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(800 mg)。62%產率(ESI 322 (M+H)$^+$)。^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.75 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.45-5.38(m, 1H), 3.87-3.28(m, 2H), 3.24(s,

3H), 3.17-2.42(m, 6H), 2.19-2.06(m, 3H), 1.24-1.19(m, 1H), 0.85-0.74(m, 6H)。

|(0402)|

製備2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：1-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基甲胺

將6-甲氧基-4-(三氟甲基)菸鹼醛(0.5 g，2.44 mmol)、二甲胺(2.0 M於THF中，1.5 mL，2.92 mmol)於DCE (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌15 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (1.03 g，4.88 mmol)且在室溫下攪拌3小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(220 mg)。38%產率(ESI 235.1$(M+H)^+$)。

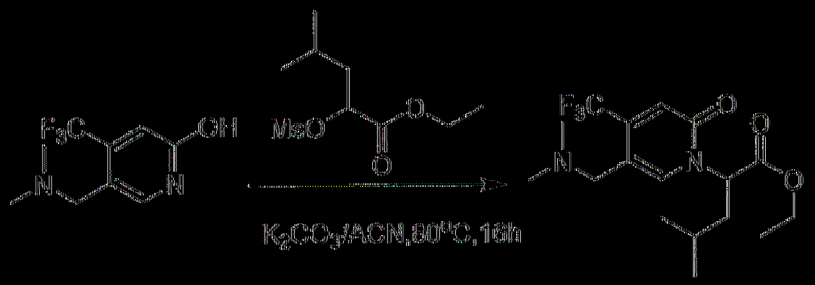
|(0403)|

步驟2：5-((二甲胺基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇

將1-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(220 mg，0.94 mmol)於33% HBr/AcOH (10 mL)中之混合物在75℃下加熱16小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之5-((二甲胺基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(180 mg)。87%產率(ESI 221.1$(M+H)^+$)。

[0404]

步驟3：2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將5-((二甲胺基)甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(150 mg，0.68 mmol)、4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(194 mg，0.816 mmol)及K_2CO_3 (281.5 mg，2.04 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(170 mg)。68%產率(ESI 363.1 $(M+H)^+$)。

[0405]

步驟4：2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

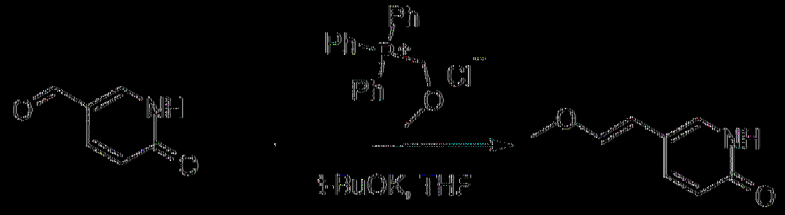
在室溫下用含LiOH-H_2O (98.7 mg，2.35 mmol)之MeOH (10 mL)及H_2O (2 mL)處理2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(170 mg，0.47 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM

NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之2 (5 ((二甲胺基)甲基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(120 mg)。76%產率(ESI 335.2 $(M+H)^+$)。

|(0406)|

製備2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸

步驟1：5 (2 甲氧基乙烯基)吡啶 2(1H) 酮



將氯化(甲氧基甲基)三苯鏻(12.5 g，36.6 mmol)、t-BuOK (6.83 g，61 mmol)於二噁烷(60 mL)中之混合物在室溫下攪拌15分鐘。隨後，添加含6 側氧基 1,6 二氫吡啶 3 甲醛(3 g，24.4 mmol)之20 mL THF。將混合物在室溫下攪拌16 h。向反應混合物中添加80 mL水。用EtOAc (80 mL × 2)萃取混合物且在真空中濃縮水相。藉由逆相HPLC (溶析劑A：水10 mM NH_4HCO_3，溶析劑B：MeOH，梯度A >B 0~100%)純化殘餘物，得到呈紅色油狀之5 (2 甲氧基乙烯基)吡啶 2(1H) 酮(1.3 g)。35%產率(ESI 152.2 $(M+H)^+$)。

|(0407)|

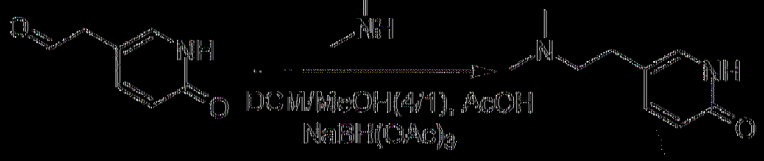
步驟2：2 (6 側氧基 1,6 二氫吡啶 3 基)乙醛

在70℃下用HCOOH (20 mL)處理5 (2 甲氧基乙烯基)吡啶 2(1H) 酮(1.2 g，7.95 mmol) 2小時。在真空中移除溶劑，得到呈紅色油狀之粗產物2 (6 側氧基 1,6 二氫吡啶 3 基)乙醛(0.8 g，粗製物)。(ESI 138.3

(M+H)⁺)。

[0408]

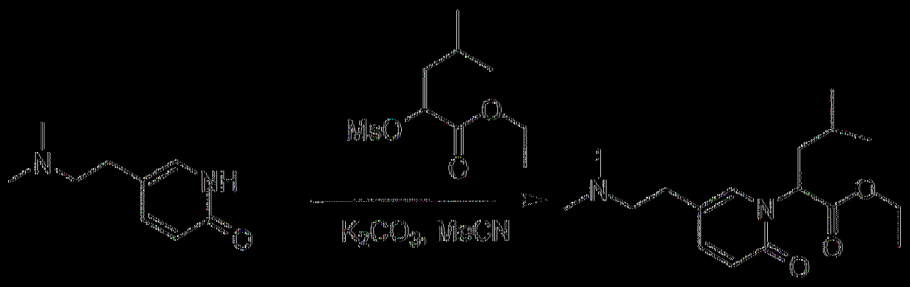
步驟3：5-(2-(二甲胺基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



將甲基2-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙醛(750 mg，5.47 mmol)、AcOH (394 mg，6.56 mmol)及二甲胺(40%於水中) (1.23 g，10.94 mmol)於DCM (10 mL)及MeOH (2.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘，隨後添加$NaBH(OAc)_3$ (2.32 g，10.94 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(2:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-(2-(二甲胺基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(500 mg)。55%產率(ESI 167.2 (M+H)⁺)。

[0409]

步驟4：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將甲基5-(2-(二甲胺基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(500 mg，3 mmol)、4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.07 g，4.5 mmol)及K_2CO_3 (828 mg，6 mmol)於MeCN (15 mL)中之混合物在70℃下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(DCM:MeOH 1:2)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-

(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸甲酯乙酯(100 mg)。11%產率(ESI 309.2(M+H)$^+$)。

|(0410)|

步驟5：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (54 mg，1.28 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(100 mg，0.32 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC (溶析劑A：水10 mM NH_4HCO_3，溶析劑B：MeOH，梯度A->B 0~100%)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(70 mg)。78%產率(ESI 281.2(M+H)$^+$)。

|(0411)|

製備2-(4-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

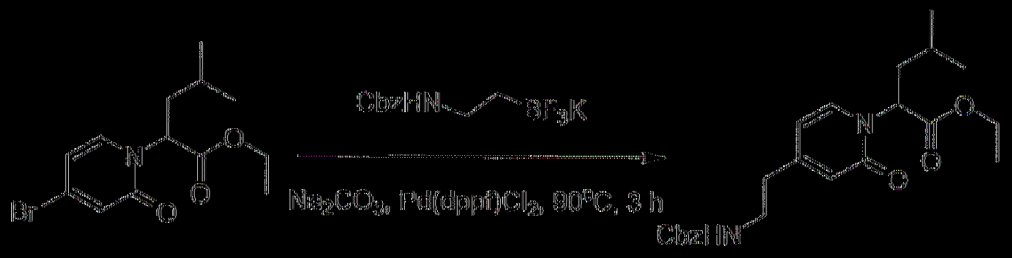
步驟1：2-(4-溴-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

將4-溴吡啶-2(1H)-酮(1.2 g，6.94 mmol)、K_2CO_3 (1.92 g，13.88 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.98 g，8.33 mmol)於CH_3CN (20 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-側

氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6 g)。73%產率(ESI 316.1(M+H)⁺)。

|0412|

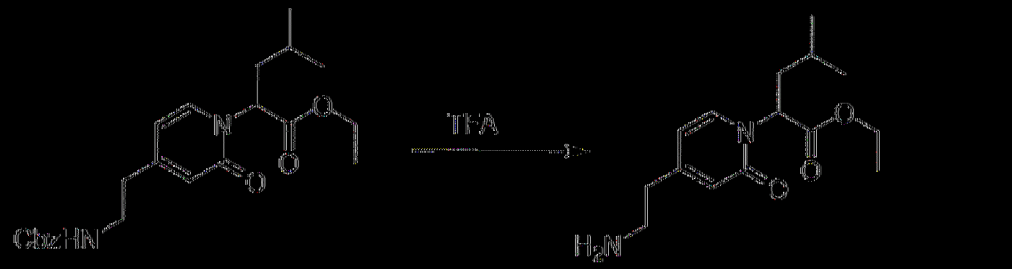
步驟2：2-(4-(2-(苯甲氧羰基胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(4-溴-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6 g，5.0 mmol)、N-[2-(三氟硼烷基)乙基]胺基甲酸苯甲酯鉀(1.71 g，6 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (366 mg，0.5 mmol)及Na_2CO_3 (1.06 g，10 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物在N_2氛圍下在90°C下攪拌4小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之2-(4-(2-(苯甲氧羰基胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(700 mg)。35%產率(ESI 415.1 (M+H)⁺)。

|0413|

步驟3：2-(4-(2-胺基乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

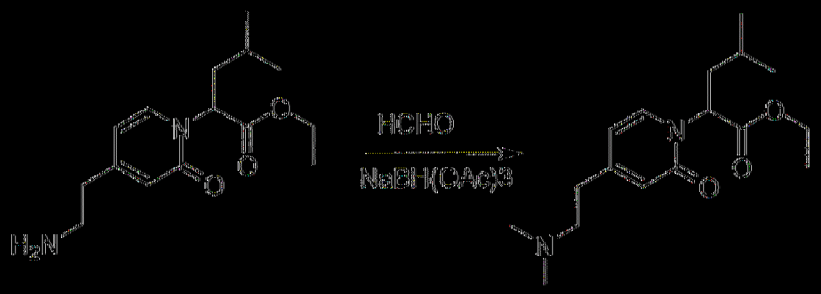


在50°C下用TFA (10 mL)處理2-(4-(2-(苯甲氧羰基胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(0.7 g，1.7 mmol) 4小時。在真空中移

除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈紅色油狀之2-(4-(2-胺基乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(0.4 g)。84%產率。(ESI 281.2 $(M+H)^+$)。

|0414|

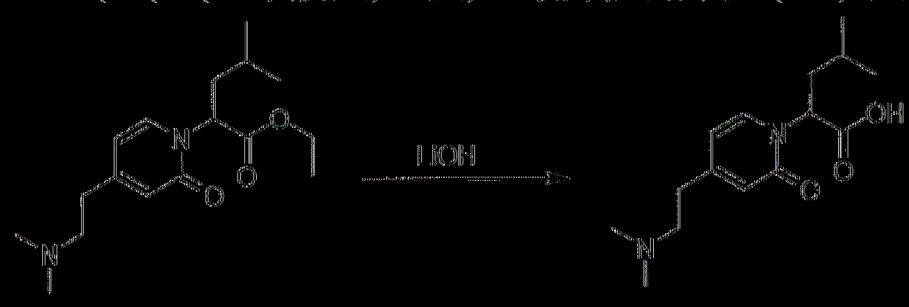
步驟4：2-(4-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



向2-(4-(2-胺基乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(400 mg，1.43 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中添加HCHO (37%於H_2O中，1 mL)且在室溫下攪拌5 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (1.21 g，5.72 mmol)且在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(4-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(400 mg)。91%產率(ESI 309.2 $(M+H)^+$)。

|0415|

步驟5：2-(4-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

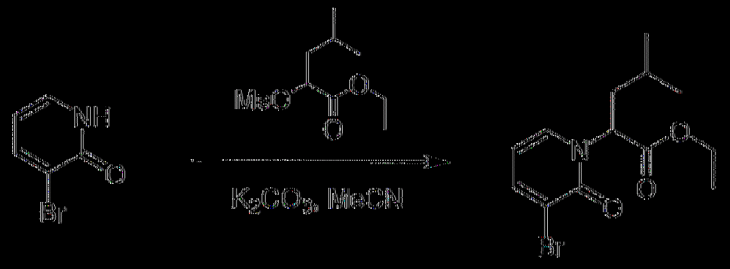


在室溫下用含LiOH·H_2O (218 mg，5.2 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理2-(4-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(400 mg，1.3 mmol) 1小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(4-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(310 mg)。85%產率(ESI 281.2$(M+H)^+$)。

|(0416)|

製備2-(3-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

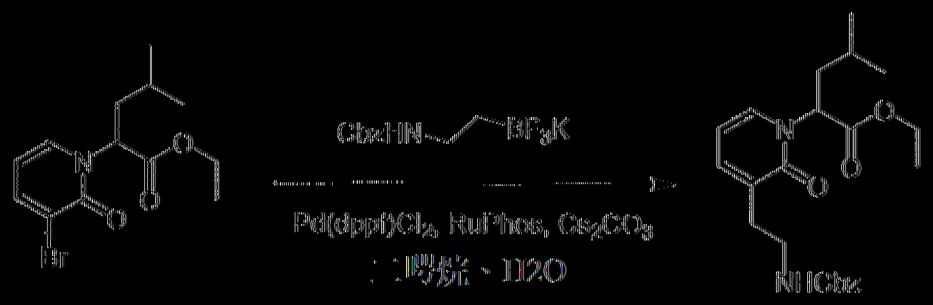
步驟1：2-(3-溴-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將3-溴吡啶-2(1*H*)-酮(1 g，5.78 mmol)、K_2CO_3 (1.6 g，11.56 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.65 g，6.94 mmol)於CH_3CN (20 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。將溶劑在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之2-(3-溴-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6 g)。88%產率(ESI 316.1$(M+H)^+$)。

|(0417)|

步驟2：2-(3-(2-(苯甲氧羰基胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(3-溴-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1 g，3.17 mmol)、*N*-[2-(三氟氧側基)乙基]胺基甲酸苯甲酯鉀(1.08 g，3.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg，0.16 mmol)、Cs_2CO_3 (2 g，6.34 mmol)及RuPhos (144 mg，0.32 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物在110℃下攪拌2小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之2-(3-(2-(苯甲氧羰基胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.1 g)。84%產率(ESI 415.2 (M+H)$^+$)。

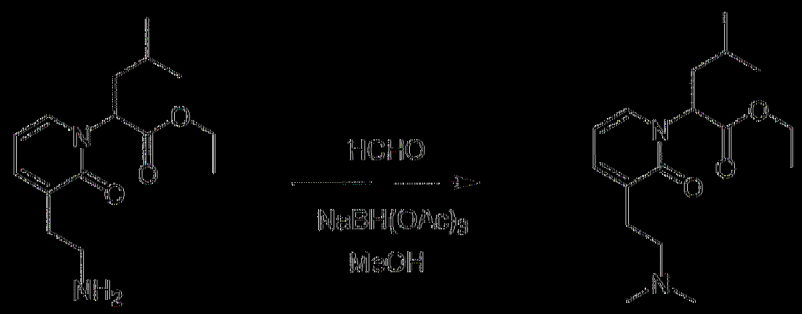
[0418]

步驟3：2-(3-(2-胺基乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯

在50℃下用TFA (20 mL)處理2-(3-(2-(苯甲氧羰基胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.07 g，2.58 mmol) 4小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-(2-胺基乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(0.6 g)。83%產率。(ESI 281.2 (M+H)$^+$)。

[0419]

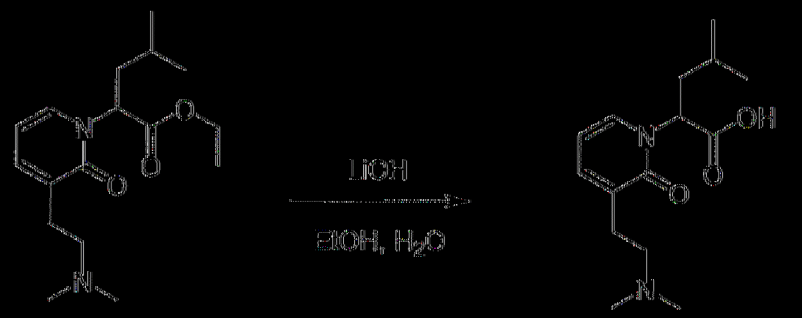
步驟4：2-(3-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



向2-(3-(2-胺基乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600 mg，2.14 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中添加HCHO (37%於H_2O中，1 mL)。將混合物在室溫下攪拌5 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (1.81 g，8.56 mmol)且在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO$_3$，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600 mg)。91%產率(ESI 309.2(M+H)$^+$)。

[0420]

步驟5：2-(3-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸



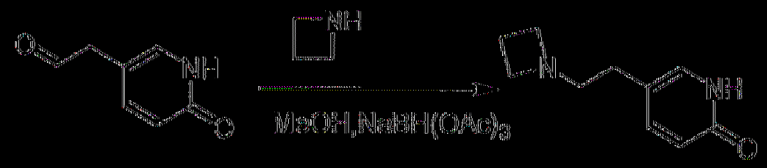
在室溫下用含LiOH單水合物(328 mg，7.8 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理2-(3-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600 mg，1.95 mmol) 1小時。將混合物用1 N HCl水溶液酸化至

pH 4~5。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(500 mg)。92%產率(ESI 281.2(M+H)$^+$)。

[0421]

製備酸9：2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



將甲基2-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙醛(1.0 g，7.29 mmol)及氮雜環丁烷(416 mg，7.30 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加NaBH(OAc)$_3$ (4.6 g，21.9 mmol)且在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(2:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(800 mg)。62%產率(ESI 179.1 (M+H)$^+$)。

[0422]

步驟2：2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

將5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(800 mg，4.49

mmol)、4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(2.2 g，6.74 mmol)及K_2CO_3 (1.8 g，13.47 mmol)於MeCN (40 mL)中之混合物在80°C下攪拌隔夜。將混合物過濾且用MeCN (5 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由逆相HPLC在C18/80 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600 mg)。42%產率(ESI 321.2 $(M+H)^+$)。

|0423|

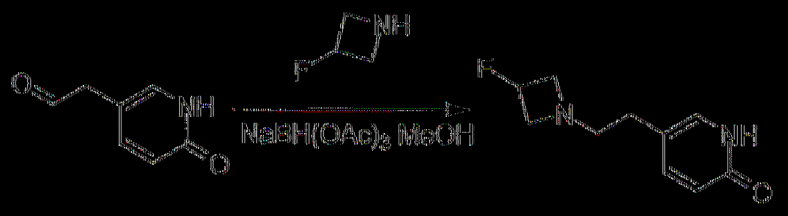
步驟3：2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (394 mg，9.40 mmol)之THF (10 mL)及H_2O (2 mL)處理2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(600 mg，1.88 mmol) 1小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150 mg)。27%產率(ESI 293.2 $(M+H)^+$)。

|0424|

製備2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

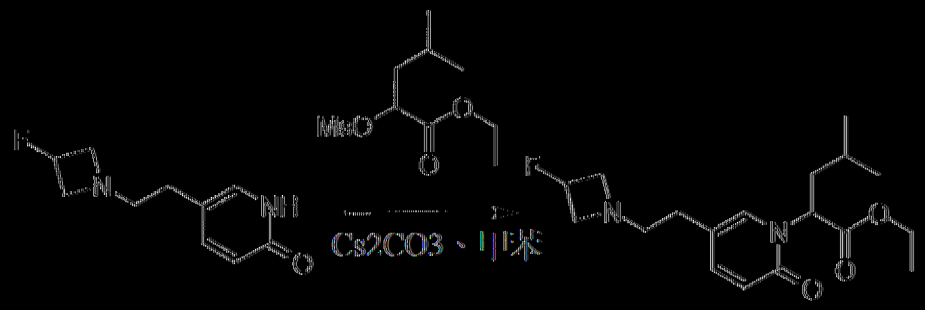
步驟1：5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮



將2-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙醛(1.5 g，11 mmol)、AcOH (0.8 g，13.2 mmol)及3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.47 g，13.2 mmol)於MeOH (30 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (4.66 g，22 mmol)且在室溫下攪拌3小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(2 g，粗製物)。(ESI 197.2 $(M+H)^+$)。

|0425|

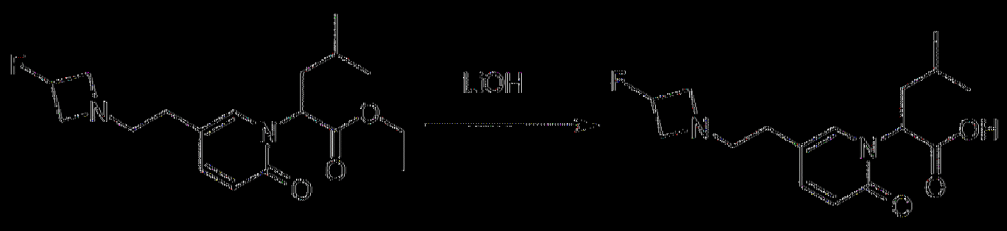
步驟2：2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(1.9 g，9.7 mmol)、4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(3.45 g，14.5 mmol)及Cs_2CO_3 (9.5 g，29.1 mmol)於甲苯(40 mL)中之混合物在110℃下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(650 mg)。20%產率(ESI 339.1$(M+H)^+$)。

[0426]

步驟3：2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

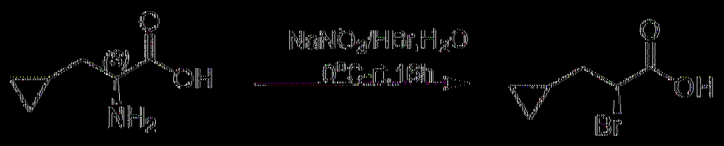


在室溫下用含LiOH·H_2O (322 mg，7.68 mmol)之MeOH (10 mL)及H_2O (2.5 mL)處理2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(650 mg，1.92 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5，藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(350 mg)。59%產率(ESI 311.2$(M+H)^+$)。

[0427]

製備3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)丙酸

步驟1：(*S*)-2-溴-3-環丙基丙酸

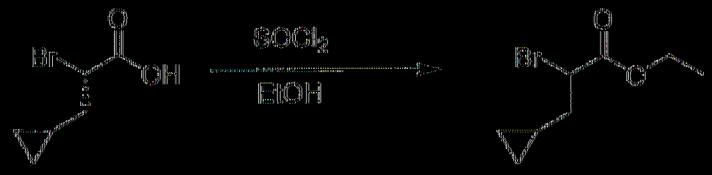


向(*S*)-2-胺基-3-環丙基丙酸(5.0 g，38.7 mmol)於H_2O (50 mL)中之溶液添加40% HBr (60 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌10 min。添加亞硝酸鈉(4.5 g，24 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌30 min且升溫至室溫隔夜。用EtOAc (100 mL × 3)萃取反應混合物。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，

得到呈無色油狀之(*S*) 2 溴 3 環內基內酸(5.0 g)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。74%產率(ESI 194 (M+H)⁺)。

|0428|

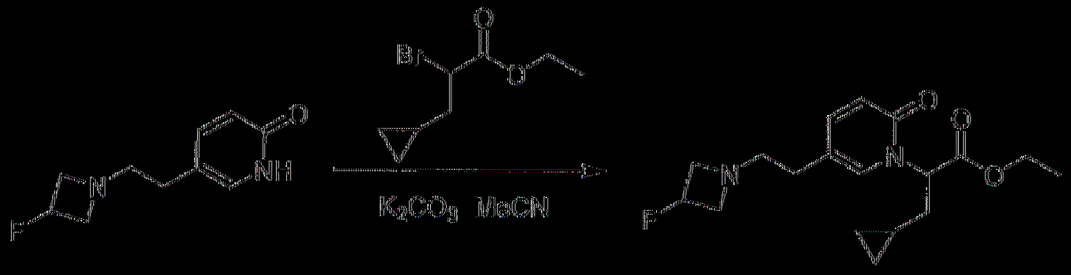
步驟2：(*S*) 2 溴 3 環內基內酸乙酯



向(*S*) 2 溴 3 環內基內酸(1 g，5.2 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液添加$SOCl_2$ (1.8 g，15.6 mmol)且在周圍溫度下攪拌2小時。在真空中移除溶劑，得到呈白色固體狀之2 溴 3 環內基內酸乙酯(1.2 g，粗製物)，其直接用於下一反應中。(ESI 221.0 (M+H)⁺)。

|0429|

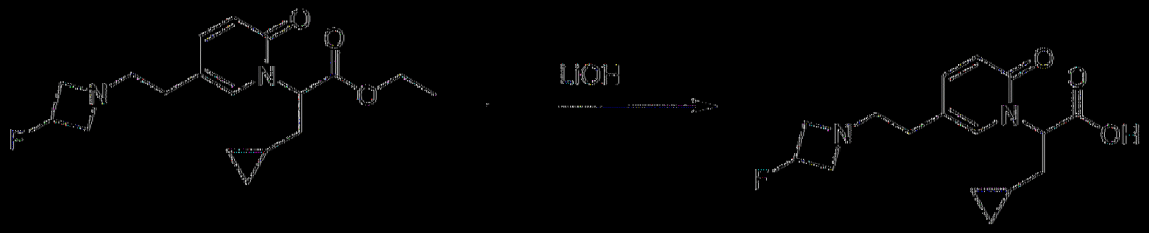
步驟3：3 環內基 2 (5 (2 (3 氟氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基)內酸乙酯



將2 溴 3 環內基內酸乙酯(800 mg，3.64 mmol)、5 (2 (3 氟氮雜環丁烷 1 基)乙基)吡啶 2(1H) 酮(1.07 g，5.46 mmol)及K_2CO_3 (1.5 g，10.92 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。將混合物過濾且用MeCN (10 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3 環內基 2 (5 (2 (3 氟氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基)內酸乙酯(400 mg)。32%產率(ESI 337.2 (M+H)⁺)。

[0430]

步驟4：3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)丙酸

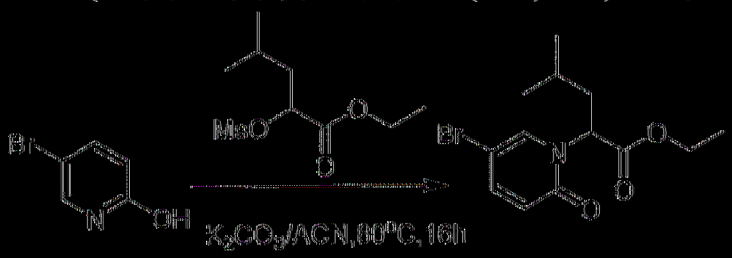


在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (201 mg，4.80 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)丙酸乙酯(400 mg，1.20 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)丙酸(310 mg)。85%產率(ESI 309.15 $(M+H)^+$)。

[0431]

製備2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-溴-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯

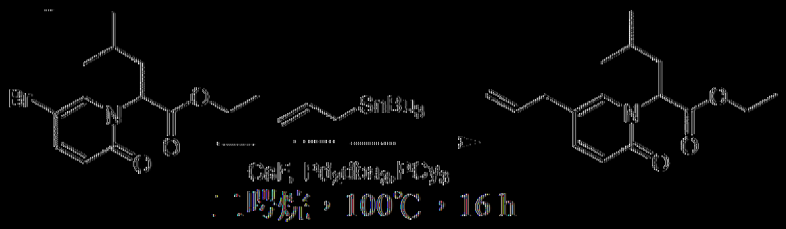


將5-溴吡啶-2-醇(12.0 g，69.0 mmol)、K_2CO_3 (19.1 g，138.0 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(18.5 g，77.7 mmol)於CH_3CN (230 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管

柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-溴-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(13.0 g)。60%產率(ESI 316.0(M+H)$^+$)。

|(0432)|

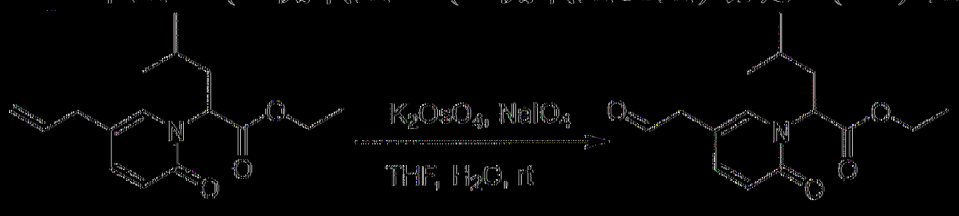
步驟2：2-(5-烯丙基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(5-溴-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(13.0 g，41.1 mmol)、烯丙基三丁基錫烷(14.9 g，45.1 mmol)、Pd_2dba_3 (1.8 g，2.06 mmol)、PCy_3 (1.1 g，4.11 mmol)及CsF (12.5 g，82.2 mmol)於無水二噁烷(50 mL)中之混合物在N_2下在100℃下攪拌16 h。使混合物冷卻至室溫且用飽和NH_4Cl溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL)萃取。用EtOAc (200 mL × 2)萃取水層。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(19:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(5-烯丙基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(7.1 g)。62%產率(ESI 278.1 (M+H)$^+$)。

|(0433)|

步驟3：4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯

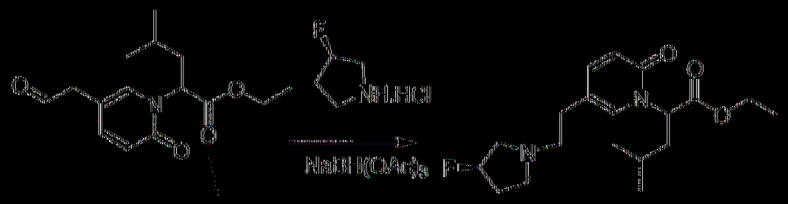


向2-(5-烯丙基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(7.1 g，25.6 mmol)於THF/H_2O (80 mL/30 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (94.0 mg，0.26 mmol)於H_2O (4 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1 h。添加$NaIO_4$

(10.8 g，51.2 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用100 mL水稀釋且用EtOAc (120 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(7.0 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 280.3 $(M+H)^+$)。

|0434|

步驟4：2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



在25℃下向4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(7.0 g，25.0 mmol)於DCE (70 mL)中之混合物中添加(*R*)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(2.7 g，25.0 mmol)且在25℃下攪拌30 min。隨後，在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (10.6 g，50.0 mmol)且在25℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(19:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.3 g)。產率：15% (ESI 353.2 $(M+H)^+$)。

|0435|

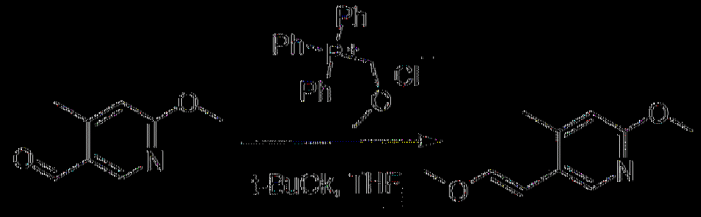
步驟5：2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (775.0 mg，18.4 mmol)之MeOH (12 mL)及水(5 mL)處理2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.3 g，3.69 mmol) 2小時。在真空中移除MeOH，用1 N HCl酸化至pH ~ 5。藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1.03 g)。86%產率(ESI 325.1 $(M+H)^+$)。

[0436]

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-甲基吡啶



將氯化(甲氧基甲基)三苯鏻(8.5 g，24.8 mmol)及t-BuOK (4.6 g，41.3 mmol)於THF (40 mL)中之混合物在室溫下攪拌20 min。添加含6-甲氧基-4-甲基菸鹼醛(2.5 g，16.5 mmol)之10 mL THF且將混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物傾入40 mL水中且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。在真空中濃縮有機相且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-甲基吡啶(1.8 g)。61%產率(ESI

180.1(M+H)$^+$)。

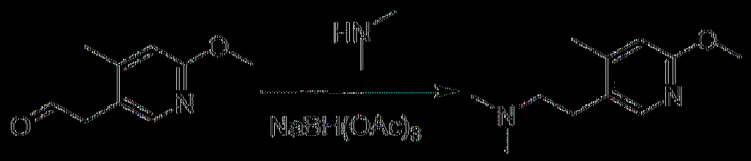
|(0437)|

步驟2：2 (6 甲氧基 4 甲基吡啶 3 基)乙醛

在室溫下用TFA (20 mL)處理(E) 2 甲氧基 5 (2 甲氧基乙烯基) 4 甲基吡啶(1.8 g，10 mmol) 4小時。在真空中移除溶劑，得到呈紅色油狀之2 (6 甲氧基 4 甲基吡啶 3 基)乙醛(1.5 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。(ESI 166.1 (M+H)$^+$)。

|(0438)|

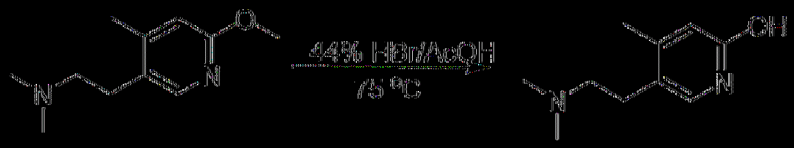
步驟3：2 (6 甲氧基 4 甲基吡啶 3 基) N,N 二甲基乙胺



將2 (6 甲氧基 4 甲基吡啶 3 基)乙醛(1.45 g，8.78 mmol)、二甲胺(2 M於THF中，17.5 mL，35.72 mmol)及AcOH (0.8 g，13.2 mmol)於DCE (30 mL)中之混合物在室溫下攪拌15 min。添加NaBH(OAc)$_3$ (3.71 g，17.5 mmol)且在室溫下攪拌3小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2 (6 甲氧基 4 甲基吡啶 3 基) N,N 二甲基乙胺(850 mg)。50%產率(ESI 195.1(M+H)$^+$)。

|(0439)|

步驟4：5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基吡啶 2 醇



將2 (6 甲氧基 4 甲基吡啶 3 基) N,N 二甲基乙基胺(850 mg，4.38

mmol)於HBr/AcOH (20 mL)中之混合物在75℃下加熱16 h。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇(650 mg)。82%產率(ESI 181.1 $(M+H)^+$)。

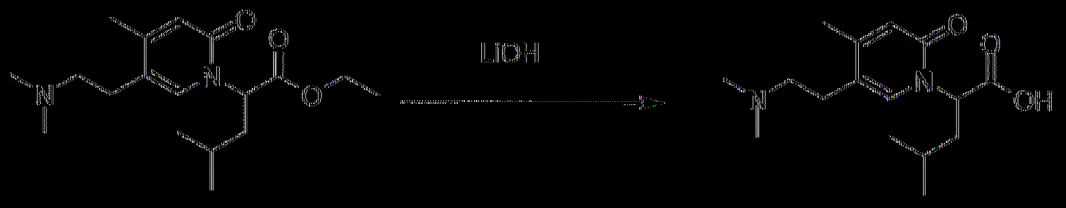
[0440]

步驟5：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

將5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇(650 g，3.6 mmol)、4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.71 g，7.2 mmol)及K_2CO_3 (1.49 g，10.8 mmol)於MeCN (20 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500 mg)。43%產率(ESI 323.2 $(M+H)^+$)。

[0441]

步驟6：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

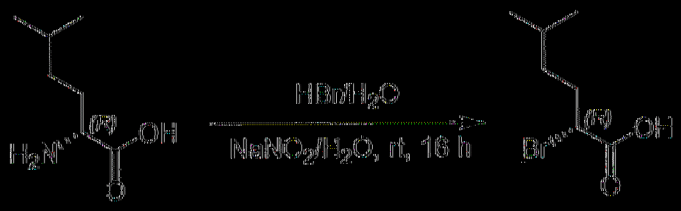


在室溫下用含LiOH·H_2O (260 mg，6.2 mmol)之MeOH (10 mL)及H_2O (2 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500 mg，1.55 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(420 mg)。92%產率(ESI 295.2$(M+H)^+$)。

|(0442)|

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸

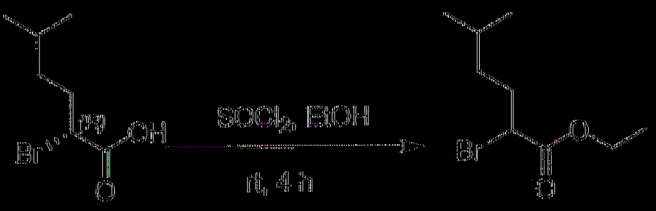
步驟1：(R)-2-溴-5-甲基己酸



在0℃下向(R)-2-胺基-5-甲基己酸(30 g，207 mmol)於40% HBr (200 mL)及H_2O (200 mL)中之混合物中逐滴添加$NaNO_2$ (17 g，248 mmol)於H_2O (15 mL)中之溶液。將將混合物在室溫下攪拌隔夜。用DCM (200 mL)萃取混合物。將有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之(R)-2-溴-5-甲基己酸(30 g)。70%產率(ESI 211.1$(M+H)^+$)。

|(0443)|

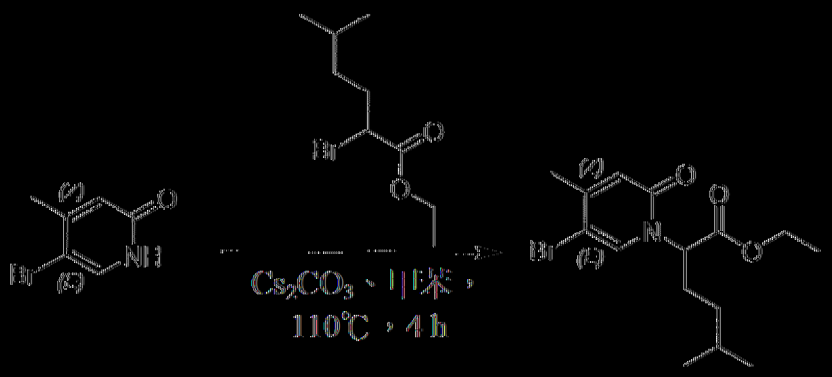
步驟2：2-溴-5-甲基己酸乙酯



在0℃下向(R)-2-溴-5-甲基己酸(30 g，144 mmol)於EtOH (200 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (86 g，720 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。在真空中移除溶劑，得到呈無色油狀之2-溴-5-甲基己酸乙酯(35 g，粗製物)。(ESI 239.1 $(M+H)^+$)。

|(0444)|

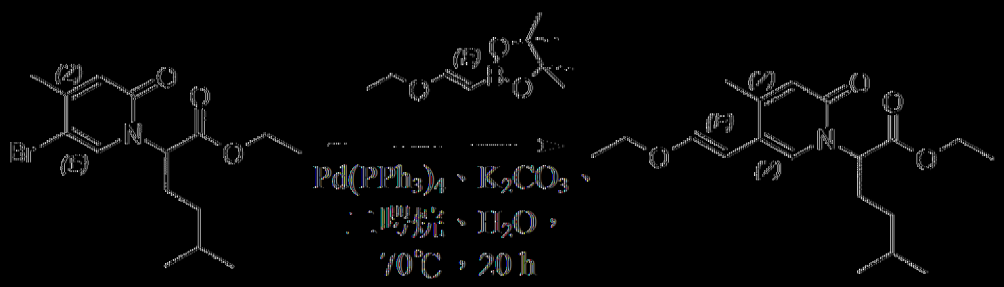
步驟3：2-(5-溴-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯



將5-溴-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(8 g，42.78 mmol)、Cs_2CO_3 (27.9 g，85.56 mmol)及2-溴-5-甲基己酸乙酯(15 g，64.17 mmol)於甲苯(160 mL)中之混合物在110℃下攪拌4小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-溴-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(6.5 g)。44%產率(ESI 346.1$(M+H)^+$)。

|(0445)|

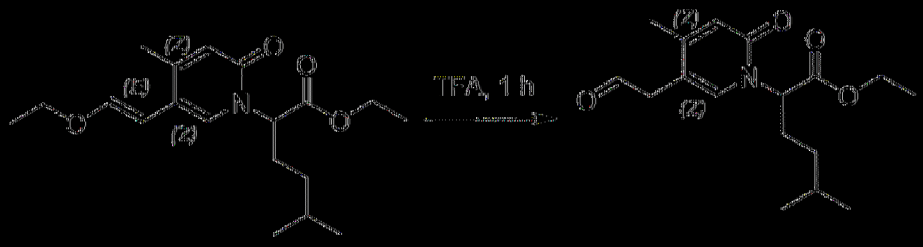
步驟4：2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(E)-乙酯



將2 (5 溴 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 5 甲基己酸乙酯(5.4 g，15.7 mmol)、(E) 2 (2 乙氧基乙烯基) 4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊烷(6.22 g，31.4 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (912 mg，0.79 mmol)及K_2CO_3 (4.33 g，31.4 mmol)於1,4 二噁烷(70 mL)及水(7 mL)中之混合物在N_2下在70℃下攪拌20 h。將反應混合物用100 mL水稀釋，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2 (5 (2 乙氧基乙烯基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 5 甲基己酸(E) 乙酯(3.8 g)。72%產率(ESI 336.2 $(M+H)^+$)。

[0446]

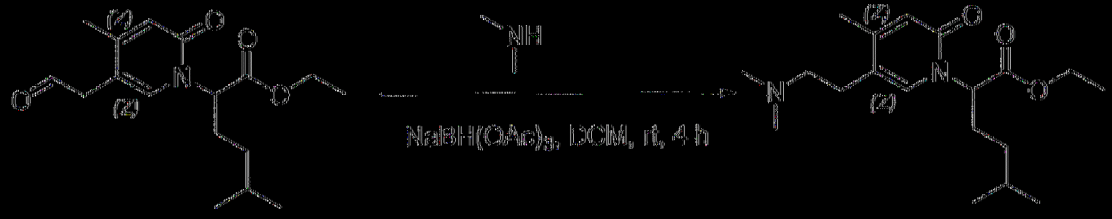
步驟5：5 甲基 2 (4 甲基 2 側氧基 5 (2 側氧基乙基)吡啶 1(2H) 基)己酸乙酯



在室溫下用TFA (40 mL)處理2 (5 (2 乙氧基乙烯基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 5 甲基己酸(E) 乙酯(3.8 g，11.34 mmol) 1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之5 甲基 2 (4 甲基 2 側氧基 5 (2 側氧基乙基)吡啶 1(2H) 基)己酸乙酯(2 g)。57%產率(ESI 308.2 $(M+H)^+$)。

[0447]

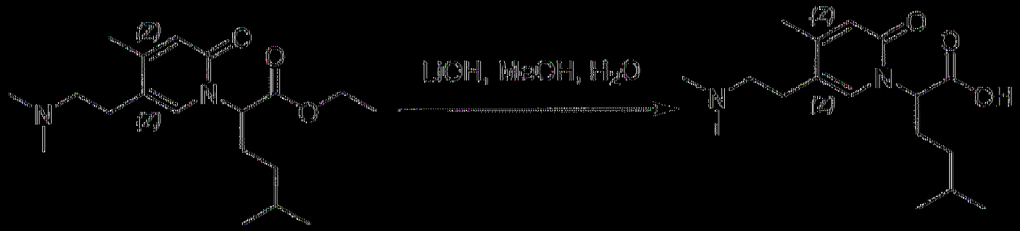
步驟6：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯



向5-甲基-2-(4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯(2 g，6.51 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物中添加二甲胺(2 M) (6.5 mL，13.02 mmol)且在室溫下攪拌20分鐘。隨後，添加$NaBH(OAc)_3$ (2.76 g，13.02 mmol)且在室溫下攪拌4 h。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(1.4 g)。64%產率(ESI 337.3 $(M+H)^+$)。

[0448]

步驟7：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸



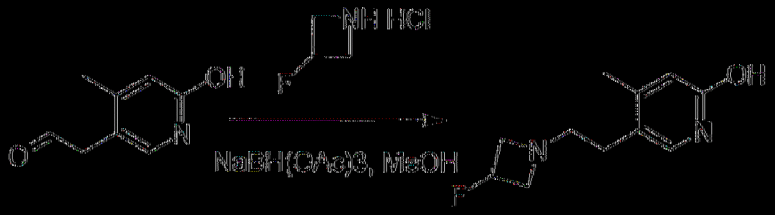
在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (700 mg，16.68 mmol)之MeOH (20 mL)及H_2O (4 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(1.4 g，4.17 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40

g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(900 mg)，70%產率(ESI 309.2(M+H)$^+$)。

[0449]

製備2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

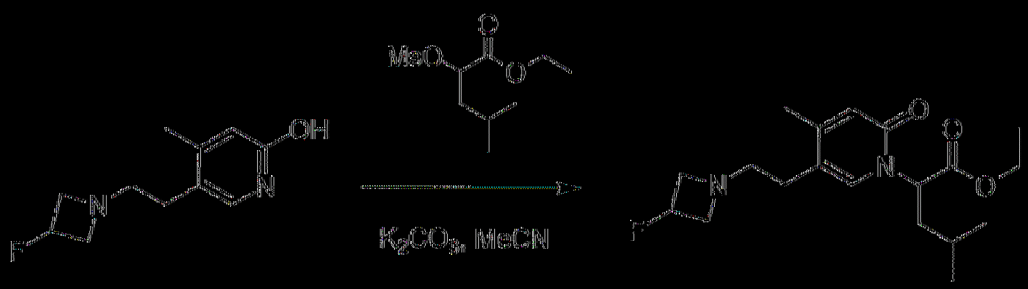
步驟1：5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇



將2-(6-羥基-4-甲基吡啶-3-基)乙醛(2 g，13.2 mmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(2.2 g，19.8 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (5.6 g，26.4 mmol)且在室溫下攪拌2小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(2:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基吡啶-2-醇(1 g)，36%產率(ESI 211.1(M+H)$^+$)。

[0450]

步驟2：2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

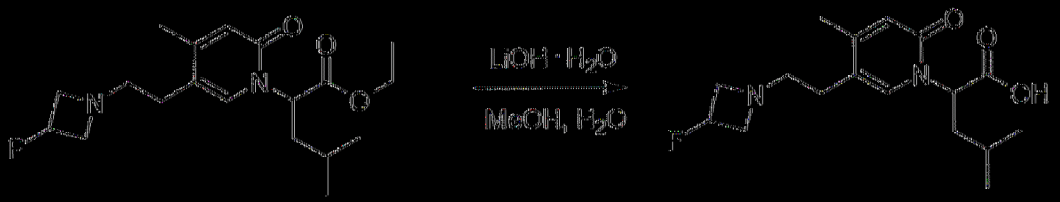


將甲基5-(2-(二甲胺基)乙基)吡啶-2(1H)-酮(1 g，4.76 mmol)、4-甲

基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.36 g，5.71 mmol)及K_2CO_3 (1.97 g，14.28 mmol)於MeCN (20 mL)中之混合物在85℃下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(1:2 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500 mg)。30%產率(ESI 353.2(M+H)+)。

|0451|

步驟3：2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

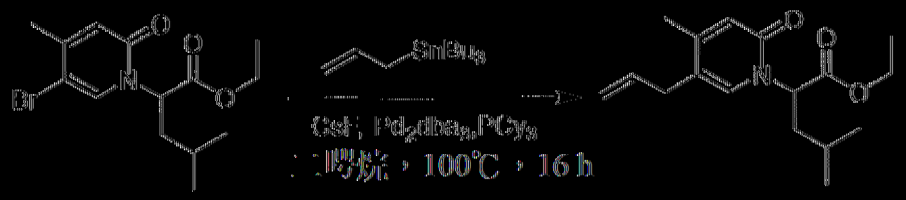


在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (298 mg，7.1 mmol)之MeOH (10 mL)及H_2O (2.5 mL)處理2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500 mg，1.42 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5，藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(360 mg)。78%產率(ESI 325.1(M+H)+)。

|0452|

製備2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

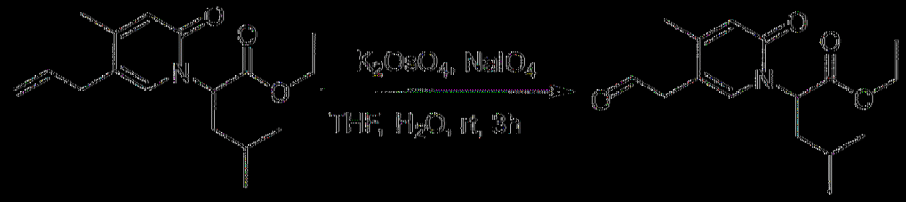
步驟1：2-(5-烯丙基-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(5-溴-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.9 g，8.78 mmol)、烯丙基三丁基錫烷(3.5 g，10.54 mmol)、Pd_2dba_3 (402 mg，0.44 mmol)、PCy_3 (247 mg，0.88 mmol)及CsF (2.7 g，17.56 mmol)於無水二噁烷(100 mL)中之混合物在100℃下攪拌16 h。使混合物冷卻至室溫。將混合物過濾且用二噁烷(20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(3:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-烯丙基-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6 g)。60%產率(ESI 292 $(M+H)^+$)。

[0453]

步驟2：4-甲基-2-(4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



向2-(5-烯丙基-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.6 g，5.49 mmol)於THF/H_2O (20 mL/10 mL)中之溶液中逐滴添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (20 mg，0.055 mmol)於H_2O (1 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1 h。逐滴添加$NaIO_4$ (2.3 g，10.98 mmol)於H_2O (5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌3 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之4-甲基-2-(4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-

1(2H)基)戊酸乙酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。(ESI 294 $(M+H)^+$)。

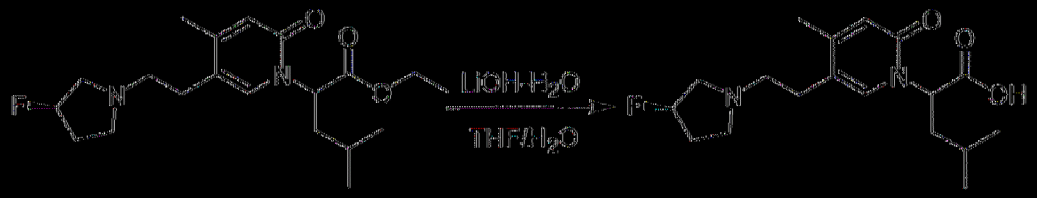
|(0454)|

步驟3：2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)基)-4-甲基戊酸乙酯

將4-甲基-2-(4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)基)戊酸乙酯(950 mg，3.24 mmol)及(R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(814 mg，6.48 mmol)於DCE (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。隨後，添加$NaBH(OAc)_3$ (2.1 g，9.72 mmol)且在室溫下攪拌2 h。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)基)-4-甲基戊酸乙酯(550 mg)。46%產率(ESI 367 $(M+H)^+$)。

|(0455)|

步驟4：2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)基)-4-甲基戊酸



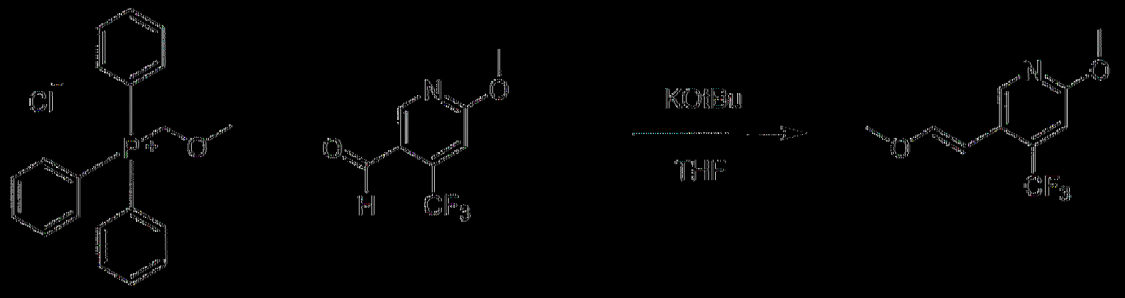
在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (120 mg，4.50 mmol)之THF (6 mL)及水(2

mL)處理2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(550 mg，1.50 mmol) 2小時。將反應物用1 N HCl酸化至pH ~ 8。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(270 mg)。53%產率(ESI 339 $(M+H)^+$)。

|0456|

製備2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-(三氟甲基)吡啶



在0℃下向氯化(甲氧基甲基)三苯鏻(1.0 g，2.95 mmol)於THF (13.406 mL)中之溶液添加第三丁醇鉀(376 mg，3.35 mmol)。在0℃下攪拌1小時之後，添加6-甲氧基-4-(三氟甲基)菸鹼醛(550 mg，2.68 mmol)於THF (6.5 mL)中之溶液。使反應物在室溫下攪拌隔夜且用NH_4Cl溶液淬滅。對混合物進行萃取(EtOAc × 3)，濃縮且藉由矽膠層析法(0-100乙酸乙酯/己烷)純化，得到(E)-2-甲氧基-5-(2-甲氧基乙烯基)-4-(三氟甲基)吡啶(450 mg)。72%產率(ESI 234.2 $(M+H)^+$)。

|0457|

步驟2：2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛

向(E) 2 甲氧基 5 (2 甲氧基乙烯基) 4 (三氟甲基)吡啶(450 mg，1.930 mmol)於DCM (29.689 mL)中之溶液添加TFA (0.595 mL，7.72 mmol)及水(0.591 mL，32.8 mmol)。將反應物在45℃下攪拌18小時。將反應物用DCM稀釋且用$NaHCO_3$淬滅。將混合物用水洗滌，用Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到2 (6 甲氧基 4 (三氟甲基)吡啶 3 基)乙醛(343 mg)，其不經進一步純化即使用。81%產率(ESI 220.18 (M+H)+)。

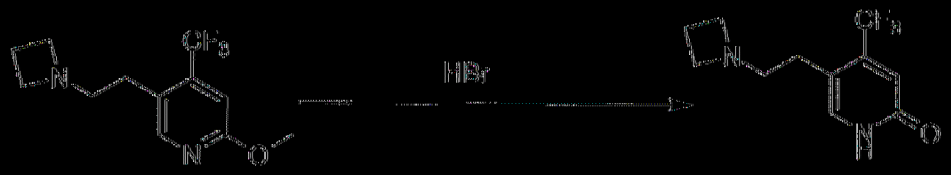
|(0458)|

步驟3：5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 甲氧基 4 (三氟甲基)吡啶

向2 (6 甲氧基 4 (三氟甲基)吡啶 3 基)乙醛(4 g，18.1 mmol)於DCE (50 mL)中之溶液添加氮雜環丁烷鹽酸鹽(3.4 g，36.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (7.7 g，36.2 mmol)且在室溫下攪拌16小時。藉由添加MeOH (20 mL)淬滅反應混合物且將其過濾。在真空中濃縮濾液且藉由逆相HPLC在C18/80 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 甲氧基 4 (三氟甲基)吡啶(3 g)。63%產率(ESI 261.2(M+H)+)。

|(0459)|

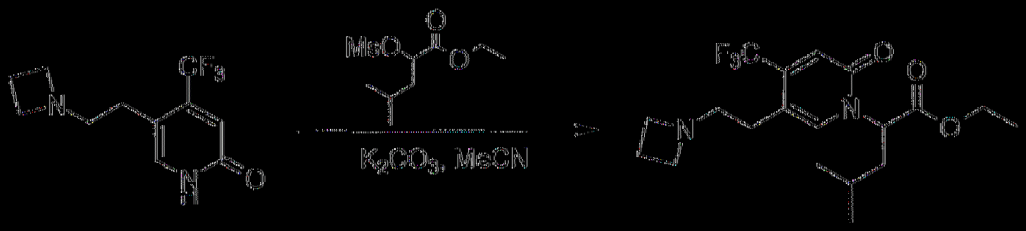
步驟4：5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 4 (三氟甲基)吡啶 2(1H) 酮



將5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶(2.95 g，11.3 mmol)於HBr/AcOH (20 mL)中之混合物在50℃下攪拌5 h。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC在C18/80 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(710 mg)。25%產率(ESI 247.1(M+H)$^+$)。

|0460|

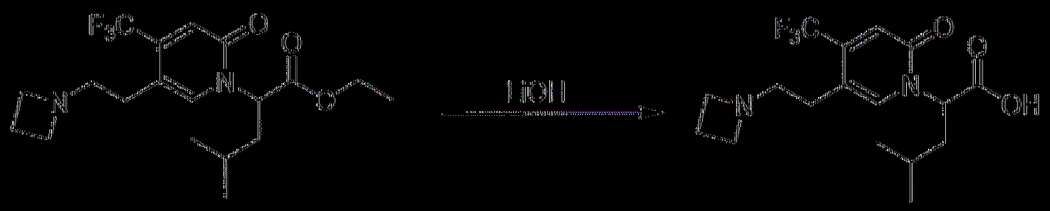
步驟5：2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



向5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(710 mg，2.9 mmol)於MeCN (10 mL)中之溶液添加4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.1 g，4.4 mmol)及K_2CO_3 (1.2 g，8.7 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500 mg)。44%產率(ESI 389.2(M+H)$^+$)。

|0461|

步驟6：2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

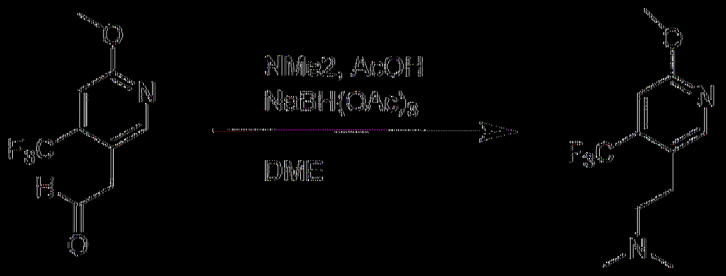


在室溫下用含LiOH·H_2O (270 mg，6.5 mmol)之EtOH (5 mL)及水(1 mL)處理2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(500 mg，1.3 mmol) 2小時。將反應混合物用2 N HCl中和且在真空中濃縮。藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(410 mg)。88%產率(ESI 361.2(M+H)+)。

[0462]

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺

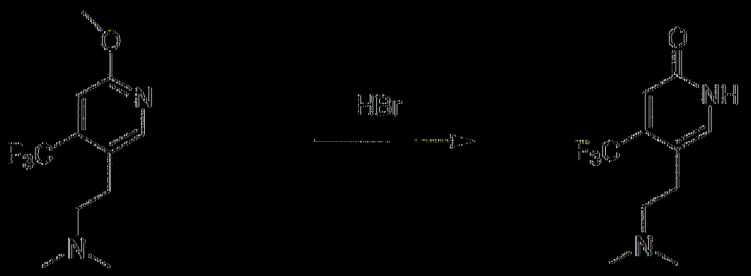


向2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(0.34 g，1.6 mmol)於DCE (7.8 mL)中之溶液添加二甲胺(3.9 mL，7.8 mmol)及乙酸(0.05 mL，0.78 mmol)且攪拌1小時。向溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.6 g，3.1 mmol)。使反應物攪拌12小時，隨後濃縮且藉由矽膠層析法(0-35% DCM

(1% TEA): 0-30% MeOH)純化，得到2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(305 mg)。79%產率(ESI 249.27 $(M+H)^+$)。

|0463|

步驟2：5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



將HBr (33%於乙酸中) (4.04 mL，24.57 mmol)添加至2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(0.305 g，1.229 mmol)中且在壓力容器中加熱至75℃。在4小時之後，移除溶劑且藉由矽膠層析法(0-25% DCM:MeOH及作為改質劑之1% TEA)純化殘餘物，得到5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(219 mg)。76%產率(ESI 235.15 $(M+H)^+$)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.37 (m, 6H)。

|0464|

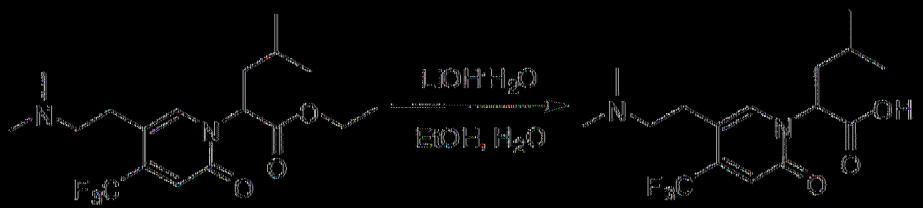
步驟3：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

將5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(685 mg，2.92 mmol)、K_2CO_3 (1.60 g，11.55 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸

乙酯(1.60 g，6.70 mmol)於CH_3CN (60 mL)中之混合物在85℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(2:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(390 mg)。35%產率(ESI 377.2 $(M+H)^+$)。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

|0465|

步驟4：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

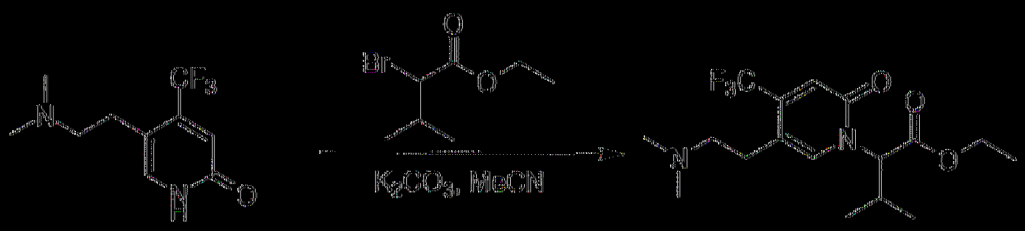


在室溫下用含LiOH單水合物(435 mg，10.36 mmol)之EtOH (10 mL)及H_2O (1 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(390 mg，1.0 mmol) 1小時。將混合物用1 N HCl水溶液酸化至pH 4~5。將混合物在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(1:2 MeOH:EtOAc)純化，得到呈油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(358 mg)。99%產率(ESI 349.1 $(M+H)^+$)。

|0466|

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸

步驟1：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯



向5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(2.4 g，10.2 mmol)於MeCN (40 mL)中之溶液添加2-溴-3-甲基丁酸乙酯(4.3 g，20.4 mmol)及K_2CO_3 (2.8 g，20.4 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌16 h。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.6 g)。69%產率(ESI 363.2(M+H)+)。

[0467]

步驟2：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸

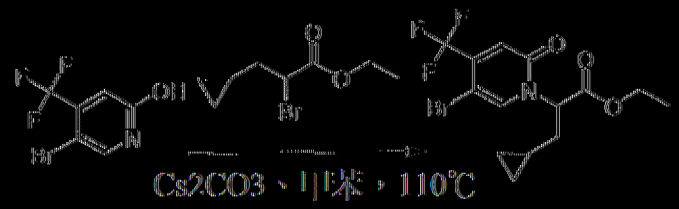
在室溫下用含LiOH H_2O (1.47 g，35 mmol)之EtOH (15 mL)及水(3 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.6 g，7.1 mmol) 2 h。將反應混合物用2 N HCl中和，在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基丁酸(1.8 g)。75%

產率(ESI 335.2(M+H)⁺)。

[0468]

製備3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸

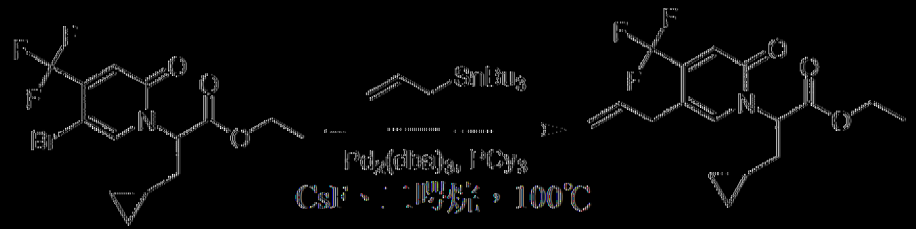
步驟1：2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯



將5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(2.5 g，10.33 mmol)、Cs_2CO_3 (6.7 g，20.66 mmol)及2-溴-3-環丙基丙酸乙酯(3.4 g，15.50 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物在110℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用EtOAc (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯(1.5 g)。38%產率(ESI 384.0 (M+H)⁺)。

[0469]

步驟2：2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯

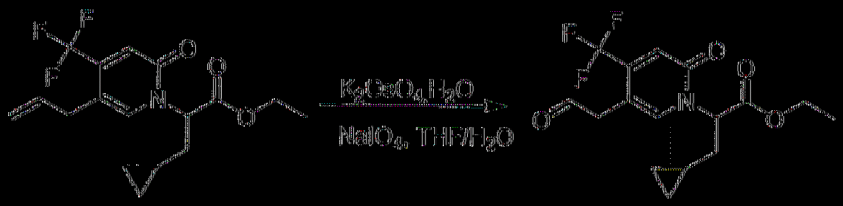


在氮氣氛圍下向2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯(2.3 g，6.02 mmol)及烯丙基三丁基錫烷(2.4 g，7.22 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液添加Pd_2dba_3 (348 mg，0.30 mmol)、PCy_3 (168

mg，0.60 mmol)、CsF (1.8 g，12.04 mmol)且在100℃下攪拌16 h。使混合物冷卻至室溫。將飽和NH_4Cl溶液(100 mL)及EtOAc (100 mL)添加至混合物中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取水層。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯(1.5 g)。72%產率(ESI 344.0 (M+H)+)。

|0470|

步驟3：3-環丙基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸乙酯

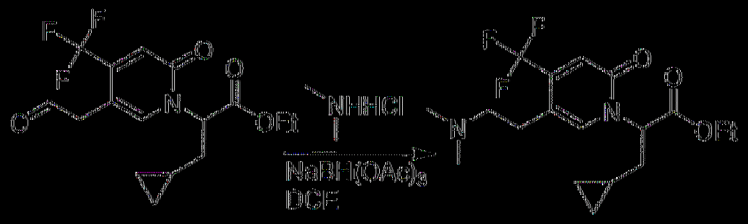


向2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯(1.5 g，4.37 mmol)於THF/H_2O (20 mL/20 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4·2H_2O$ (16.0 mg，0.043 mmol)於H_2O (3 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1小時。逐滴添加$NaIO_4$ (1.8 g，8.74 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液且將混合物在室溫下再攪拌小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用水(40 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之3-環丙基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸乙酯(1.5 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 346.1 (M+H)+)。

|0471|

步驟4：3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

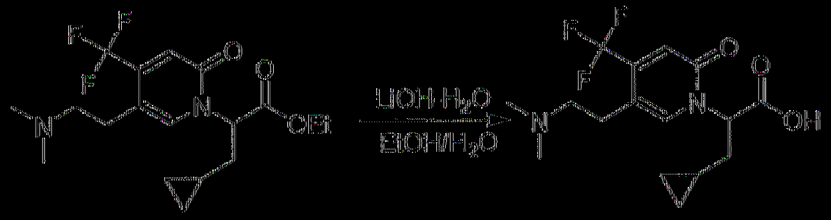
1(2*H*)-基)丙酸乙酯



在25℃下向3-環丙基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸乙酯(1.5 g，4.34 mmol)於DCE (20 mL)中之混合物中添加二甲胺鹽酸鹽(708 mg，8.68 mmol)且攪拌1小時。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (2.8 g，13.02 mmol)且在25℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸乙酯(400 mg)。25%產率(ESI 375.1 $[M+H]^+$)。

[0472]

步驟5：3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸

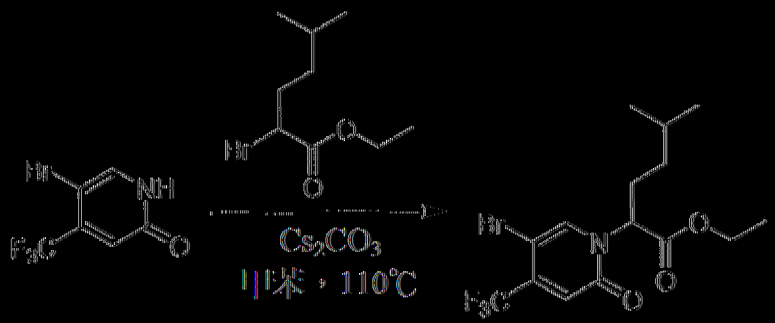


用含$LiOH \cdot H_2O$ (224 mg，5.35 mmol)之EtOH (5 mL)及水(2 mL)處理3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸乙酯(400 mg，1.07 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水/10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸(150 mg)。41%產率(ESI 347.0 $(M+H)^+$)。

[0473]

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸

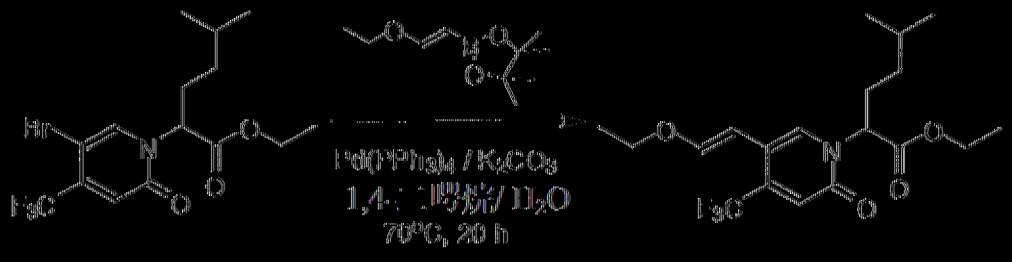
步驟1：2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯



將5-溴-2-羥基-4-(三氟甲基)吡啶(6.00 g，24.79 mmol)、2-溴-5-甲基己酸乙酯(8.82 g，37.19 mmol)及Cs_2CO_3 (24.24 g，74.38 mmol)於無水甲苯(120 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下加熱3 h。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(23:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(5.9 g)。59%產率。(ESI 400.0 $(M+H)^+$, ESI 422.0 $(M+Na)^+$)。

[0474]

步驟2：2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(E)-乙酯

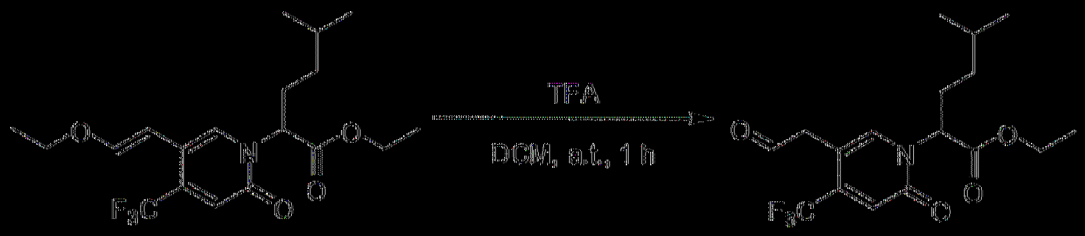


將2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯(5.56 g，13.97 mmol)、(E)-1-乙氧基乙烯-2-基)酸頻哪醇酯(4.15 g，20.95 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (2.42 g，2.10 mmol)及K_2CO_3 (5.79 g，

41.91 mmol)於無水1,4-二㗁烷(140 mL)與水(14 mL)之共溶劑中之混合物在氮氣氛圍下在70℃下加熱20 h。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(E)-乙酯(3.4 g)。63%產率。(ESI 390.1 (M+H)$^+$)。

[0475]

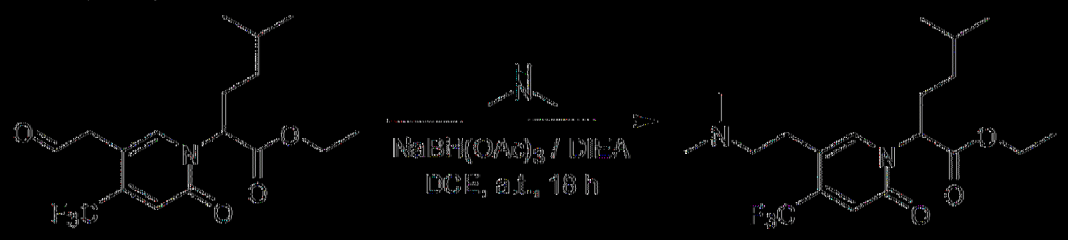
步驟3：5-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯



將三氟乙酸(32 mL，430.80 mmol)添加至2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸(E)-乙酯(5.2 g，13.35 mmol)於DCM (64 mL)中之攪拌溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌1 h。在真空中移除溶劑，得到呈棕色油狀之5-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)己酸乙酯(5.2 g，粗製物)。(ESI 362.1 (M+H)$^+$)。

[0476]

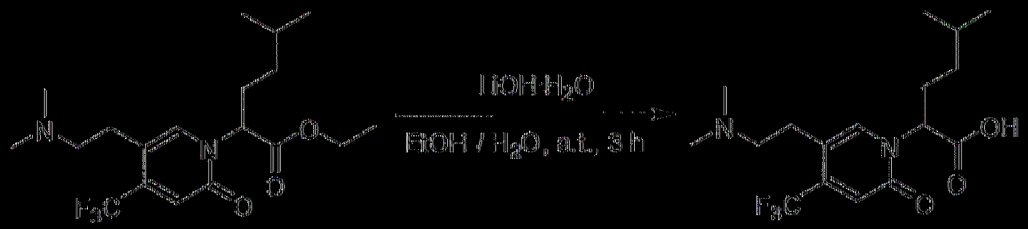
步驟4：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己酸乙酯



將5-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯(1.6 g，4.45 mmol)及二甲胺(60 mL，2 M於THF中，120 mmol)於1,2-二氯乙烷(43 mL)中之混合物在周圍溫度下攪拌1 h。一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(14.91 g，70.34 mmol)且在周圍溫度下攪拌18 h。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(3:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基乙酸乙酯(1.2 g)。72%產率。(ESI 391.1 (M+H)+)。

[0477]

步驟5：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基乙酸

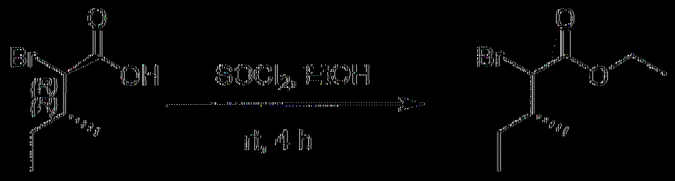


在室溫下用含LiOH單水合物(298 mg，7.11 mmol)之EtOH (10 mL)及H_2O (0.7 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基乙酸乙酯(925 mg，2.37 mmol) 3 h。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~80%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基乙酸(617 mg)。72%產率(ESI 363.1 (M+H)+)。

[0478]

製備(3R)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸

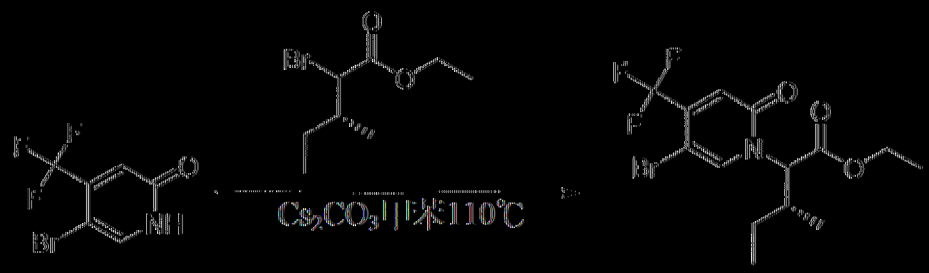
步驟1：(3R) 2 溴 3 甲基戊酸乙酯



在0℃下向(2R,3R) 2 溴 3 甲基戊酸(5 g，25.6 mmol)於EtOH (50 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (6.1 g，51.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4 h。在真空中移除溶劑，得到呈黃色油狀之(3R) 2 溴 3 甲基戊酸乙酯(5.3，粗製物)。(ESI 223 (M+H)⁺)。

|0479|

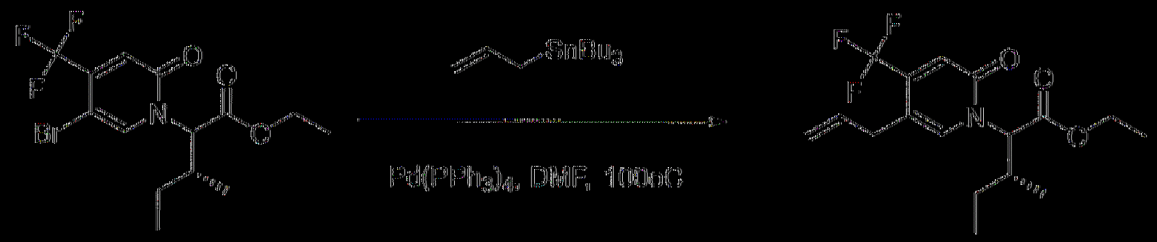
步驟2：(3R) 2 (5 溴 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯



向5 溴 4 (三氟甲基)吡啶 2(1H) 酮(3.50 g，14.52 mmol)及(3R) 2 溴 3 甲基戊酸乙酯(3.54 g，15.97 mmol)於甲苯(50 mL)中之經攪拌溶液添加Cs_2CO_3 (5.38 g，16.58 mmol)且在110℃下攪拌2小時。使反應物冷卻至室溫，過濾且用20 mL EtOAc洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(20:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3R) 2 (5 溴 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯(2.2 g)。40%產率(ESI 384.0(M+H)⁺)。

|0480|

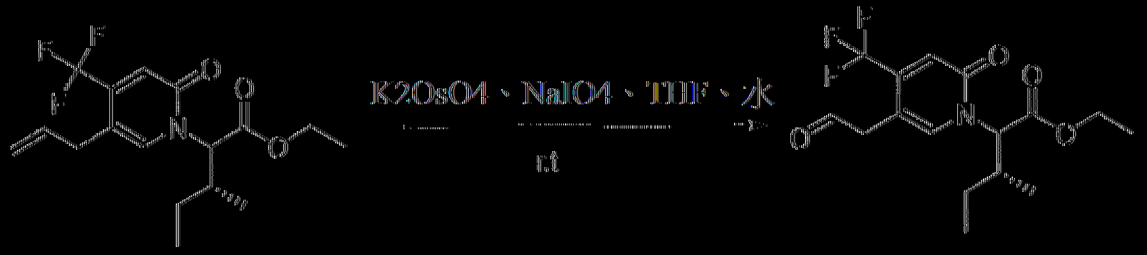
步驟3：(3R) 2 (5 烯丙基 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯



在N_2氛圍下向(3R) 2 (5 溴 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯(2.2 g，5.74 mmol)及烯丙基三丁基錫烷(2.28 g，6.89 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液添加$Pd(PPh_3)_4$ (0.67 g，0.58 mmol)且在100℃下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物用50 mL EtOAc稀釋，倒入20% KF水溶液(100 mL)中，在20℃下攪拌1小時且隨後過濾且用100 mL EtOAc洗滌。用EA (100 mL × 3)萃取濾液。將合併有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(20:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3R) 2 (5 烯丙基 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯(1.51 g)。76%產率(ESI 346(M+H)+)。

[0481]

步驟4：(3R) 3 甲基 2 (2 側氧基 5 (2 側氧基乙基) 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊酸乙酯

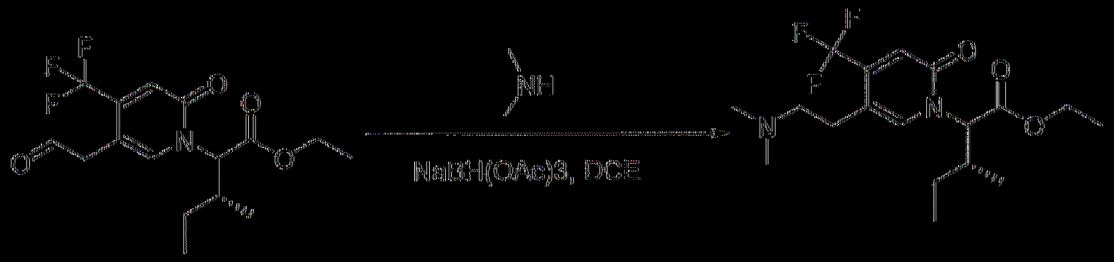


在0℃下向(3R) 2 (5 烯丙基 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯(1.51 g，4.36 mmol)於THF (15 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物中添加$K_2OsO_4·2H_2O$ (130 mg，0.345 mmol)且在0℃下攪拌5 min。隨後，逐滴添加$NaIO_4$ (2.80 g，13.08 mmol)於H_2O (5 mL)中之溶

液且在0℃下攪拌2小時且隨後在25℃下攪拌2小時。用飽和$Na_2S_2O_3$溶液(50 mL)淬滅混合物且用EA (60 mL × 3)萃取混合物。將合併有機物用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物(3R) 3 甲基 2 (2 側氧基 5 (2 側氧基乙基) 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊酸乙酯(1.5 g，粗製物)。(ESI 348(M+H)$^+$)。

|(0482)|

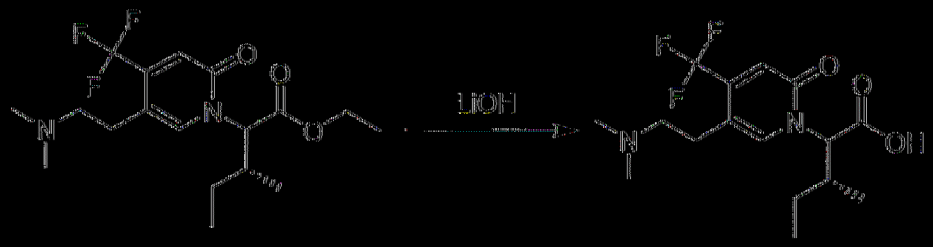
步驟5：(3R) 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯



在25℃下向(3R) 3 甲基 2 (2 側氧基 5 (2 側氧基乙基) 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊酸乙酯(1 g，2.87 mmol)於DCE (10 mL)中之混合物中添加二甲胺鹽酸鹽(700 mg，8.62 mmol)且在25℃下攪拌10 min。隨後，添加$NaBH(OAc)_3$ (1.22 g，5.74 mmol)且在25℃下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3R) 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸乙酯(550 mg)。51%產率(ESI 377 (M+H)$^+$)。

|(0483)|

步驟6：(3R) 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸

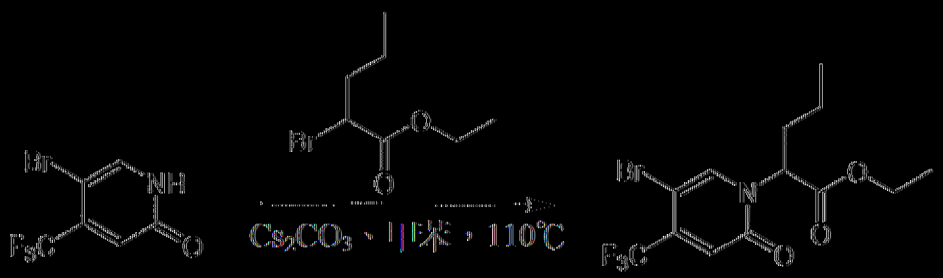


在室溫下用含LiOH·H_2O (240 mg，5.84 mmol)之MeOH (5 mL)及水(1 mL)處理(3R)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸乙酯(550 mg，1.46 mmol)-1小時。移除MeOH且將水性材料用1 N HCl酸化至pH 4。藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈黃色油狀之(3R)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-3-甲基戊酸(400 mg)。78.5%產率(ESI 349 $(M+H)^+$)。

|(0484)|

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸

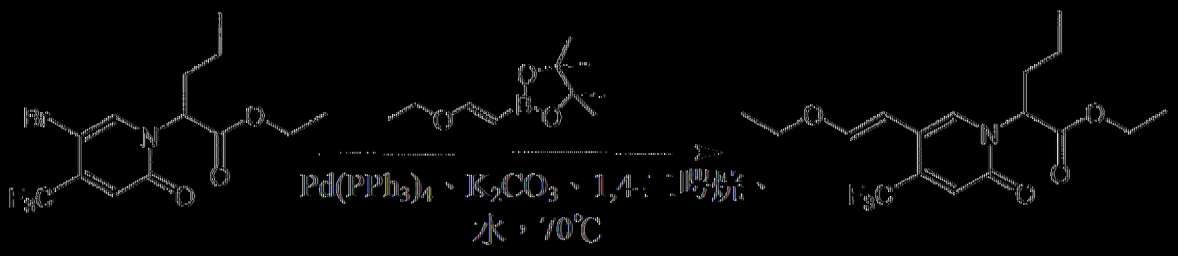
步驟1：2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯



向5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(2 g，8.29 mmol)及2-溴-4-甲基戊酸甲酯(2.24 g，10.78 mmol)於甲苯(40 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3 (5.38 g，16.58 mmol)且在110℃下攪拌2小時。將反應混合物用50 mL EtOAc稀釋，過濾且用20 mL EtOAc洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(20:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(2.3 g)。65%產率(ESI 372.0$(M+H)^+$)。

|0485|

步驟2：(*E*) 2 (5 (2 乙氧基乙烯基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊酸乙酯



將2 (5 溴 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊酸乙酯(2.2 g，5.96 mmol)、(*E*) 2 (2 乙氧基乙烯基) 4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊烷(1.35 g，6.85 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (206 mg，0.17 mmol)及K_2CO_3 (1.64 g，11.92 mmol)於1,4 二噁烷(30 mL)及水(3 mL)中之混合物在N_2下在70℃下攪拌20 h。將反應混合物傾入100 mL水中，用EA (50 mL × 3)萃取。將合併有機相用鹽水(150 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之(*E*) 2 (5 (2 乙氧基乙烯基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊酸乙酯(1 g)。46%產率(ESI 362.1 $(M+H)^+$)。

|0486|

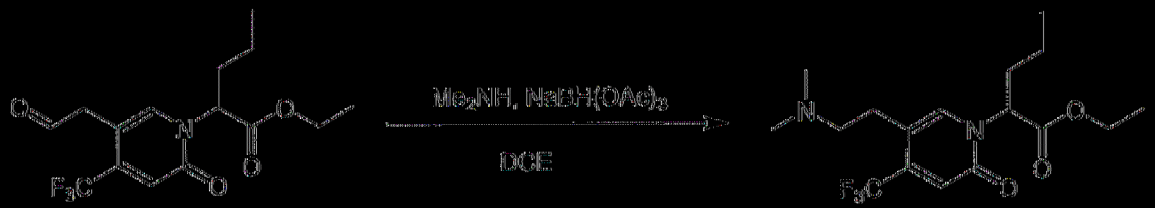
步驟3：2 (2 側氧基 5 (2 側氧基乙基) 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊酸乙酯

向(*E*) 2 (5 (2 乙氧基乙烯基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊酸酯(920 mg，2.55 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物中添加TFA (10

mL)。將混合物在室溫下攪拌4小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之粗產物2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(800 mg)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。94%產率(ESI 334.1 [M+H]⁺)。

[0487]

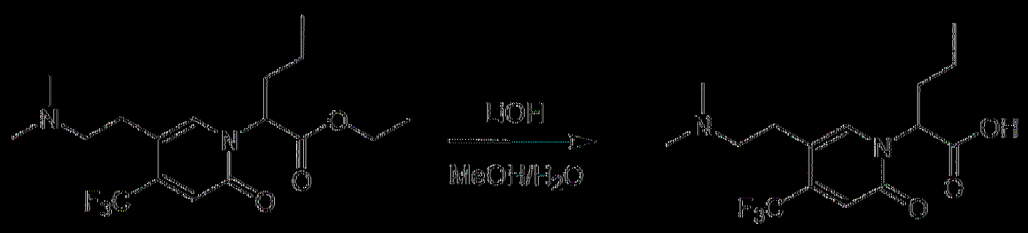
步驟4：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯



在25℃下向2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(750 mg，2.25 mmol)於DCE (10 mL)中之混合物中添加二甲胺(2 M於THF中，1.7 mL，3.4 mmol)且在25℃下攪拌10 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (950 mg，4.5 mmol)且在25℃下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(630 mg)。77%產率(ESI 363.1 (M+H)⁺)。

[0488]

步驟5：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸



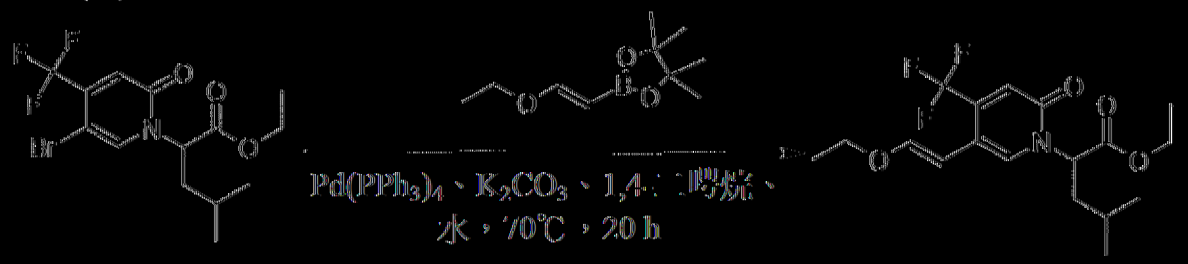
在20℃下用含$LiOH \cdot H_2O$ (142 mg，3.48 mmol)之MeOH (6 mL)及水

(3 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(630 g，1.74 mmol) 1小時。移除MeOH且將剩餘水溶液用1 N HCl酸化至pH ~ 4。藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸(430 mg)。73%產率(ESI 335.1 $(M+H)^+$)。

|(0489)|

製備2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

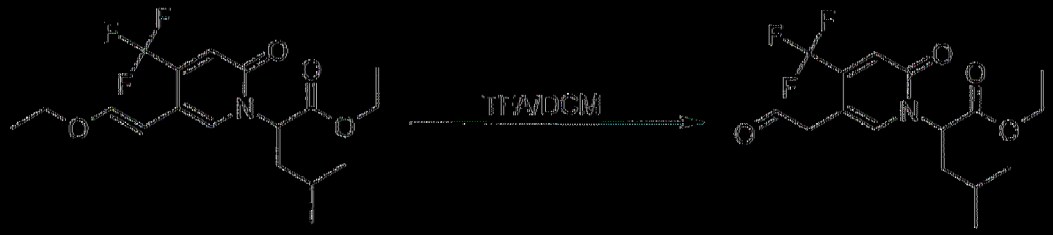
步驟1：2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(E)-乙酯



向2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(12 g，31 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)及水(15 mL)中之溶液添加(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(9.3 g，45.5 mmol)、K_2CO_3 (12.8 g，93 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (1.8 g，1.55 mmol)。將反應混合物在70℃下攪拌20 h。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (300 mL)稀釋且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(E)-乙酯(9 g)。76%產率(ESI 376.1$(M+H)^+$)。

[0490]

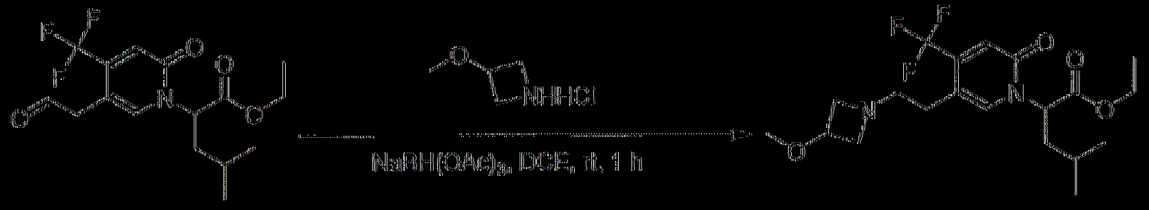
步驟2：4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



將2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(E)-乙酯(9 g，24 mmol)於TFA (25 mL)及DCM (25 mL)中之混合物在室溫下攪拌16 h。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之粗製4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(9 g)。100%產率(粗製物) (ESI 348.1(M+H)+)。

[0491]

步驟3：2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

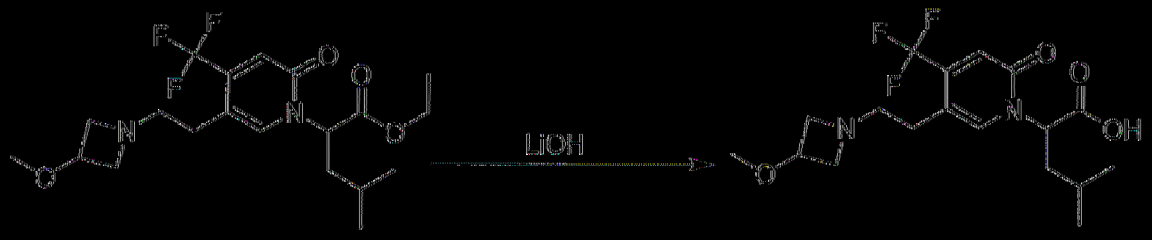


向4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(10 g粗製物，24 mmol)於DCE (100 mL)中之溶液添加3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(5.9 g，48 mmol)且在室溫下攪拌20 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (10.1 g，48 mmol)且在室溫下攪拌1 h。將反應物用MeOH (30 mL)淬滅且過濾。在真空中濃縮濾液且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟

甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(8 g)。79%產率(ESI 419.2(M+H)⁺)。

|0492|

步驟4：2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

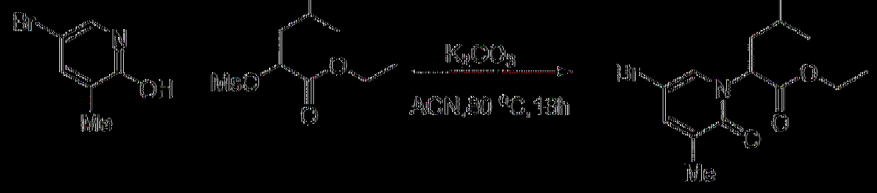


在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (2.4 g，57 mmol)之EtOH (60 mL)及水(12 mL)處理2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(8 g，19 mmol) 2 h。藉由2 N HCl中和反應混合物且在真空中將其濃縮。藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(6 g)。80%產率(ESI 391.1(M+H)⁺)。

|0493|

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-溴-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯

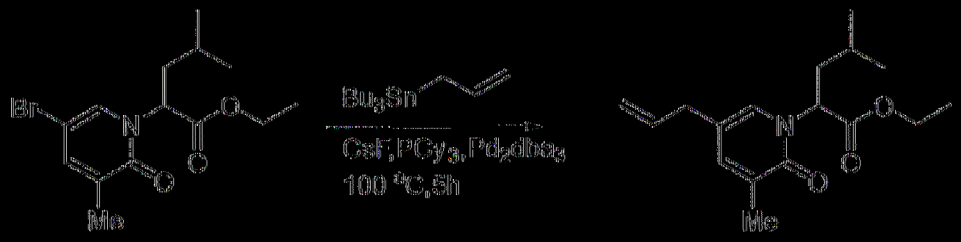


將5-((二甲胺基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(500 mg，3.28 mmol)、K_2CO_3 (1.36 g，9.86 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(1.17 g，4.93

mmol)於CH_3CN (20 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(300 mg)。31%產率(ESI 330 $(M+H)^+$)。

|0494|

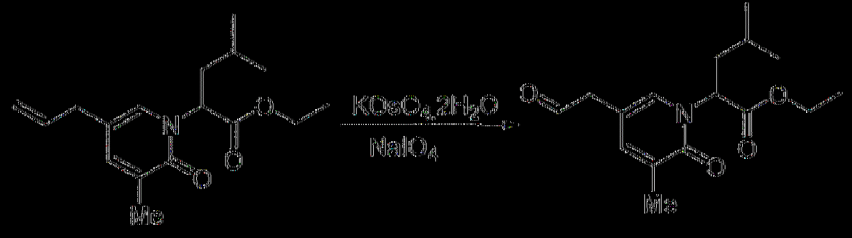
步驟2：2-(5-烯丙基-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



在N_2氛圍下向2-(5-溴-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.5 g，7.57 mmol)及烯丙基三丁基錫烷(2.5 g，7.57 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液添加$Pd_2(dba)_3$ (0.3 g，0.38 mmol)及CsF (2.3 g，15.1 mmol)以及PCy_3 (212.0 mg，0.76 mmol)且在100℃下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫，過濾且用EtOAc洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(20:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-烯丙基-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.61 g)。73%產率(ESI 292 $(M+H)^+$)。

|0495|

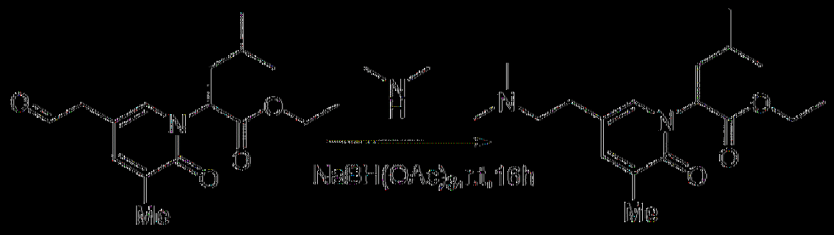
步驟3：4-甲基-2-(3-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯



向2-(5-烯丙基-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.61 g，5.53 mmol)於THF/H_2O (24 mL/12 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (21 mg，0.058 mmol)於H_2O (4 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1 h。添加$NaIO_4$ (2.37 g，11.1 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用100 mL水稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物4-甲基-2-(3-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(1.6 g，粗製物)，其直接用於下一反應中。(ESI 294.1 (M+H)$^+$)。

[0496]

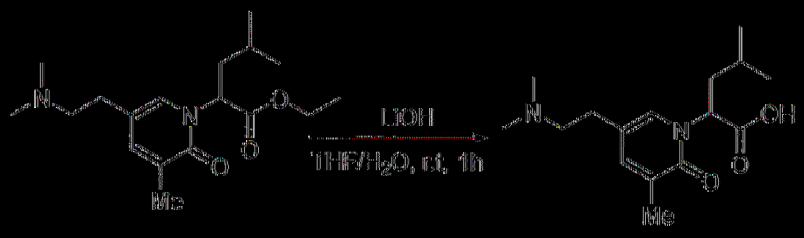
步驟4：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將4-甲基-2-(3-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸乙酯(2 g，16.2 mmol)、二甲胺(2 M於THF中) (41 mL)於DCE (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。隨後，添加$NaBH(OAc)_3$ (5.2 g，24.39 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1 g)。46%產率(ESI 323.2 (M+H)$^+$)。

[0497]

步驟5：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (395 mg，9.4 mmol)之THF (8 mL)及水(3 mL)處理2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(606 mg，1.88 mmol) 2小時。將反應物用1 N HCl酸化至pH ~3~4。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(480 mg)。87%產率(ESI 295(M+H)$^+$)。

|(0498)|

製備2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：5-溴-3-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶

在N_2下在0℃下向5-溴-2-甲氧基菸鹼醛(10.0 g，46.3 mmol)於乾DCM (100 mL)中之混合物中添加DAST (29.8 g，185.2 mmol)且在0℃下攪拌2天。用100 mL飽和NaHCO3溶液淬滅反應物。用DCM (100 mL × 3)萃取水層。將合併有機層用$NaHCO_3$ (飽和，100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之5-溴-3-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶(11.0 g)。100%產率(ESI 238.1(M+H)$^+$)。

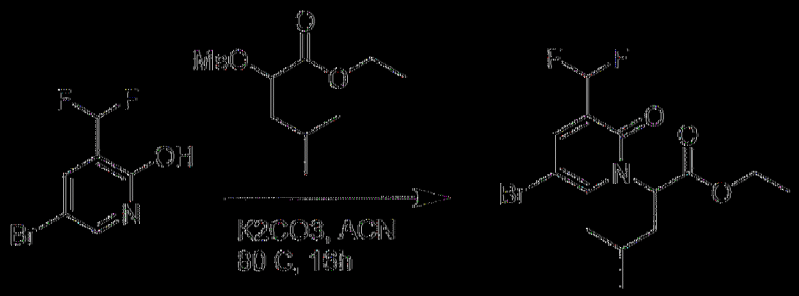
|(0499)|

步驟2：5 溴 3 (二氟甲基)吡啶 2 醇

將5 溴 3 (二氟甲基) 2 甲氧基吡啶(11.0 g，46.2 mmol)於HBr (33%於乙酸中，100 mL)中之混合物在室溫下攪拌5小時且隨後在40℃下攪拌75 min。將混合物濃縮且傾入100 mL飽和$NaHCO_3$溶液中且用DCM萃取。使合併有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之5 溴 3 (二氟甲基)吡啶 2 醇(8.5 g)，其不經進一步純化即使用。產率73.2% (ESI 226.0$(M+H)^+$)。

|(0500)|

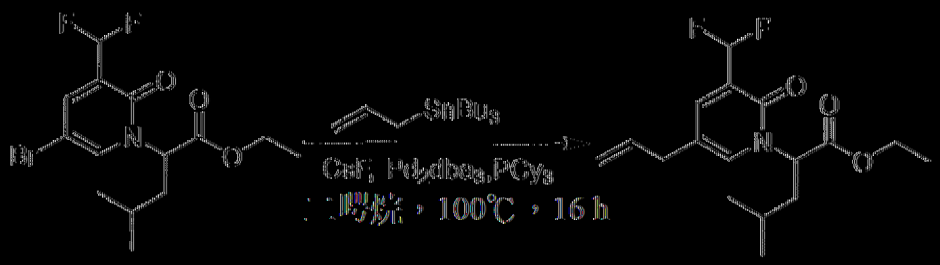
步驟3：乙基2 (5 溴 3 (二氟甲基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4



將5 溴 3 (二氟甲基)吡啶 2 醇(7.0 g，31.2 mmol)、4 甲基 2 ((甲基磺醯基)氧基)戊酸乙酯(14.0 g，37.4 mmol)及K_2CO_3 (14.0 g，62.5 mmol)於ACN (100 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。將混合物過濾且用ACN (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之乙基2 (5 溴 3 (二氟甲基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 (10.0 g)。80.3%產率(ESI 366.0$(M+H)^+$)。

|(0501)|

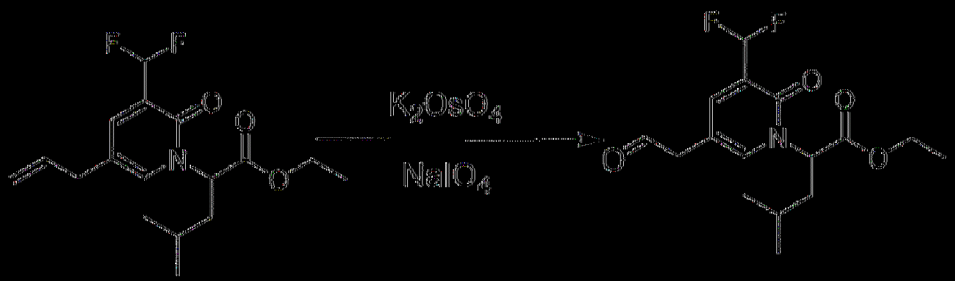
步驟4：2-(5-烯丙基-3-(二氟甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將乙基2-(5-溴-3-(二氟甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-(6.0 g，16.2 mmol)、烯丙基三丁基錫烷(7.0 g，19.2 mmol)、CsF (5.0 g，32.4 mmol)、$Pd(dba)_3$ (720 mg，1.62 mmol)及PCy_3 (450 mg，0.135 mmol)於二㗁烷(100 mL)中之混合物在100℃下攪拌隔夜。將混合物傾入水(200 mL)中，用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之乙基2-(5-烯丙基-3-(二氟甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-(3.0 g)。71.6%產率(ESI 328.1(M+H)+)。

|(0502)|

步驟5：2-(3-(二氟甲基)-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

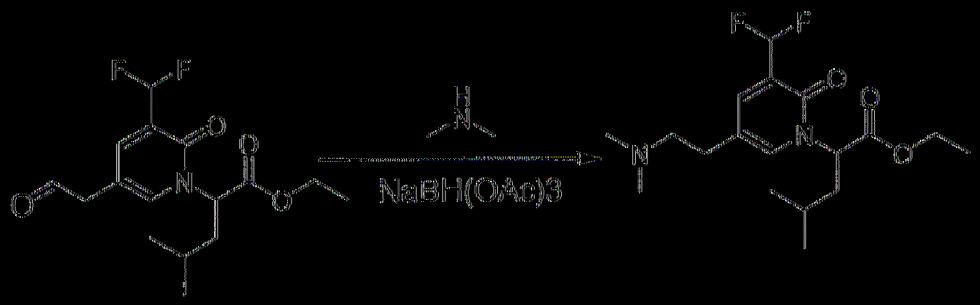


向乙基2-(5-烯丙基-3-(二氟甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-(3.0 g，9.1 mmol)於THF/H_2O (2/1，100 mL)中之混合物中添加K_2OsO_4 (33.7 mg，0.09 mmol)且在室溫下攪拌1小時。添加$NaIO_4$ (3.9, 18.3 mmol)且將

混合物攪拌2小時。將混合物倒入水(200 mL)中且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。對合併有機層進行鹽水(200 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之2-(3-(二氟甲基)-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.0 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。(ESI 330.1(M+H)+)。

|0503|

步驟6：2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(3-(二氟甲基)-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.0 g，9.1 mmol)、二甲胺(2 M於THF中，14 mL，28 mmol)於DCE (50 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (3.8 g，18.2 mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.0 g)。33.6%產率(ESI 359.2 $(M+H)^+$)。

|0504|

步驟7：2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (40 mg，1.01 mmol)之THF (20 mL)及水(10 mL)處理2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯混合物(2.0 g，5.5 mmol) 2小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1.2 g)。85.6%產率(ESI 331.1(M+H)$^+$)。

[0505]

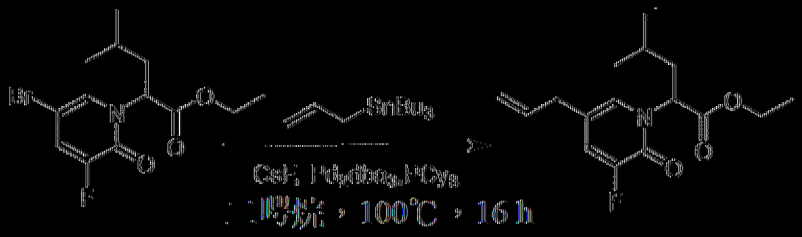
製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯

將5-溴-3-氟吡啶-2-醇(5.0 g，15.6 mmol)、K_2CO_3 (7.36 g，53.3 mmol)及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯(9.9 g，23.4 mmol)於CH_3CN (180 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(6.5 g)。81%產率(ESI 334.0(M+H)$^+$)。

[0506]

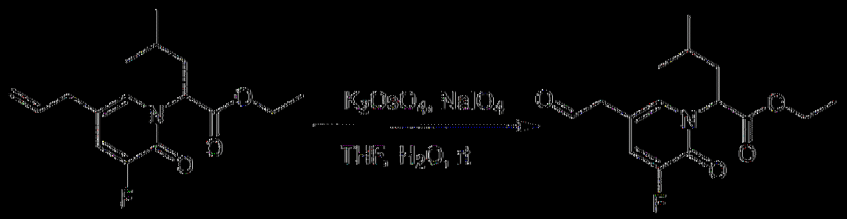
步驟2：2 (5 烯丙基 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸乙酯



將2 (5 溴 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸乙酯(5.0 g，7.6 mmol)、烯丙基三丁基錫烷(6.0 g，9.1 mmol)、Pd_2dba_3 (240.0 mg，0.76 mmol)、PCy_3 (450 mg，0.76 mmo)、CsF (4.6 g，15.1 mmol)於無水二噁烷(100 mL)中之混合物在N_2下在100℃下攪拌16 h。使混合物冷卻至室溫且用飽和NH_4Cl溶液(100 mL)及EtOAc (100 mL)稀釋。分離混合物且用EtOAc (100 mL × 2)萃取水層。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2 (5 烯丙基 3 氟 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸乙酯(3.0 g)。69%產率(ESI 296.2 $(M+H)^+$)。

|(0507)|

步驟3：2 (3 氟 2 側氧基 5 (2 側氧基乙基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸乙酯



向2 (5 烯丙基 3 氟 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸乙酯(5.5 g，18.6 mmol)於THF/H_2O (60 mL/20 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (60.0 mg，0.16 mmol)於H_2O (4 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1 h。添加$NaIO_4$ (7.8 g，37.2 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用100 mL水稀釋且用EtOAc (120

mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之粗產物2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.0 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 298.1 $(M+H)^+$)。

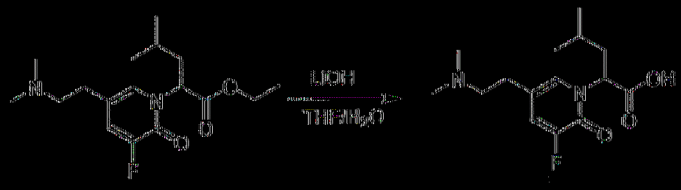
[0508]

步驟4：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

在25℃下向2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.2 g，4.0 mmol)於DCE (50 mL)中之混合物中添加二甲胺(2.0 M於THF中，8.0 mL，16.0 mmol)且在25℃下攪拌30 min。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (1.7 g，8.0 mmol)且在25℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(800 mg)。60%產率(ESI 327.1 $(M+H)^+$)。

[0509]

步驟5：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸



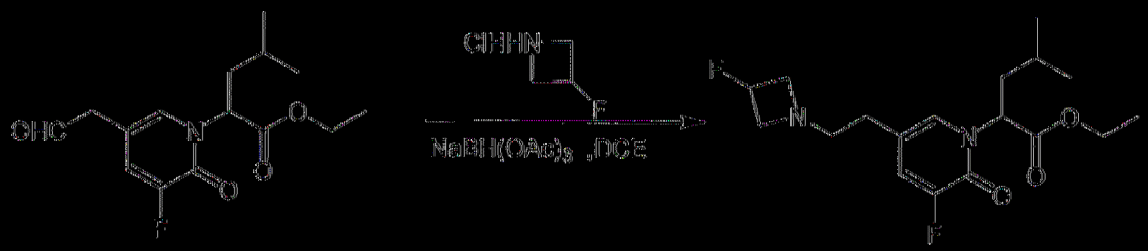
在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (310.0 mg，7.35 mmol)之THF (4 mL)及水(1 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基

戊酸乙酯(800 mg，2.45 mmol) 2小時。移除THF且將水溶液用1 N HCl酸化至pH 5~6。藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(((1-甲基環丙基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(700 mg)。88%產率(ESI 299.2 $(M+H)^+$)。

|0510|

製備2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

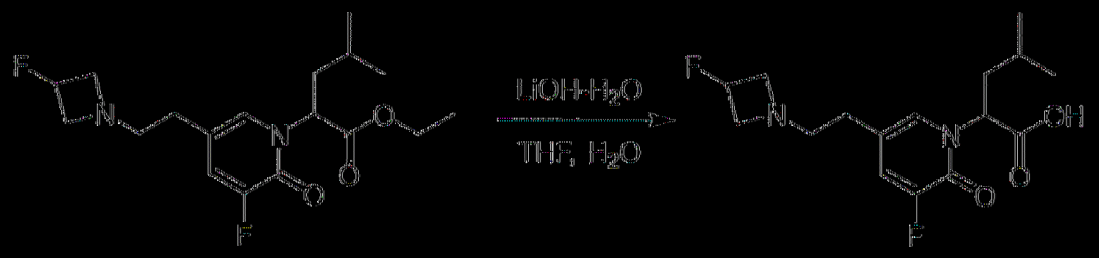
步驟1：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



在25℃下向2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5 g，15 mmol)於DCE (70 mL)中之混合物中添加3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.8 g，22.5 mmol)且在25℃下攪拌10 min。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (6.4 g，30 mmol)且在25℃下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.8 g)。產率：63% (ESI 357.2 $(M+H)^+$)。

|0511|

步驟2：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

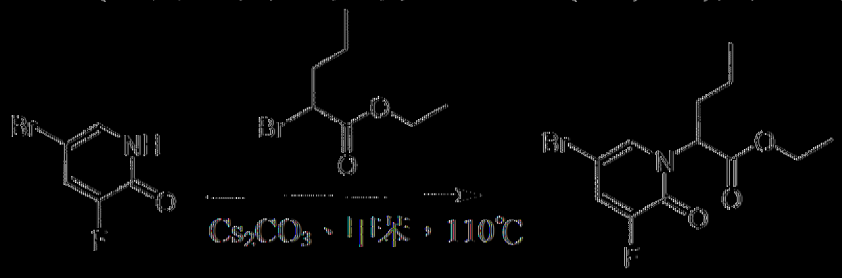


在室溫下用含LiOH單水合物(50 mg，1.2 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (0.5 mL)處理2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸甲酯乙酯(86 mg，0.24 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(55 mg)。70%產率(ESI 329.1 $(M+H)^+$)。

|(0512)|

製備2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸

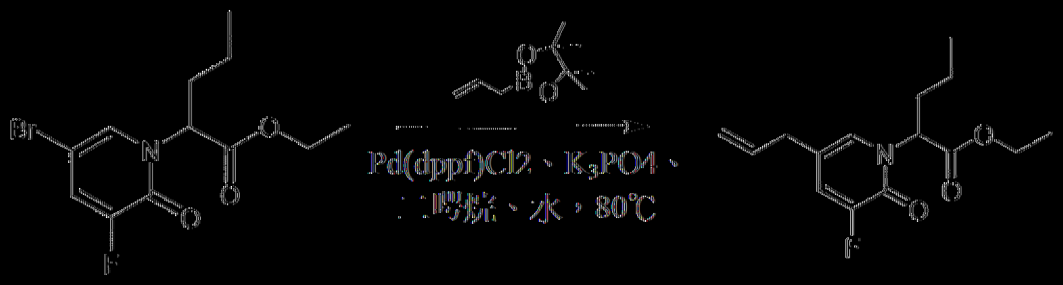
步驟1：2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



將5-溴-3-氟吡啶-2(1H)-酮(2.1 g，11.0 mmol)、2-溴戊酸乙酯(3.43 g，16.5 mmol)及Cs_2CO_3 (7.17 g，22.0 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物在110℃下攪拌隔夜。將反應混合物過濾，用EtOAc洗滌，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色油狀之2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(2.9 g)。82%產率(ESI 320.02$(M+H)^+$)。

[0513]

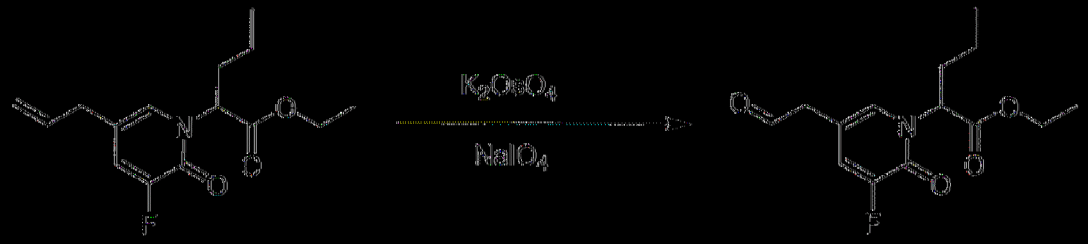
步驟2：2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



將2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(2.9 g，13.2 mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.66 g，15.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (482.5 mg，0.66 mmol)及K_3PO_4 (5.60 g，26.4 mmol)於1,4-二㗁烷(30 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時。將反應混合物用50 mL水稀釋，用EA (60 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮且藉由矽膠管柱(1:2石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色油狀之2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.9 g)。75%產率(ESI 282.24(M+H)+)。

[0514]

步驟3：2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

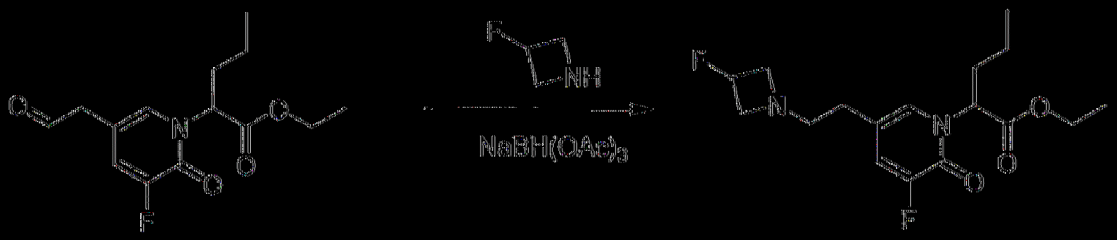


向2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯乙酯(1.9 g，6.7 mmol)於THF (20 mL)及H_2O (30 mL)中之混合物中添加K_2OsO_4 (25.8 mg，0.07 mmol)且在室溫下攪拌1小時。添加$NaIO_4$ (3.9, 13.4 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物傾入水(100 mL)中且用EtOAc (50

mL × 3)萃取。對合併有機層進行鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.7 g，粗製物)，其直接用於下一反應中。(ESI 284.12(M+H)+)。

|0515|

步驟4：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



將2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(1.7 g，6 mmol)、AcOH (0.44 g，7.2 mmol)及3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.0 g，9.0 mmol)於MeOH (30 mL)中之混合物在室溫下攪拌30 min。添加$NaBH(OAc)_3$ (2.54 g，12 mmol)且在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(700 mg)。40%產率(ESI 343.18(M+H)+)。

|0516|

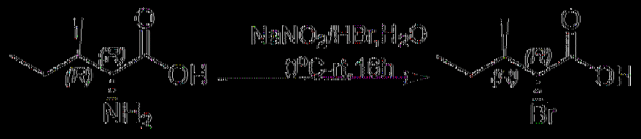
步驟5：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (344 mg，8.2 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(700 mg，2.05 mmol) 2小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，20%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)戊酸(500 mg)。78%產率(ESI 315.14 (M+H)+)。

|0517|

製備(3*R*)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸

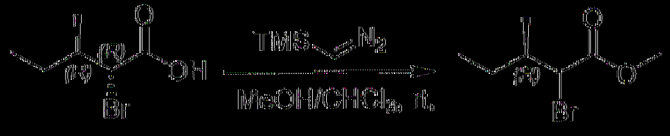
步驟1：(2*R*, 3*R*)-2-溴-3-甲基戊酸



向D-異白胺酸(10.0 g，76.23 mmol)於H_2O (50 mL)中之溶液添加40% HBr水溶液(100 mL)。使反應混合物冷卻至0℃。逐滴添加亞硝酸鈉(7.9 g，114.35 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液。隨後，將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之(2*R*, 3*R*)-2-溴-3-甲基戊酸(14.0 g)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。95%產率(ESI 195.1 (M+H)+)。

|0518|

步驟2：(3*R*)-2-溴-3-甲基戊酸甲酯



使(2*R*, 3*R*) 2 溴 3 甲基戊酸(12.6 g，64.60 mmol)於MeOH/$CHCl_3$ (30 mL/90 mL)中之混合物冷卻至0℃。逐滴添加(重氮甲基)三甲基矽烷(2.0 M於己烷中；64.6 mL，129.20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物，得到呈黃色油狀之(3*R*) 2 溴 3 甲基戊酸甲酯(12.0 g)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。89%產率(ESI 209.1 $(M+H)^+$)。

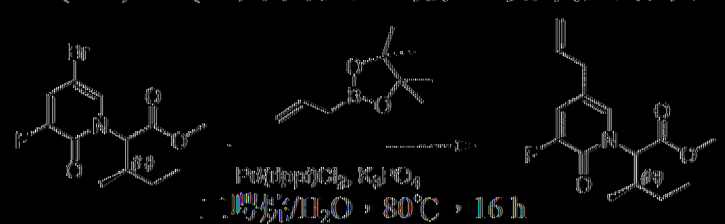
|(0519)|

步驟3：(3*R*) 2 (5 溴 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 3 甲基戊酸甲酯

將5 溴 3 氟吡啶 2(1*H*) 酮(3.1 g，16.15 mmol)、Cs_2CO_3 (10.5 g，32.3 mmol)及(3*R*) 2 溴 3 甲基戊酸甲酯(5.06 g，24.23 mmol)於二㗁烷(100 mL)中之混合物在110℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用EtOAc (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(10:1 石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3R) 2 (5 溴 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 3 甲基戊酸甲酯(2.2 g)。43%產率(ESI 322.0 $(M+H)^+$)。

|(0520)|

步驟4：(3*R*) 2 (5 烯內基 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 3 甲基戊酸甲酯

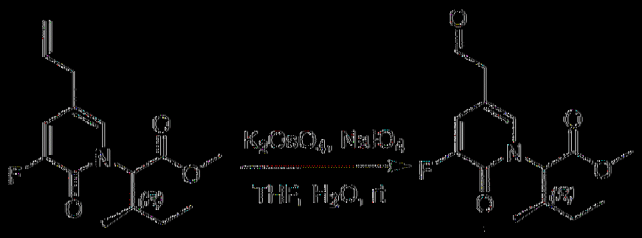


將(3*R*) 2 (5 溴 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 3 甲基戊酸甲酯(2.2

g，6.87 mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(3.5 g，20.61 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (251 mg，0.34 mmol)及K_3PO_4 (2.9 g，13.74 mmol，2.0 *eq*)於二㗁烷(100 mL)及H_2O(10 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在80℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*R*)-2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.2 g)。55%產率(ESI 282.1 $(M+H)^+$)。

[0521]

步驟5：(3*R*)-2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯



向(3*R*)-2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.2 g，4.27 mmol)於THF/H_2O (20 mL/20 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (15.7 mg，0.043 mmol)於H_2O (3 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1小時。隨後，逐滴添加$NaIO_4$ (1.8 g，8.54 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液且將混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋、用EtOAc (50 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之(3*R*)-2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.3 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 284.1 $(M+H)^+$)。

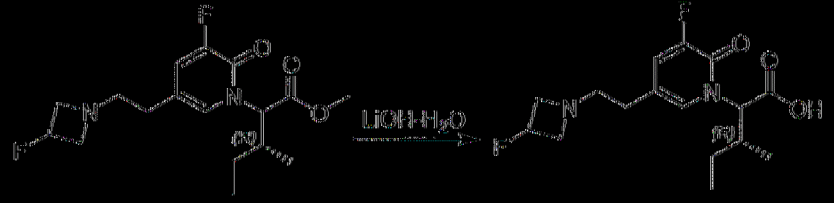
[0522]

步驟6：(3*R*)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯

在25℃下向(3*R*)-2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯(1.3 g，4.59 mmol)於DCE (20 mL)中之混合物中添加3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(768 mg，6.89 mmol)且在25℃下攪拌1小時。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (2.9 g，13.77 mmol)且在25℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(20:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之(3*R*)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯(800 mg)。51%產率(ESI 343.1 $[M+H]^+$)。

|(0523)|

步驟7：(3*R*)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸



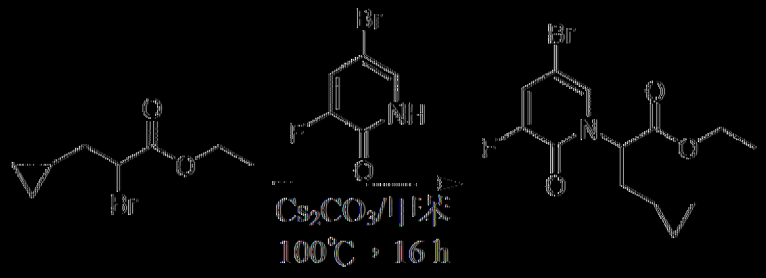
用含$LiOH \cdot H_2O$ (491 mg，11.7 mmol)之EtOH (5 mL)及水(2 mL)處理(3*R*)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸甲酯(800 mg，2.34 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6，濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之(3*R*)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-

1(2*H*)-基)-3-甲基戊酸(600 mg)。78%產率(ESI 329.2 (M+H)⁺)。

|(0524)|

製備3-環丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙酸

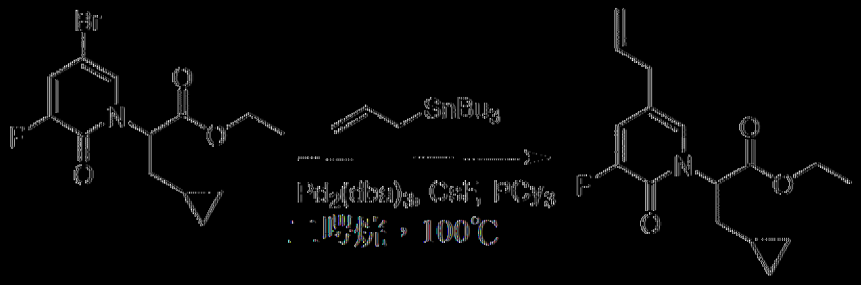
步驟1：2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯



將5-溴-3-氟吡啶-2(1*H*)-酮(2.0 g，10.4 mmol)、Cs_2CO_3 (6.5 g，20.8 mmol)及2-溴-3-環丙基丙酸乙酯(2.7 g，12.4 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物在110℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用EtOAc (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯(2.0 g)。58%產率(ESI 333 (M+H)⁺)。

|(0525)|

步驟2：2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯

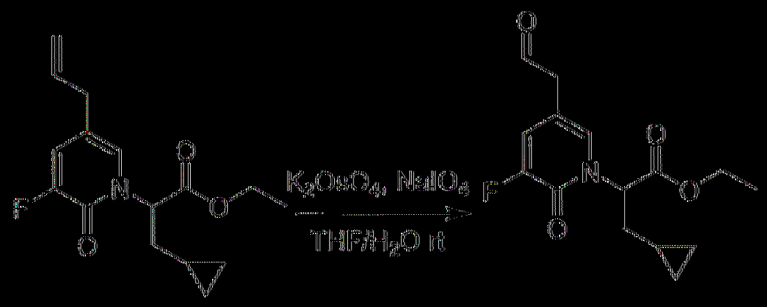


將2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙酸乙酯(1.5 g，4.5 mmol)、烯丙基三丁基錫烷(1.5 g，5.4 mmol)、CsF (1.4 g，9 mmol)、$Pd(dba)_3$ (126 mg，0.45 mmol)及PCy_3 (206 mg，0.225 mmol)於

二噁烷(100 mL)中之混合物在100℃下攪拌隔夜。將混合物傾入水(200 mL)中且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2 (5 烯丙基 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 3 環丙基丙酸乙酯(1.0 g)。83%產率(ESI 294(M+H)+)。

|(0526)|

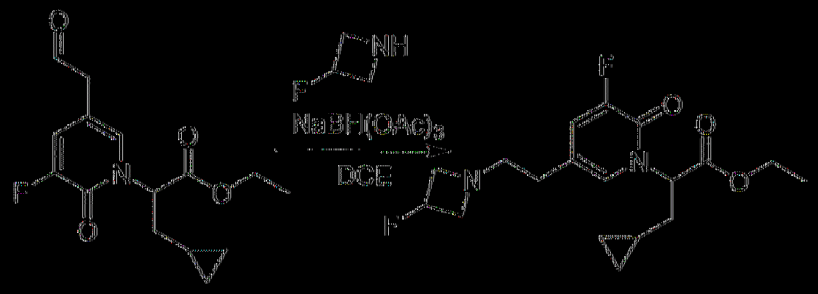
步驟3：3 環丙基 2 (3 氟 2 側氧基 5 (2 側氧基乙基)吡啶 1(2*H*) 基)丙酸乙酯



向2 (5 烯丙基 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 3 環丙基丙酸乙酯(800 mg，2.7 mmol)於THF/H_2O (60 mL/20 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (10 mg，0.027 mmol)於H_2O (4 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1 h。隨後，添加$NaIO_4$ (1.1 g，5.4 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用100 mL水稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之3 環丙基 2 (3 氟 2 側氧基 5 (2 側氧基乙基)吡啶 1(2*H*) 基)丙酸乙酯(820 mg，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 296 $(M+H)^+$)。

|(0527)|

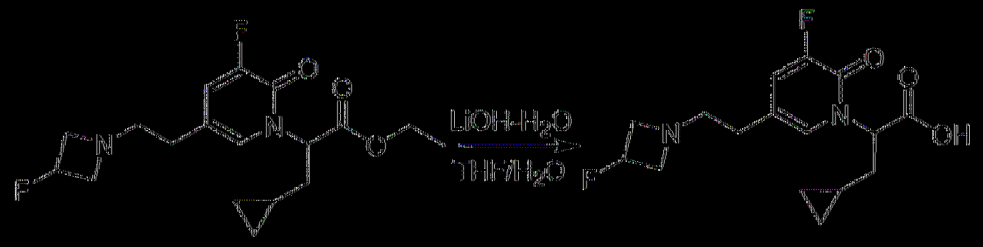
步驟4：3 環丙基 2 (3 氟 5 (2 (3 氟氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基)丙酸乙酯



將3-環內基-2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)內酸乙酯(500 mg，1.7 mmol)及3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(188 mg，1.7 mmol)於DCE (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加$NaBH(OAc)_3$ (530 g，1.5 mmol)且在室溫下攪拌2 h。將混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-環內基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)內酸乙酯(300 mg)。31%產率(ESI 355 $(M+H)^+$)。

|0528|

步驟5：3-環內基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)內酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (178 mg，4.20 mmol)之THF (10 mL)及水(5 mL)處理3-環內基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)內酸乙酯(300 mg，0.84 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5且濃縮。藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈白色固體狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟

氫雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(200 mg)。86%產率(ESI 327 (M+H)$^+$)。

|(0529)|

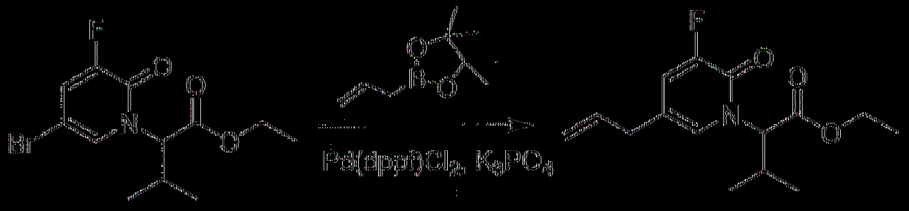
製備2-(3-氟-5-(2-(3-氟氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸

步驟1：2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯

將5-溴-3-氟吡啶-2(1*H*)-酮(5.0 g，26.2 mmol，1.0 *eq*)、K_2CO_3 (7.2 g，52.4 mmol，2.0 *eq*)及2-溴-3-甲基丁酸乙酯(6.5 g，31.4 mmol，1.2 *eq*)於ACN (100 mL)中之混合物在80℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用EtOAc (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(3.0 g)。36%產率(ESI 320.1 (M+H)$^+$)。

|(0530)|

步驟2：2-(5-烯內基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯



將2-(5-溴-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(3.0 g，9.4 mmol，1 *eq*)、2-烯內基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.9 g，11.3 mmol，1.2*eq*)、$Pd(dppf)Cl_2$ (343.6 mg，0.47 mmol，0.05 *eq*)及

K_3PO_4 (4.0 g，18.8 mmol，2.0 *eq*)於二㗁烷(100 mL)及H_2O (10 mL)中之混合物在100℃下攪拌隔夜。添加水(200 mL)且用EtOAc (100 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.4 g)。92%產率(ESI 282.0 (M+H)+)。

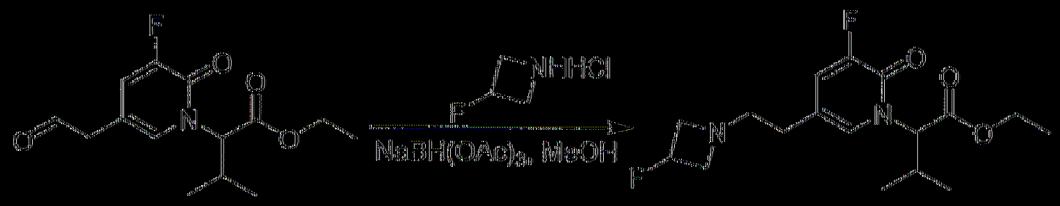
|0531|

步驟3：2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯

向2-(5-烯丙基-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(2.4 g，8.6 mmol，1.0 *eq*)於THF (100 mL)及H_2O (30 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4·2H_2O$ (32 mg，0.086 mmol，0.01 *eq*)於H_2O (4 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時。隨後，添加$NaIO_4$ (3.7 g，17.2 mmol，2.0 *eq*)於H_2O (20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。添加水(100 mL)且用EtOAc (100 mL × 3)萃取溶液。將合併有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(1.6 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 284.1 (M+H)+)。

|0532|

步驟4：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯



將2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(1.6 g，5.7 mmol，1.0 *eq*)及3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(427.5 mg，5.7 mmol，1.0 *eq*)於MeOH (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加$NaBH(OAc)_3$ (1.8 g，8.6 mmol， 1.5 *eq*)且在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(700 mg)。對於兩個步驟，24%產率(ESI 343.1 $(M+H)^+$)。

|0533|

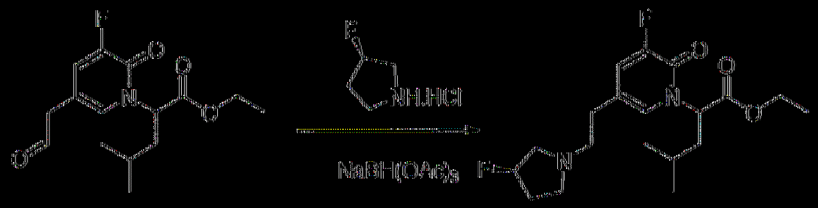
步驟5：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸

在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (336 mg，8.0 mmol，4.0 *eq*)之MeOH (10 mL)及水(5 mL)處理2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸乙酯(700 mg，2.0 mmol，1.0 *eq*) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5且濃縮。藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈白色固體狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁酸(500 mg)。78%產率(ESI 315.1 $(M+H)^+$)。

[0534]

製備2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

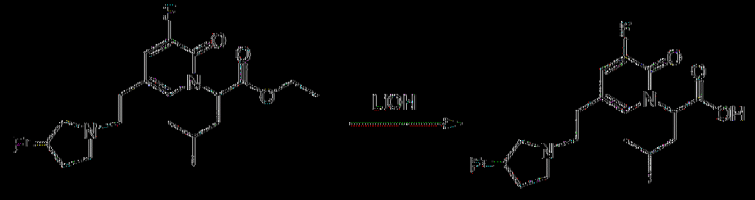
步驟1：2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



在25℃下向2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.3 g，11.2 mmol)於DCE (70 mL)中之混合物中添加(R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(1.4 g，11.2 mmol)且在25℃下攪拌30 min。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (4.6 g，22.4 mmol)且在25℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.7 g)。41%產率(ESI 371.2 $(M+H)^+$)。

[0535]

步驟2：2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (960.0 mg，23.0 mmol，5.0 *eq*)之MeOH (12 mL)及水(5 mL)處理2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.7 g，4.59 mmol) 2小時。移除MeOH

且將水溶液用1 N HCl酸化至pH = 5。藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(1.1 g)。70%產率(ESI 343.1 $(M+H)^+$)。

|(0536)|

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮

將4-甲基吡啶-2(1H)-酮(10 g，92 mmol，1.0 *eq*)及選擇性氟試劑(16 g，46 mmol，0.5 *eq*)於$CHCl_3$ (100 mL)及水(100 mL)中之混合物在35℃下攪拌16 h。將反應混合物用飽和NaCl溶液(100 mL)稀釋且用DCM (100 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(100:10:6 EtOAc:DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.4 g)。21%產率(ESI 128 $(M+H)^+$)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.53 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.6, 0.6 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -140.20。

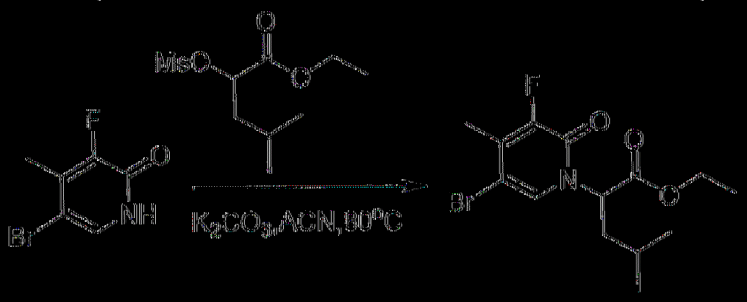
|(0537)|

步驟2：5-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮

向3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.4 g，18.9 mmol，1.0 *eq*)於DMF (20 mL)中之溶液添加NBS (3.7 g，20.8 mmol，1.1 *eq*)。將在30℃下攪拌1 h。藉由逆相HPLC (A：水(0.01% TFA)；B ACN，45% B)純化反應混合物，得到呈白色固體狀之5-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(3 g)。77%產率(ESI 206 (M+H)$^+$)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H)。

|(0538)|

步驟3：2-(5-溴-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將5-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.0 g，14.6 mmol，1.0 *eq*)、K_2CO_3 (4 g，29.3 mmol，2.0 *eq*)及4-甲基-2-((甲基磺醯基)氧基)戊酸乙酯(7 g，29.3 mmol，2 *eq*)於CH_3CN (50 mL)中之混合物在80℃下攪拌16 h。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用CH_3CN (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-溴-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5 g)。89%產率(ESI 348 (M+H)$^+$)。

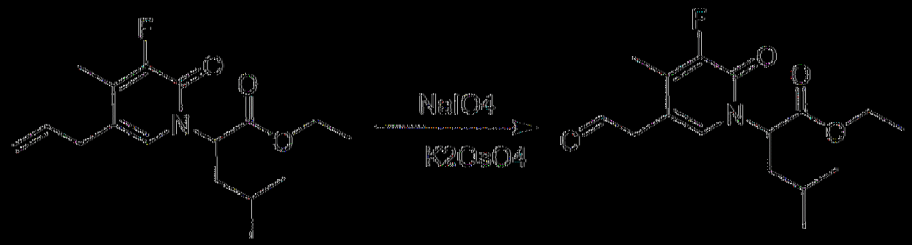
|(0539)|

步驟4：2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

將2-(5-溴-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5 g，13 mmol，1.0 *eq*)、烯丙基三丁基錫烷(35.6 g，16.9 mmol，1.3 *eq*)、Pd_2dba_3 (595 mg，0.65 mmol，0.05 *eq*)、PCy_3 (364 mg，1.3 mmol，0.1 *eq*)及CsF (4 g，26 mmol，2.0 *eq*)於無水1,4-二㗁烷(100 mL)中之混合物在N_2下在100℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。添加飽和NH_4Cl溶液(100 mL)且用EtOAc (100 mL × 3)萃取溶液。將合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(4:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2 g)。50%產率(ESI 310 $(M+H)^+$)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (s, 1H), 5.93 - 5.84 (m, 1H), 5.77 - 5.73 (m, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 2H), 4.20 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 2.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 6H)。

|(0540)|

步驟5：2-(3-氟-4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

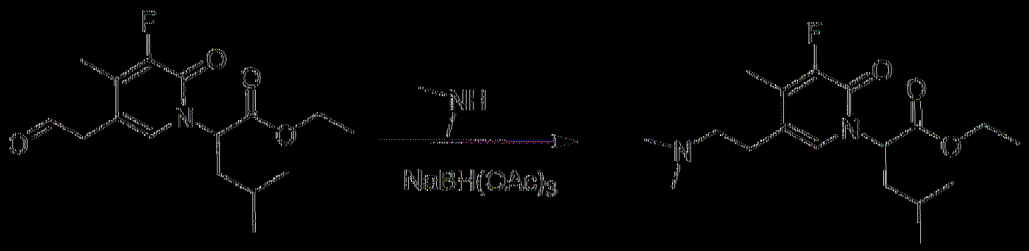


向2-(5-烯丙基-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.8 g，5.8 mmol，1.0 *eq*)於THF/H_2O (60 mL/20 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (21 mg，0.058 mmol，0.01 *eq*)於H_2O (4 mL)中之溶液且在室溫下攪拌1 h。隨後，添加$NaIO_4$ (1.25 g，11.7 mmol，2.0 *eq*)於H_2O

(20 mL)中之溶液且在室溫下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用100 mL水稀釋且用EtOAc (100 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。(ESI 312 (M+H)$^+$)。

|(0541)|

步驟6：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

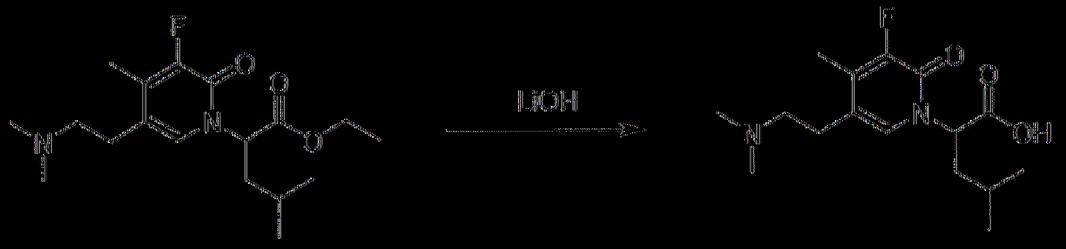


在DCE (32.1 mL)中添加2-(3-氟-4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.0 g，6.42 mmol)及二甲胺(9.64 mL，19.27 mmol) (2.0 M)於THF中之混合物且在室溫下攪拌10 min。將$NaBH(OAc)_3$ (4.08 g，19.3 mmol，3.0 *eq*)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌2 h。將混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在NH_4HCO_3條件(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)下純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.41 g，4.14 mmol，64.5%產率)。(ESI 341 (M+H)$^+$)。

|(0542)|

步驟7：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-

甲基戊酸

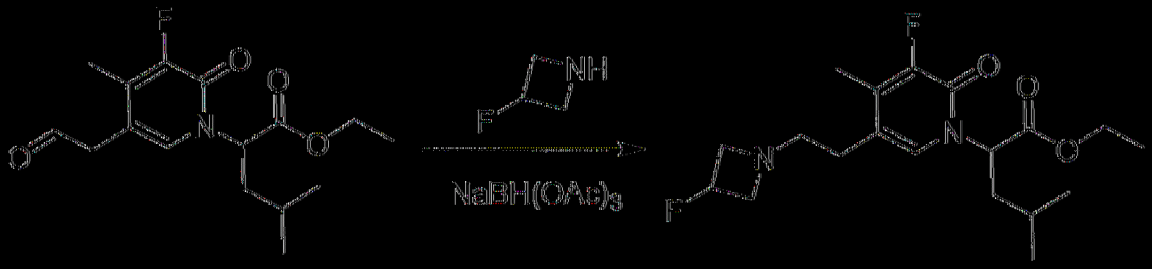


在室溫下用含氫氧化鋰(0.496 g，20.71 mmol)之MeOH (10 mL)及水(5 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1.41 g，4.14 mmol) 2小時。移除MeOH且將水溶液用1 N HCl酸化至pH ~5。藉由逆相HPLC在中性條件(A：水，B：MeOH，0~100%)下純化殘餘物，得到2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1.21 g，3.87 mmol，94%產率) (ESI 313 (M+H)+)。

[0543]

製備2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

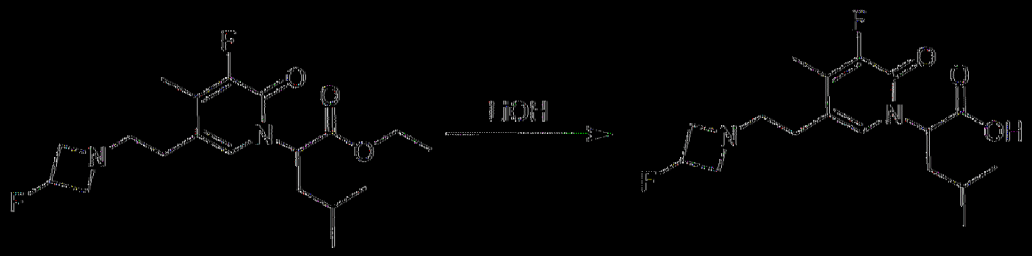


將2-(3-氟-4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2 g，6.4 mmol)及3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(2.1 g，19.3 mmol，3.0 *eq*)於DCE (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌10分鐘。將$NaBH(OAc)_3$ (4.2 g，19.3 mmol，3.0 *eq*)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌2 h。將

混合物用水(50 mL)稀釋，用DCM (50 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮，藉由逆相HPLC (A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，70% B)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1 g)。42%產率(ESI 371 $(M+H)^+$)。

[0544]

步驟2：2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

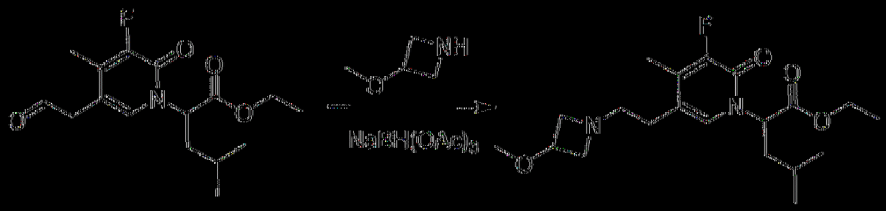


在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (567 mg，13.5 mmol，5.0 *eq*)之MeOH (10 mL)及水(5 mL)處理2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(1 g，2.7 mmol，1.0 *eq*) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5，濃縮。藉由逆相HPLC在中性條件(A：水，B：MeOH，60% B)下純化混合物，得到呈白色固體狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(800 mg)。86%產率(ESI 343 $(M+H)^+$)。

[0545]

製備2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

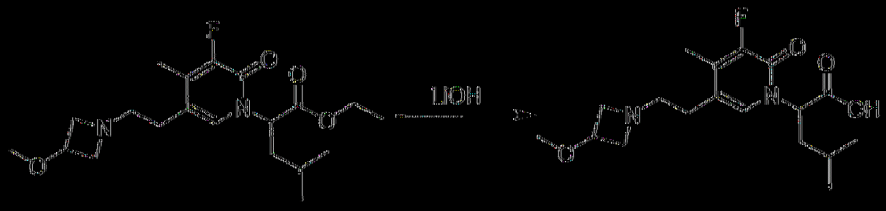
步驟1：2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(3-氟-4-甲基-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5 g，14.4 mmol)及3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(2.7 g，21.7 mmol)於DCE (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。添加$NaBH(OAc)_3$ (6.2 g，29.2 mmol)且在室溫下攪拌2 h。將混合物用水(50 mL)稀釋且用DCM (50 mL × 3)萃取。使合併有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(2.7 g)。49%產率(ESI 383.1 $(M+H)^+$)。

|0546|

步驟2：2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (1.6 g，39.3 mmol)之EtOH (20 mL)及水(5 mL)處理2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(3.0 g，7.9 mmol) 2小時。移除EtOH且將水溶液用1 N HCl酸化至pH 5且濃縮。藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈白色固體狀之2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-

甲基)戊酸(2.4 g)。86%產率(ESI 355.3 (M+H)⁺)。

|0547|

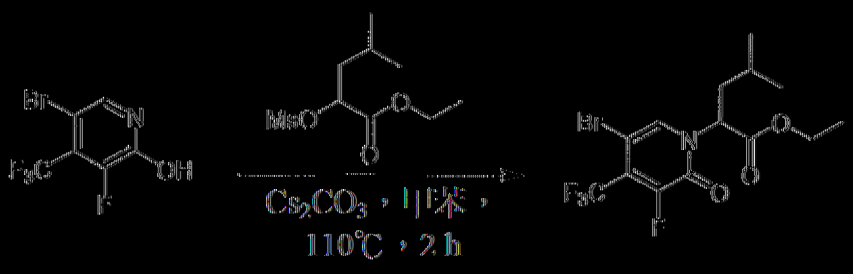
製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：5-溴-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇

將3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(16.0 g，88.35 mmol)及NBS (23.5 g，132.53 mmol)於TFA (32 mL)及MeCN (320 mL)中之混合物在80℃下攪拌24小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮反應物且藉由矽膠管柱(1:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之5-溴-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(19.7 g)。86%產率(ESI 259.9 (M+H)⁺)。

|0548|

步驟2：2-(5-溴-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯

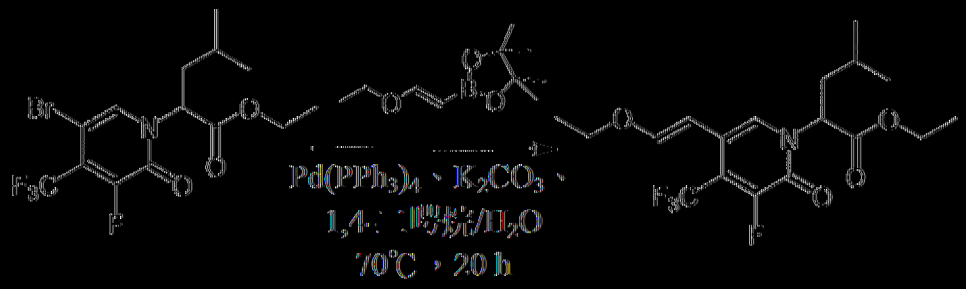


將5-溴-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(19.7 g，75.77 mmol)、Cs_2CO_3 (49.3 g，151.54 mmol)及4-甲基-2-((甲基磺醯基)氧基)戊酸乙酯(23.5 g，98.5 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物在110℃下攪拌2 h。LCMS顯示反應完成。將混合物過濾且用EtOAc (20 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液且藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之2-(5-

溴-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(12.4 g)。41%產率(ESI 402.0 $(M+H)^+$)。

|(0549)|

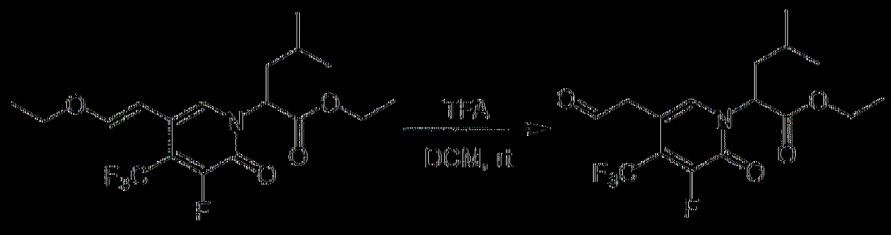
步驟3：(*E*)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



將2-(5-溴-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.7 g，24.12 mmol)、(*E*)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.7 g，28.94 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (832 mg，0.72 mmol)及K_2CO_3 (6.7 g，48.24 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)及水(10 mL)中之混合物在N_2下在70℃下攪拌20 h。將反應混合物傾入100 mL水中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(10:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到(*E*)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(6.0 g)。63%產率(ESI 394.1 $(M+H)^+$)。

|(0550)|

步驟4：2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯



向(*E*)-2-(5-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(6.0 g，15.25 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物中添加TFA (5 mL)。將混合物在室溫下攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮混合物。將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中，用飽和$NaHCO_3$ (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈無色油狀之粗產物2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.5 g)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。99%產率(ESI 366.1 [M+H]+)。

[0551]

步驟5：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯

在25℃下向2-(3-氟-2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.5 g，15.06 mmol)於DCE (100 mL)中之混合物中添加二甲胺鹽酸鹽(2.5 g，30.12 mmol)且攪拌1小時。在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (6.4 g，30.12 mmol)且在25℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5 g)。76%產率(ESI 395.1 [M+H]+)。

[0552]

步驟6：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

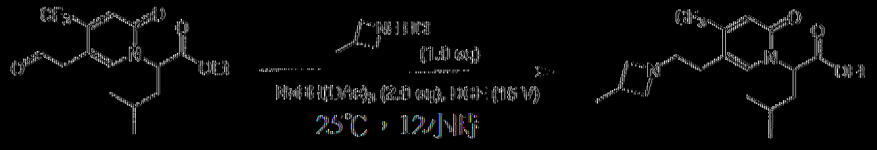
1(2*H*)基)4甲基戊酸

用含LiOH·H_2O (2.4 g，57.05 mmol)之EtOH (10 mL)及水(2 mL)處理2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸乙酯(4.5 g，11.41 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用1 N HCl酸化至pH = 5~6，濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(3.7 g)。89%產率(ESI 367.1 $(M+H)^+$)。

|(0553)|

製備4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸

步驟1：4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

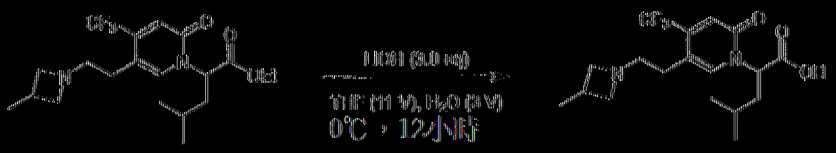


在25℃下向4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(16.0 g，36.8 mmol，1.00 *eq*)於DCE (100 mL)中之混合物中添加3-甲基氮雜環丁烷(2.62 g，36.8 mmol，1.00 *eq*，HCl)及三乙醯氧基硼氫化鈉(15.6 g，73.7 mmol，2.00 *eq*)。將混合物在0℃下攪拌10分鐘，隨後在25℃下攪拌12小時。將混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用

DCM (50.0 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯：100:1至0:1)純化，得到呈黃色油狀之4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(9.00 g，22.3 mmol，61%產率)。1H NMR：(400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.52-5.56 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.73-3.74 (m, 4H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.81-3.20 (m, 2H), 2.79-2.81 (m, 3H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 4H), 1.30-1.50 (m, 7H), 1.25-1.29 (m, 6H), 0.95-0.98 (m, 6H)。

|(0554)|

步驟2：4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸



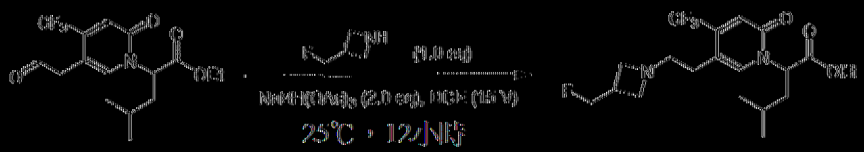
在0℃下向4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(9.00 g，19.0 mmol，1.00 eq)於THF (80.0 mL)及H_2O (8.00 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (2.39 g，57.0 mmol，3.00 eq)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物用1 M HCl水溶液調節至pH = 7且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna c18 250 mm × 100 mm × 10 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B %：9%-39%，20 min)來純化，在減壓下濃縮，隨後凍乾，得到呈白色固體狀之4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(4.70 g，12.0 mmol，64%產率)。1H NMR：(400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.87 (s,

1H), 5.60 5.64 (m, 1H), 4.20 4.30 (m, 2H), 3.75 3.85 (m, 2H), 3.35 3.40 (m, 2H), 2.85 2.89 (m, 3H), 2.02 2.09 (m, 2H), 1.26 1.35 (m, 4H), 0.92 0.96 (m, 6H)。

|(0555)|

製備2 (5 (2 (3 (氟甲基)氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸

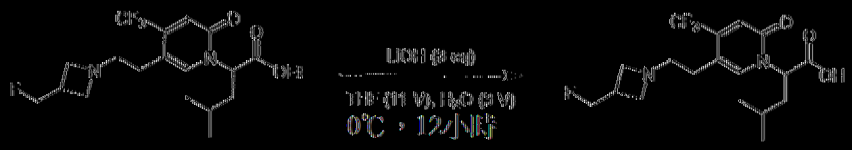
步驟1：2 (5 (2 (3 (氟甲基)氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸乙酯



在25℃下向4 甲基 2 (2 側氧基 5 (2 側氧基乙基) 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊酸乙酯(12.0 g，24.1 mmol，1.00 *eq*)於DCE (100 mL)中之混合物中添加3 (氟甲基)氮雜環丁烷(3.04 g，24.1 mmol，1.00 eq，HCl)及DIPEA (6.25 g，48.3 mmol，8.42 mL，2.00 eq)，在0℃下攪拌10 min。在5℃下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10.2 g，48.3 mmol，2 .00 eq)且隨後在25℃下攪拌12小時。將混合物用H2O (100 mL)稀釋且用DCM (50.0 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2 (5 (2 (3 (氟甲基)氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸乙酯(10.1 g，24.0 mmol，99.3%產率)，其不經進一步純化即使用。

|(0556)|

步驟2：2 (5 (2 (3 (氟甲基)氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸

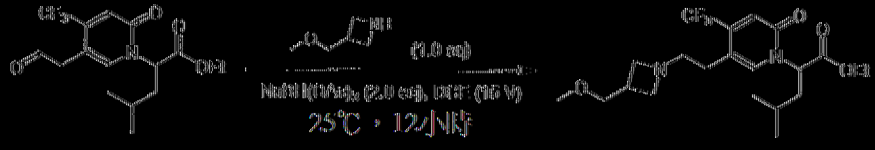


在0℃下向2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(10.1 g，24.0 mmol，1.00 eq)於THF (80.0 mL)及H_2O (10.0 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (3.02 g，72.0 mmol，3.00 eq)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物用1 M HCl水溶液調節至(pH = 7)且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna c18 250 mm × 100 mm × 10 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B %：6%-36%，20 min)來純化且在減壓下濃縮，隨後凍乾，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(4.50 g，11.4 mmol，47.7%產率)。1H NMR：(400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.59-5.63 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 2H), 4.3-4.32 (m, 2H), 4.11-4.14 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 6H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 1H), 0.93-0.97 (m, 6H)。

[0557]

製備2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

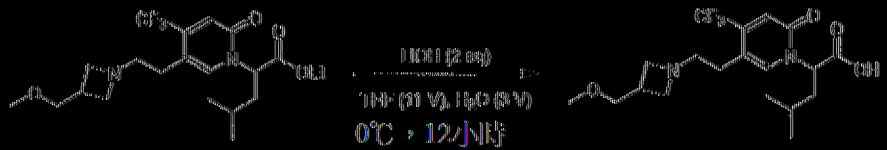


在25℃下向4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶

-1(2H)-基)戊酸乙酯(11.0 g，22.1 mmol，1.00 *eq*)於DCE (100 mL)中之混合物中添加3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷鹽酸鹽(3.05 g，22.1 mmol，1.00 *eq*)及DIPEA (5.73 g，44.3 mmol，7.72 mL，2.00 *eq*)，在0℃下攪拌10 min。在5℃下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9.40 g，44.3 mmol，2.00 *eq*)且在25℃下攪拌12小時。將混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用DCM (50.0 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.50 g，21.9 mmol，99.0%產率)，其不經進一步純化即使用。

|0558|

步驟2：2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸



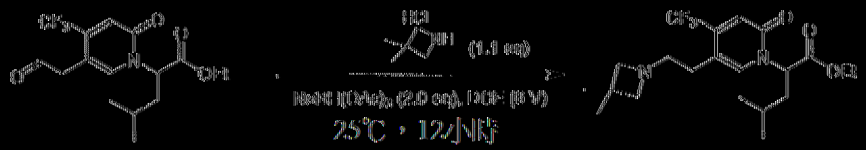
在0℃下向2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.50 g，21.9 mmol，1.00 *eq*)於THF (80.0 mL)及H_2O (10.0 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (1.84 g，43.9 mmol，2.00 *eq*)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物用1 M HCl水溶液調節至(pH = 7)且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna c18 250 mm × 100 mm × 10 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B %：6%-36%，20 min)來純化且在減壓下濃縮，隨後凍乾，得到呈黃色固體狀之2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(5.10

g，12.6 mmol，57.4%產率)。1H NMR：(400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.58-5.62 (m, 1H), 4.07-4.26 (m, 4H), 3.36-3.49 (m, 7H), 3.07 (s, 1H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 1.37-1.41 (m, 1H), 0.94-0.97 (m, 6H)。

|(0559)|

製備2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

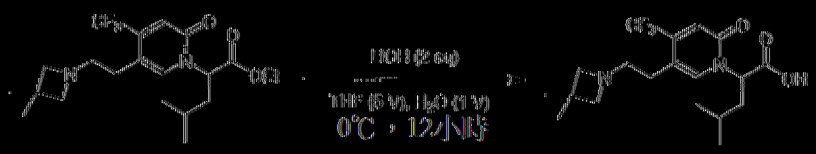
步驟1：2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



在25℃下向4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(20 g，46.1 mmol)於DCE (140 mL)中之混合物中添加3,3-二甲基氮雜環丁烷鹽酸鹽(6.16 g，50.7 mmol，HCl)及DIPEA (11.9 g，92.1 mmol，16.1 mL)。在10℃下攪拌10 min之後，在5℃下添加$NaBH(OAc)_3$ (19.5 g，92.1 mmol)且在25℃下攪拌12小時。用H_2O (200 mL)稀釋混合物且用DCM (200 mL × 2)萃取混合物。將合併有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20 g)，其不經進一步純化即使用。

|(0560)|

步驟2：2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

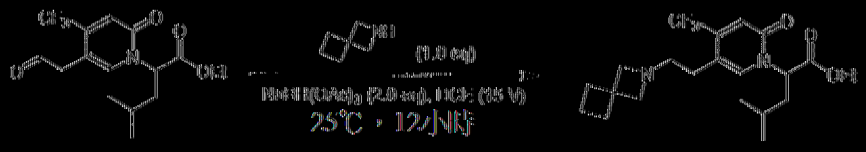


在N_2下在15℃下向2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20 g，48.0 mmol)於THF (100 mL)及H_2O (20 mL)中之混合物中一次性添加$LiOH·H_2O$ (4.03 g，96.0 mmol)。將混合物在15℃下攪拌2小時。將反應混合物用1 M HCl調節至(pH ~ 6)且隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (HCl條件)來純化，在減壓下濃縮，隨後凍乾，得到呈粉紅固體狀之2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(6.55 g，16.7 mmol，28%產率)。1H NMR：(400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.59-5.63 (dd, *J* = 4.0 Hz, 12 Hz, 1H), 4.02-4.04 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 0.95-0.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H)。

|(0561)|

製備2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

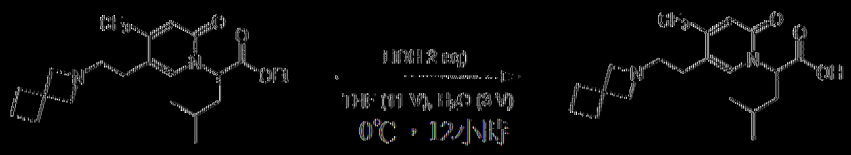


在25℃下向4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(11.0 g，22.1 mmol，70.0%純度，1.00 *eq*)於DCE

(100 mL)中之混合物中添加2-氮螺[3.3]庚烷(2.96 g，22.1 mmol，1.00 *eq*，HCl)及DIPEA (5.73 g，44.3 mmol，7.72 mL，2.00 *eq*)。在0℃下攪拌10 min之後，在5℃下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(9.40 g，44.3 mmol，2.00 *eq*)且在25℃下攪拌12小時。將混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用DCM (50.0 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.49 g，22.1 mmol，99.9%產率)，其不經進一步純化即使用。

[0562]

步驟2：2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸



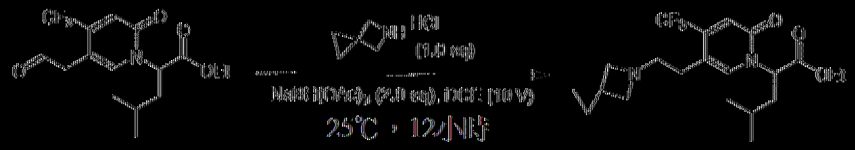
在0℃下向2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(9.50 g，22.1 mmol，1.00 *eq*)於THF (80.0 mL)及H_2O (10.0 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (1.86 g，44.3 mmol，2.00 *eq*)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物用1 M HCl水溶液調節至(pH = 7)且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna c18 250 mm × 100 mm × 10 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B %：6%-36%，20 min)來純化且在減壓下濃縮，隨後凍乾，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(5.50 g，13.3 mmol，60.0%產率)。1H NMR：(400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.60-5.64

(m, 1H), 4.11-4.25 (m, 4H), 3.32-3.36 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 6H),1.86-1.90 (m, 1H), 1.37-1.39 (m, 1H), 0.94-0.97 (m, 6H)。

|(0563)|

製備2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

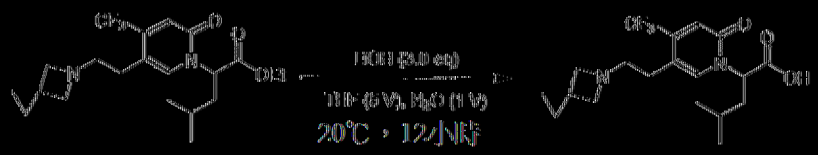
步驟1：2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



在25℃下向4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(10.0 g，20.1 mmol，70.0%純度，1.00 *eq*)於DCE (100 mL)中之混合物中添加5-氮螺[2.3]己烷(2.05 g，17.1 mmol，0.85 *eq*，HCl)。在0℃下攪拌10 min之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(8.54 g，40.3 mmol，2.00 *eq*)，將混合物在25℃下攪拌12小時。將混合物用H_2O (100 mL)稀釋且用DCM (50.0 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析法(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 100:1至0:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.10 g，12.3 mmol，61.0%產率)。

|(0564)|

步驟2：2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

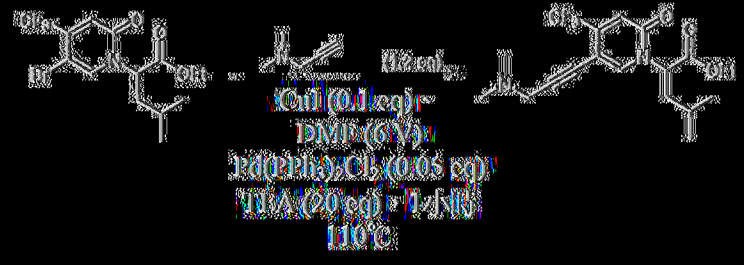


在0℃下向2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(5.10 g，12.3 mmol，1.00 eq)於THF (30.0 mL)及H_2O (3.00 mL)中之溶液添加LiOH.H_2O (1.55 g，36.9 mmol，3.00 eq)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將反應混合物用1 M HCl水溶液調節至(pH = 7)且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna c18 250 mm × 100 mm × 10 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B %：10%-40%，25 min)來純化且在減壓下濃縮，隨後凍乾，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(2.40 g，5.53 mmol，44.9%產率)。1H NMR：(400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.47-3.55 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 1H), 0.94-0.97 (m, 6H), 0.81 (s, 4H)。

[0565]

製備2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯



向2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

(68.0 g，177 mmol，1.00 eq)於THF (408 mL)中之溶液添加N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(19.1 g，230 mmol，24.4 mL，1.3 eq)、CuI (3.37 g，17.7 mmol，0.10 eq)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6.21 g，8.85 mmol，0.05 eq)及TEA (358 g，3.54 mol，493 mL，20 eq)。將反應混合物在25℃下攪拌12小時。將反應物用乙酸乙酯稀釋，用飽和氯化銨溶液洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。使合併有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯 3:1)純化粗製物，得到呈黃色油狀之2-(5-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20.0 g，51.8 mmol，29.2%產率)。

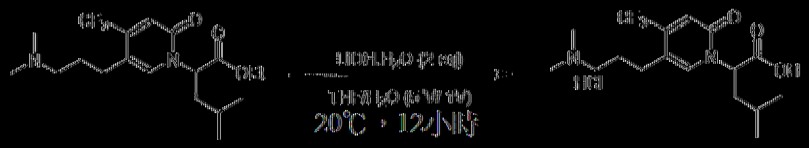
|0566|

步驟2：2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯

向2-(5-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(20.0 g，51.8 mmol，1 *eq*)於EtOH (200 mL)中之溶液添加Pd/C (6.00 g，2.59 mmol，5%純度，0.05 *eq*)。將混合物在H_2 (50 psi)下在15℃下攪拌24小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(19.7 g，44.4 mmol，85.7%產率)。

|0567|

步驟3：2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸

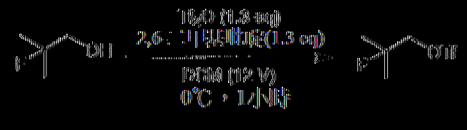


在0℃下向2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯(19.7 g，50.4 mmol，1 eq)於THF (98.0 mL)及H_2O (20.0 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (4.23 g，101 mmol，2.00 eq)。使反應混合物升溫至20℃且在20℃下攪拌12小時。將反應混合物用1 N HCl水溶液調節至pH ~ 7且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 (250 × 70 mm，10 μm)；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B %：15%-45%，20 min)純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(5.40 g，13.5 mmol，26.8%產率，HCl)。^1H NMR：400 MHz D_2O δ: 7.71 (s, 1H), 7.00 (s,1H), 5.40-5.45 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65-2.67 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 4H), 1.25-1.30 (m, 1H), 0.86 (s, 9H)。

|0568|

製備2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸

步驟1：三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙酯



在0℃下向醇(100 g，1.09 mol，1.00 eq)及2,6-LUTIDINE (151 g，1.41 mol，164 mL，1.30 eq)於DCM (1.20 L)中之溶液中逐滴添加Tf_2O (398 g，1.41 mol，233 mL，1.30 eq)。將溶液在0℃下攪拌1小時。用1 N HCl (2 × 1.00 L)及飽和$NaHCO_3$ (2 × 1.00 L)洗滌反應混合物。使合併有

機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空(150毫巴，25℃)下濃縮，得到呈淺黃色油狀之三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙酯(214 g)，其不經進一步純化即使用。

|0569|

步驟2：2-((二苯基亞甲基)胺基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

在0℃下向KO^{t}Bu (97.0 g，864 mmol，1.05 eq)於DMF (1.10L)中之溶液添加2-((二苯基亞甲基)胺基)乙酸乙酯(220 g，823 mmol，1.00 eq)。在攪拌0.5小時之後，添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙酯(214 g，955 mmol，1.16 eq)。使反應溶液升溫至25℃且攪拌12小時。將反應物傾入5% NH_4Cl水溶液(0.80 L)中且用EtOAc (2.00 L及1.00 L)萃取。將合併有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析法(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 100:1 ~ 0:1)純化粗產物，得到呈淺黃色油狀之2-((二苯基亞甲基)胺基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(220 g)。

|0570|

步驟3：2-胺基-4-氟-4-甲基戊酸

在25℃下向2-((二苯基亞甲基)胺基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(220 g，644 mmol，1.00 eq)於EtOH (1.32 L)中之溶液添加含KOH (72.3 g，1.29 mol，2.00 eq)之H_2O (660 mL)。將反應溶液在25℃下攪拌1小時。將反應物用HCl (1 M)調節至pH 7。用EtOAc (0.80 L × 2)萃取反應溶液，在減壓下濃縮合併水相，得到呈白色固體狀之2-胺基-4-氟-4-甲基戊酸(203

g，48%純度，HCl)，其不經進一步純化即使用。1H NMR 400 MHz $CDCl_3$ δ: 4.00 4.03 (m, 1H), 2.19 2.23 (m, 2H), 1.43 1.50 (m, 6H)。

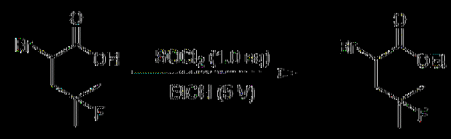
|(0571)|

步驟4：2-溴-4-氟-4-甲基戊酸

在0℃下向2-胺基-4-氟-4-甲基戊酸(203 g，1.09 mol，1.00 eq，HCl)於HBr (4 M，1.29 L，40%純度，4.72 eq)中之溶液中逐滴添加$NaNO_2$ (151 g，2.19 mol，2.00 eq)於H_2O (608 mL)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌1小時，升溫至15℃且在15℃下攪拌12小時。用MTBE (1.00 L及500 mL)萃取反應混合物。將有機相合併，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於MTBE (50.0 mL)中且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之2-溴-4-氟-4-甲基戊酸(127 g)，其不經進一步純化即使用。1H NMR：400 MHz $CDCl_3$ δ: 4.61 4.65 (m, 1H), 4.41 4.44 (m, 1H), 2.70 2.76 (m, 2H), 2.44 2.48 (m, 2H), 1.21 1.48 (m, 6H)。

|(0572)|

步驟5：2-溴-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

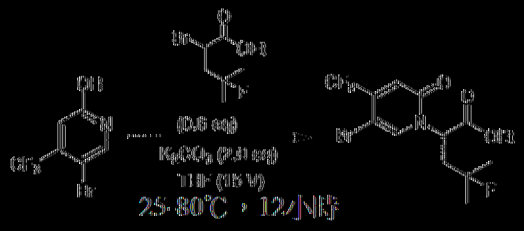


在0℃下向2-溴-4-氟-4-甲基戊酸(127 g，596 mmol，1.00 eq)於EtOH (520 mL)中之溶液添加$SOCl_2$ (70.9 g，596 mmol，43.2 mL，1.00 eq)。將反應溶液在60℃下攪拌2小時。將溶液傾入H_2O (400 mL)中且用MTBE (500 mL × 2)萃取。將合併有機物用鹽水(500 mL)洗滌，經無水

Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析法(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯：100:1至10:1)純化粗產物，得到呈黃色油狀之2-溴-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(90.0 g)。^{1}H NMR：400 MHz $CDCl_3$ δ: 4.38-4.42 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.25-2.26 (m, 1H), 0.85-1.39 (m, 9H)。

|(0573)|

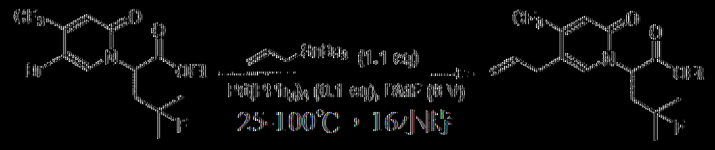
步驟6：2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯



在0℃下向5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(60.0 g，249 mmol，1.00 eq)及K_2CO_3 (103 g，747 mmol，2.00 eq)於THF (900 mL)中之溶液添加2-溴-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(151 g，622 mmol，2.50 eq)。將混合物加熱至70℃且在70℃下攪拌12小時。將反應物在0℃下傾入NH_4Cl水溶液(1.00 L)中且用MBTE (1.00 L及500 mL)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析法(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯：100:1～0:1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(40.0 g，99.5 mmol)。^{1}H NMR：400 MHz $CDCl_3$ δ: 7.66 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 1H), 1.26-1.59 (m, 9H)。

|(0574)|

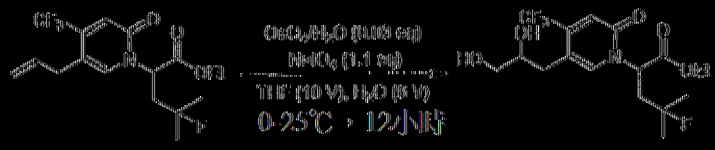
步驟6：2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯



在N_2下在25℃下向2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(25.0 g，62.2 mmol，1.00 eq)及烯丙基三丁基錫烷(24.5 g，74.0 mmol，22.7 mL，1.10 eq)於DMF (150 mL)中之溶液中一次性添加$Pd(PPh_3)_4$ (7.18 g，6.22 mmol，0.10 eq)。將混合物加熱至100℃且在100℃下攪拌12小時。將反應混合物傾入KF (10.0 eq)於H_2O (200 mL)及乙酸乙酯(200 mL)中之溶液中。將所得懸浮液在15℃下攪拌0.5小時，過濾，且用乙酸乙酯(300 mL及200 mL)萃取濾液。將合併有機相用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析法(SiO_2，石油醚:乙酸乙酯 = 100:1 ~ 0:1)純化粗產物，獲得呈淺黃色油狀之2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(19.8 g，54.5 mmol，87.7%產率)。^1H NMR：400 MHz $CDCl_3$ δ: 7.23 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 5.10-5.21 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 3.29-3.30 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 0.93-1.40 (m, 9H)。

|(05'75)|

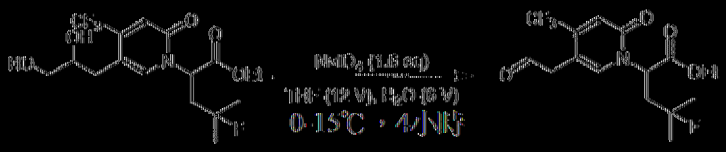
步驟7：2-(5-(2,3-二羥基丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯



在0℃下向2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(19.8 g，54.5 mmol，1.00 eq)於THF (198 mL)及H_2O (20.0 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4/2H_2O$ (602 mg，1.64 mmol，0.03 eq)。隨後，在0℃下逐滴添加$NaIO_4$ (11.7 g，54.5 mmol，3.02 mL，1.00 eq)於H_2O (100 mL)中之溶液且將溶液在0℃下攪拌2小時。使溶液升溫至25℃且在25℃下攪拌1小時。將混合物用飽和$Na_2S_2O_3$溶液(200 mL)淬滅且過濾。將濾液用乙酸乙酯(500 mL × 2)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之2-(5-(2,3-二羥基丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(21.0 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。

|(0576)|

步驟8：4-氟-4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯

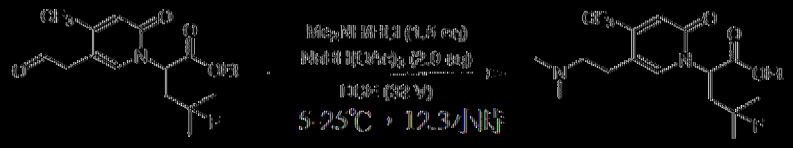


在0℃下向2-(5-(2,3-二羥基丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯(21.0 g，52.9 mmol，1.00 eq)於THF (252 mL)中之溶液添加$NaIO_4$ (17.0 g，79.3 mmol，4.39 mL，1.50 eq)於H_2O (100 mL)中之溶液。將溶液在0℃下攪拌2小時，升溫至25℃且在25℃下攪拌2小時。將混合物用飽和$Na_2S_2O_3$溶液(150 mL)淬滅且過濾。用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取濾液，且將合併有機層用1 N HCl (100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。將AcOH (21.0 mL)添加至濾液中且在真空下濃縮溶液，得到呈棕色油狀之4-氟-4-甲基-2-(2-側氧

基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(21.0 g)，其不經進一步純化即使用。

[0577]

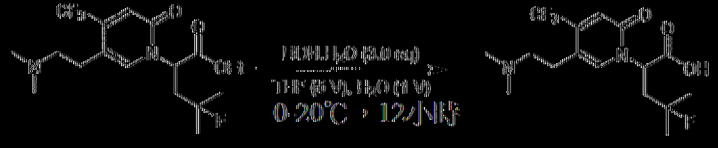
步驟9：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯



在25℃下向4-氟-4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(13.3 g，36.4 mmol，1.00 *eq*)於DCE (80.0 mL)中之溶液添加$NaBH(OAc)_3$ (15.4 g，72.8 mmol，2.00 eq)及DIEA (9.41 g，72.8 mmol，12.7 mL，2.00 eq)。將溶液在25℃下攪拌20 min，冷卻至5℃且添加Me_2NH/HCl (4.45 g，54.6 mmol，1.50 *eq*)。使反應溶液升溫至25℃且攪拌12小時。將反應混合物用H_2O (50.0 mL)稀釋且用DCM (100 mL)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之6-6 (14.9 g，粗製物)。化合物2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯不經進一步純化即使用。

[0578]

步驟10：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸



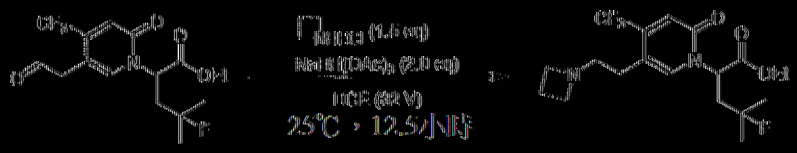
在0℃下向2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

1(2H)基)4氟4甲基戊酸乙酯(14.9 g，37.8 mmol，1.00 *eq*)於THF (75.0 mL)及H_2O (15.0 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (4.76 g，113 mmol，3.00 *eq*)。使反應溶液升溫至20℃且攪拌12小時。將反應混合物用1 N HCl (50.0 mL)調節至pH = 7且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Agela DuraShell C18 250 × 80 mm × 10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]；B %：5% - 30%，20 min)純化粗產物。隨後，在真空下濃縮溶液，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)基)-4-氟-4-甲基戊酸(2.00 g，5.35 mmol，14.2%產率，98%純度)。^{1}H NMR：400 MHz D_2O δ: 7.79 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.49-2.58 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 24.4 Hz, 6H)。

[0579]

製備2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸

步驟1：2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

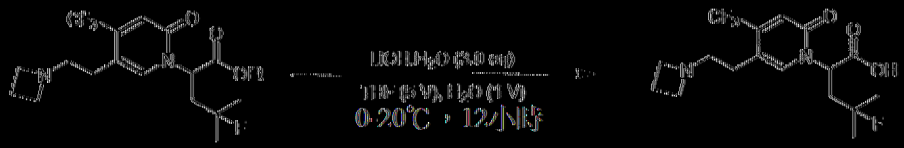


在25℃下向4-氟-4-甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(21.0 g，57.5 mmol，1.00 eq)於DCE (126 mL)中之溶液添加$NaBH(OAc)_3$ (24.4 g，115 mmol，2.00 eq)。將溶液在25℃下攪拌20 min，冷卻至5℃且添加氮雜環丁烷-HCl (5.38 g，57.5 mmol，1.00 eq)。使反應溶液升溫至25℃且攪拌12小時。將反應混合物用H_2O

(50.0 mL)稀釋且用DCM (100 mL)萃取。將合併有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 氟 4 甲基戊酸乙酯(11.5 g，25.2 mmol，43.8%產率)。HNMR：400 MHz $CDCl_3$ δ: 7.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.47 5.50 (m, 1H), 4.14 4.25 (m, 1H), 3.40 3.43 (m, 3H), 2.17 2.76 (m, 6H), 1.25 1.47 (m, 9H)。

|(0580)|

步驟2：2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 氟 4 甲基戊酸



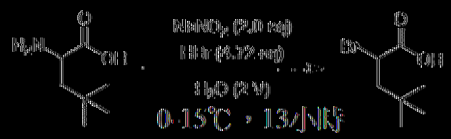
在0℃下向2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 氟 4 甲基戊酸乙酯(11.5 g，28.30 mmol，1.00 eq)於THF (69.0 mL)及H_2O (36.0 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (4.75 g，113.19 mmol，3.00 eq)。使反應溶液升溫至20℃且攪拌12小時。將反應混合物用1 N HCl (50.0 mL)調節至pH = 7且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由逆相HPLC (0.10% $NH3 \cdot H_2O$)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 氟 4 甲基戊酸(5.00 g，12.8 mmol，45.1%產率)。^{1}H NMR：400 MHz D_2O δ: 7.70 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.49 3.53 (m, 4H), 2.83 2.87 (m, 2H), 2.52 2.68 (m, 4H), 2.15 2.18 (m, 2H), 1.29 1.42 (m, 6H)。

|(0581)|

製備2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H)

基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

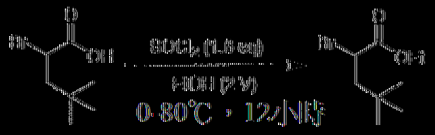
步驟1：2-溴-4,4-二甲基戊酸



在0℃下在含$NaNO_2$ (16.6 g，241 mmol，1.00 eq)之H_2O (70.0 mL)中逐滴添加2-胺基-4,4-二甲基戊酸(35.0 g，241 mmol，1.00 eq)於HBr (4 M，284 mL，40%純度，4.72 eq)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌1小時，升溫至15℃且在15℃下攪拌12小時。用MTBE (20.0 mL)萃取反應混合物。將有機層用鹽水(20.0 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於MTBE (20.0 mL)中且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-溴-4,4-二甲基戊酸(31.0 g)，其不經進一步純化即使用。1H NMR：400 MHz $CDCl_3$ δ: 4.28-4.32 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 1.92-1.97 (m, 1H), 0.95 (s, 9 H)。

|(0582)|

步驟2：2-溴-4,4-二甲基戊酸乙酯

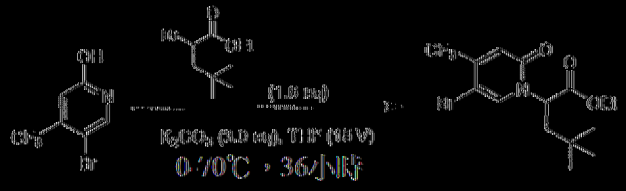


在0℃下向2-溴-4,4-二甲基戊酸(31.0 g，148 mmol，1.00 eq)於EtOH (62 mL)中之溶液添加$SOCl_2$ (28.2 g，237 mmol，17.2 mL，1.60 eq)。使溶液升溫至80℃且攪拌12小時。在減壓下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於MTBE (60 mL)中且用$NaHCO_3$水溶液(60 mL)洗滌。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之2-溴-4,4-二甲基戊酸乙酯(29.0 g，粗製物)。1H NMR：400 MHz $CDCl_3$ δ: 4.20-4.30 (m, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 1H), 1.29-1.32(m,

3H), 0.93 (s, 9H)。

[0583]

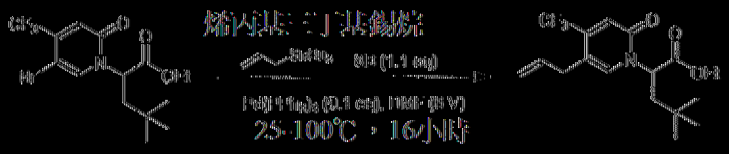
步驟3：2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



在0℃下向5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(22.0 g，90.9 mmol，1.00 eq)及K_2CO_3 (37.7 g，273 mmol，3.00 eq)於THF (330 mL)中之溶液添加2-溴-4,4-二甲基戊酸乙酯(28.0 g，118 mmol，1.30 eq)。將混合物加熱至70℃且攪拌14小時。將反應物傾入水(400 mL)中且用MTBE (400 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(200 mL × 2)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(23.0 g，57.8 mmol，63.5%產率)。

[0584]

步驟4：2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

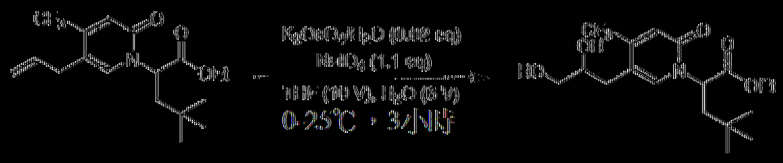


在20℃下向2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(23.0 g，57.8 mmol，1.00 eq)及烯丙基三丁基錫烷(21.0 g，63.5 mmol，19.5 mL，1.10 eq)於DMF (132 mL)中之混合物中一次性添加$Pd(PPh_3)_4$ (3.34 g，2.89 mmol，0.05 eq)。將反應物用N_2 (3×)吹掃且在

N_2下在100℃下攪拌4小時。將反應物溶解於水(100 mL)及KF (23.0 g)中，用MTBE (100 mL)萃取，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯 3:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(15.0 g，41.74 mmol，72.3%產率)。

|0585|

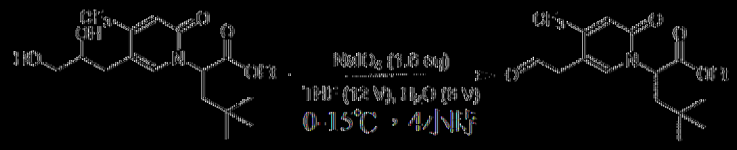
步驟5：2-(5-(2,3-二羥基丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



在0℃下向2-(5-烯丙基-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(15.0 g，49.1 mmol，1.00 eq)於H_2O (15.0 mL)及THF (150 mL)中之溶液添加$K_2OsO_4·2H_2O$ (362 mg，982. μmol，0.02 eq)。將溶液在0℃下攪拌15 min。隨後，在0℃下逐滴添加$NaIO_4$ (11.6 g，54.0 mmol，2.99 mL，1.10 eq)於H_2O (15.0 mL)中之溶液且在0℃下攪拌2小時。使反應物升溫至25℃且攪拌12小時。將混合物用飽和Na_2SO_3溶液淬滅，用EtOAc (200 mL)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之2-(5-(2,3-二羥基丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(16.9 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。

|0586|

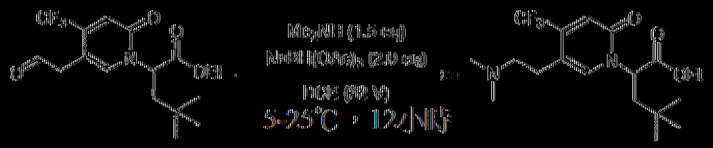
步驟6：4,4-二甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯



在0℃下向2-(5-(2,3-二羥基丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(16.9 g，43.0 mmol，1.00 eq)於THF (200 mL)中之溶液添加$NaIO_4$ (14.7 g，68.7 mmol，3.81 mL，1.60 eq)於H_2O (100 mL)中之溶液。將溶液在0℃下攪拌2小時，隨後升溫至25℃且攪拌2小時。將混合物用飽和Na_2SO_3溶液淬滅且用EtOAc (300 mL)萃取。將有機層用1 N HCl溶液及鹽水洗滌，隨後經無水Na_2SO_4乾燥，過濾。將AcOH添加至濾液中且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之4,4-二甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(16.8 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。

[0587]

步驟7：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

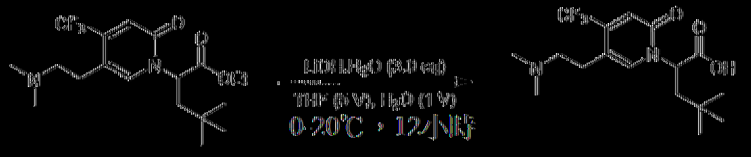


在25℃下向4,4-二甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(8.40 g，23.3 mmol，1.00 eq)於DCE (268 mL)中之溶液添加Me_2NH (2.84 g，34.9 mmol，1.50 eq)。將溶液在25℃下攪拌15 min，隨後在5℃下逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (9.85 g，46.5 mmol，2.00 eq)且將溶液在25℃下攪拌12小時。將反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用DCM (100 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-

4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(7.30 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。

|0588|

步驟8：2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



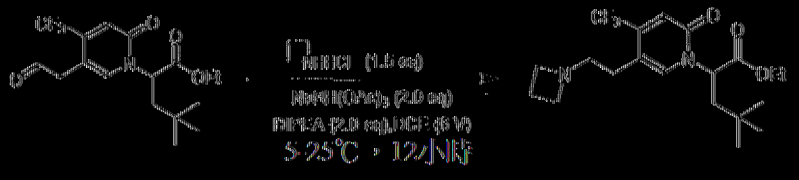
在0℃下向2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(7.30 g，18.7 mmol，1.00 eq)於THF (36.5 mL)及H_2O (7.30 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (1.57 g，37.4 mmol，2.00 eq)。使反應混合物升溫至20℃且攪拌12小時。將反應混合物用1 N HCl水溶液調節至pH = 7且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 15 μm；移動相：[水(0.1% TFA)-ACN]；B %：10%-35%，20 min)純化粗產物。進行凍乾，得到呈黃色固體狀之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(0.51 g，511 μmol，2.74%產率，HCl)。^1H NMR：400 MHz D_2O δ: 7.89 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.45-5.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 2H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 2H), 0.78 (s, 9H)。

|0589|

製備2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸乙酯

步驟1：2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

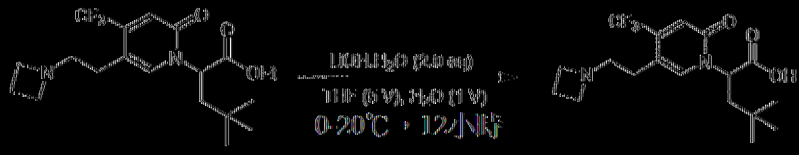
1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



在25℃下向4,4-二甲基-2-(2-側氧基-5-(2-側氧基乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸乙酯(8.40 g，23.3 mmol，1.00 eq)於DCE (268 mL)中之溶液添加氫雜環丁烷鹽酸鹽(3.26 g，34.9 mmol，1.50 eq)及DIPEA (6.01 g，46.5 mmol，8.10 mL，2.00 eq)。將溶液攪拌15 min，隨後在5℃下逐份添加$NaBH(OAc)_3$ (9.85 g，46.5 mmol，2.00 eq)且將溶液在25℃下攪拌12小時。將反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用DCM (100 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到呈黃色油狀之2-(5-(2-(氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(10.9 g，粗製物)，其不經進一步純化即使用。

|0590|

步驟2：2-(5-(2-(氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



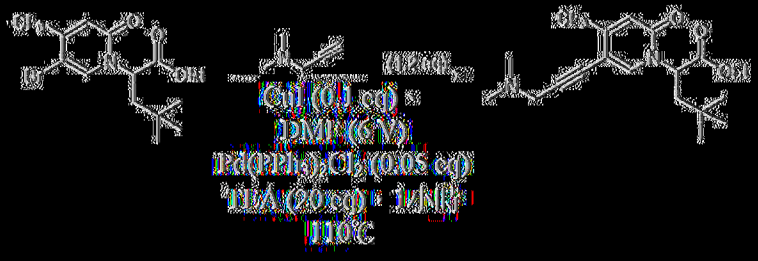
在0℃下向2-(5-(2-(氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(10.9 g，27.0 mmol，1.00 eq)於THF (54.5 mL)及H_2O (10.9 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (2.27 g，54.2 mmol，2.00 eq)。使反應混合物升溫至20℃且攪拌12小時。將反應混合物用1 N HCl水溶液調節至pH ~ 7且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由製備型

HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 15 μm；移動相：[水(0.1% TFA) ACN]；B %：10% 35%，23 min)純化粗產物。進行凍乾，得到呈白色固體狀之2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(0.32 g，857 μmol，3.16%產率)。^{1}H NMR：400 MHz D_2O δ: 7.85 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.01-4.05 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.97-2.54 (m, 4H), 0.77 (s, 9H)。

[0591]

製備2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸

步驟1：2-(5-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯



將2-(5-溴-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(1.00 g，2.51 mmol，1.00 eq)、N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(251 mg，3.01 mmol，320 μL，1.20 eq)、TEA (5.08 g，50.2 mmol，6.99 mL，20.0 eq)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (88.1 mg，126 μmol，0.05 eq)及CuI (47.8 mg，251 μmol，0.10 eq)添加至含DMF (6 mL)之微波管中。將密封管在微波條件下在110℃下加熱1小時。將反應物傾入水中且用MTBE (100 mL × 2)萃取。將合併有機相用鹽水(50 mL × 2)洗滌，用無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)純化殘餘物，得

到呈黃色油狀之2-(5-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(0.52 g，1.3 mmol，52.5%產率)。

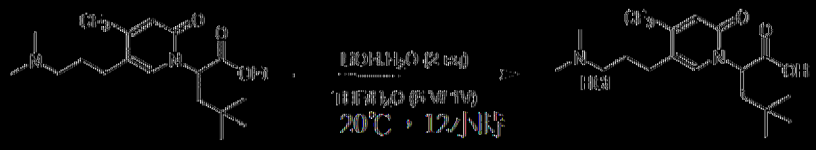
|(0592)|

步驟2：2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯

向2-(5-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(3.70 g，9.24 mmol，1.00 eq)於EtOH (170 mL)中之溶液添加Pd/C (1.10 g)及$Pd(OH)_2$ (1.10 g)。將混合物在H_2 (50 psi)下在80℃下攪拌0.5小時。將反應混合物過濾且濃縮，得到2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯，其不經進一步純化即使用。

|(0593)|

步驟3：2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸



在0℃下向2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸乙酯(3.70 g，9.15 mmol，1.00 eq)於THF (18.5 mL)及H_2O (3.70 mL)中之溶液添加$LiOH.H_2O$ (768 mg，18.3 mmol，2.00 eq)。使反應混合物升溫至20℃且攪拌12小時。將反應混合物用1 N HCl水溶液調節至pH = 7且在真空下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC (管

柱：Phenomenex luna C18 (250 × 70 mm，15 μm)；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B %：5%-35%，20 min)純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(2.2 g，5.33 mmol，58.25%產率)。^{1}H NMR：400 MHz D_2O δ: 7.83 (s, 1H), 7.00 (s,1H), 5.50-5.52 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 3H), 0.82 (s, 9H)。

【0594】

實例3：合成本發明之例示性化合物

製備型HPLC方法

將粗樣品溶解於MeOH中且藉由製備型HPLC使用偵測波長為214 nm之Gilson 215儀器純化：

製備型HPLC A：管柱：Xtimate C18, 21.2 × 250 mm, 10 μm；移動相：A水(10 mM碳酸氫銨)、B CH_3CN；如同上下文中一般之梯度溶析；流速：30 mL/min。

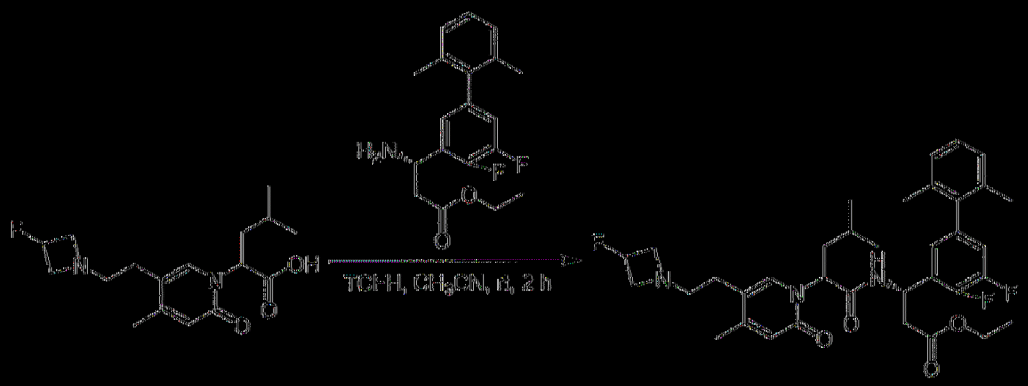
Prep HPLC B：管柱：Xtimate C18, 21.2 × 250 mm, 10 μm；移動相：A水(0.1%甲酸)、B CH_3CN；如同上下文中一般之梯度溶析；流速：30 mL/min。

【0595】

3-1. 製備(3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物D-P1及D-P2)

步驟1：3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-

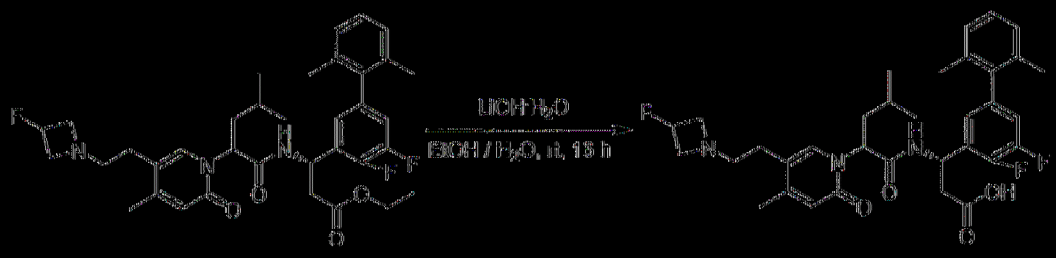
1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(84 mg，0.26 mmol)、3-胺基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(173 mg，0.52 mmol)、TCFH (94 mg，0.34 mmol)及NMI (0.30 mL，3.76 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物傾入100 mL EtOAc中，用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水/0.01% TFA，B：MeOH，0~64%)上純化，得到呈白色固體狀之3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(131 mg)。79%產率(ESI 640.2 (M+H)$^+$)。

|0596|

步驟2：(3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH單水合物(72 mg，1.71 mmol)之EtOH (12.5 mL)及H_2O (0.25 mL)處理3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(131 mg，0.20 mmol) 16小時。將反應混合物用濃HCl酸化至pH 4~5。將反應混合物在真空中濃縮且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**D-P1** (23 mg)及**D-P2** (23 mg)。

【0597】 **D-P1** ESI 612.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.59 - 5.54 (m, 2H), 5.28 - 5.12 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

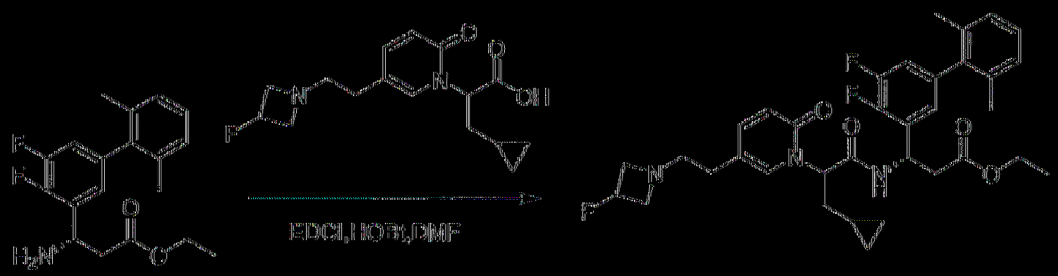
【0598】 **D-P2** ESI 612.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.59 - 5.54 (m, 2H), 5.28 - 5.12 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0599】

3-2. 製備(3*S*)-3-(3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側

氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物E-P1及E-P2)

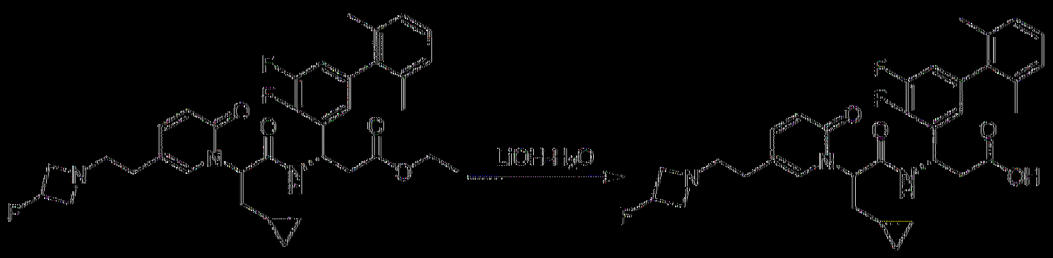
步驟1：(3*S*)-3-(3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(90 mg，0.27 mmol)、3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙酸(125 mg，0.40 mmol)、HOBT (73 mg，0.54 mmol)、EDCI (104 mg，0.54 mmol)及TEA (120 mg，0.81 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50℃下攪拌4小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(60 mg)。35%產率(ESI 624.2 $(M+H)^+$)。

|(0600)|

步驟2：(3*S*)-3-(3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (13 mg，0.32 mmol)之MeOH (2 mL)及H_2O (0.5 mL)處理(3*S*)-3-(3-環丙基-2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(50 mg，0.08 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物E-P1 (1 mg)及E-P2 (1 mg)。

|(0601)| E-P1 ESI 596.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 3H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.71 - 6.70 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.97 - 2.96 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.79 (s, 3H), 0.55 (s, 1H), 0.35 - 0.34 (m, 2H), 0.07 - 0.00 (m, 2H)。

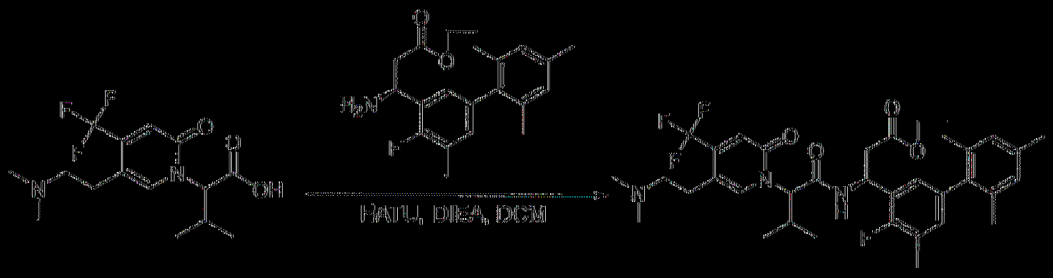
|(0602)| E-P2 ESI 596.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.84 (m, 5H), 6.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 2H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 3.95 - 3.59 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 8H), 0.52 - 0.47 (m, 1H), 0.25 - 0.23 (m, 2H), 0.01 - 0.05 (m, 2H)。

|(0603)|

3-3. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶

-1(2*H*)-基)-3-甲基]醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物F-P1及F-P2)

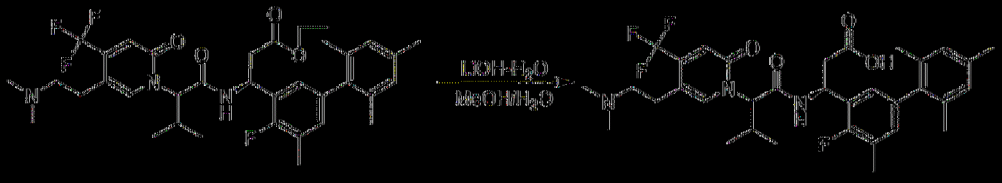
步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基]醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基]酸(150 mg，0.45 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(154 mg，0.45 mmol)、HATU (205 mg，0.54 mmol)及DIEA (175 mg，1.35 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基]醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(100 mg)。33%產率(ESI 660.3 $(M+H)^+$)。

|0604|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基]醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (32 mg，0.75 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶

1(2*H*)-基)-3-甲基丁醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(100 mg，0.15 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**F-P1** (30.0 mg)及**F-P2** (32.0 mg)。

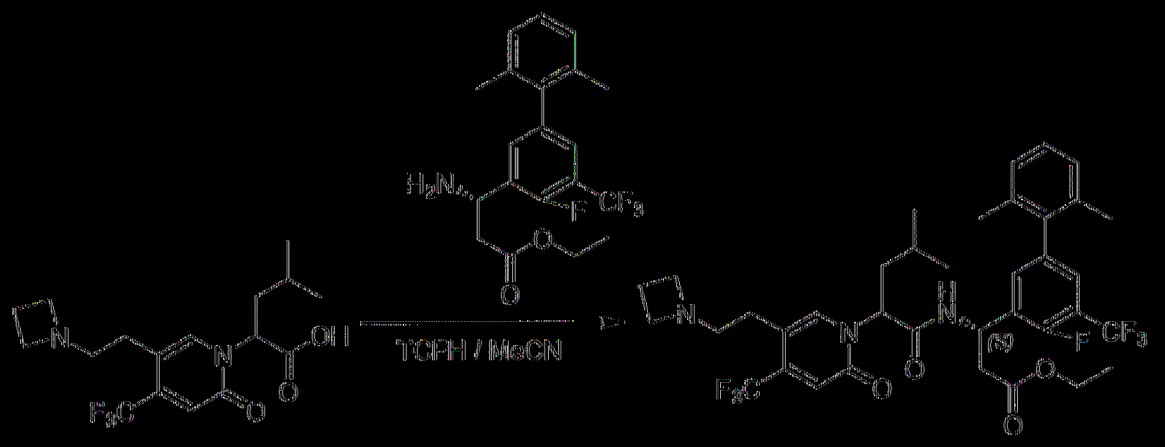
【0605】 **F-P1** ESI 632.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.65 - 5.54 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.06 - 2.85 (m, 4H), 2.80 - 2.63 (m, 8H), 2.53 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

【0606】 **F-P2** ESI 632.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11 - 7.95 (m, 1H), 7.02 - 6.83 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.27 - 2.90 (m, 4H), 2.81 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H), 2.66 - 2.36 (m, 3H), 2.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 1.95 (t, *J* = 5.8 Hz, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.82 - 0.66 (m, 3H)。

【0607】

3-4. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物G-P1及G-P2)

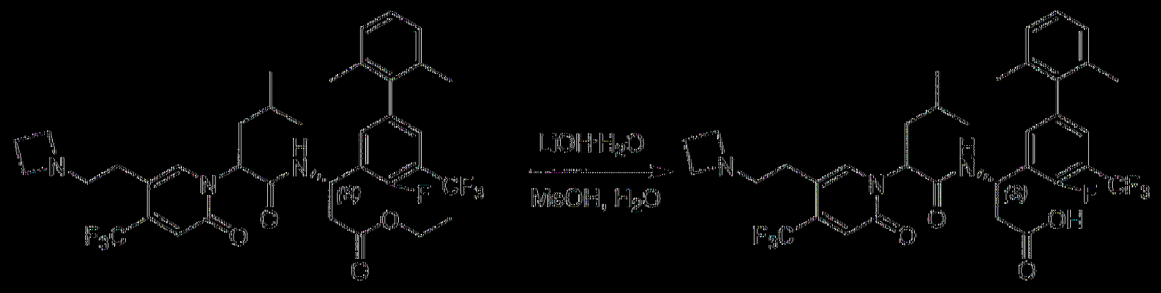
步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.42 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(161 mg，0.42 mmol)、TCFH (235 mg，0.84 mmol)及NMI (138 mg，1.68 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈無色油狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(155 mg)，51%產率(ESI 726.1 $(M+H)^+$)。

|0608|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH單水合物(35 mg，0.84 mmol)之MeOH (4 mL)及

H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(155 mg，0.21 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮混合物且藉由製備型HPLC A (30%-65% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**G-P1** (37.8 mg)及**G-P2** (49.6 mg)。

【0609】 **G-P1** ESI 698.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.71 - 5.54 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 1.13 - 0.79 (m, 6H)。

【0610】 **G-P2** ESI 698.2 (M+H)+。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.813 - 5.80 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.55 - 3.34 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 7H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.42 - 1.37 (m, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 6H)。

【0611】

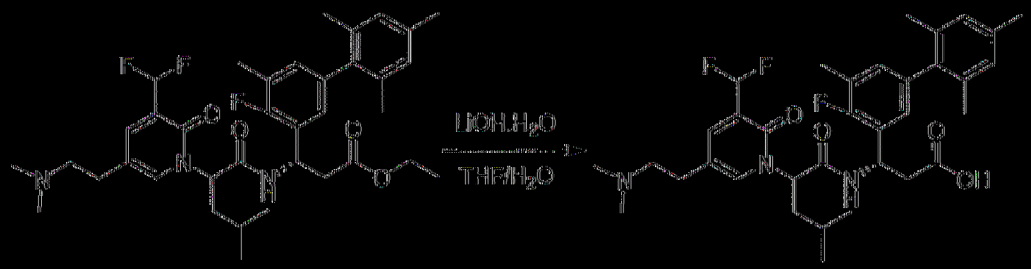
3-5. 製備((3*S*)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物H-P1及H-P2)

步驟1：(3*S*) 3 (2 (3 (二氟甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 丙酸乙酯

將(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(120 mg，0.35 mmol)、2 (3 (二氟甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(138 mg，0.42 mmol)、TCFH (147 mg，0.52 mmol)及NMI (86 mg，1.05 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(3*S*) 3 (2 (3 (二氟甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(150 mg)。65.2%產率(ESI 656.2 (M+H)+)。

|(0612)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (3 (二氟甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (95.5 mg，2.3 mmol)之THF (3 mL)及H_2O

(1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.23 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-70% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**H-P1** (24.0 mg)及**H-P2** (33.0 mg)。

【0613】 **H-P1** ESI 628.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.76 - 6.62 (m, 2H), 6.42 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 5.49 - 5.45 (m, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 6H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 0.89 - 0.78 (m, 6H)。

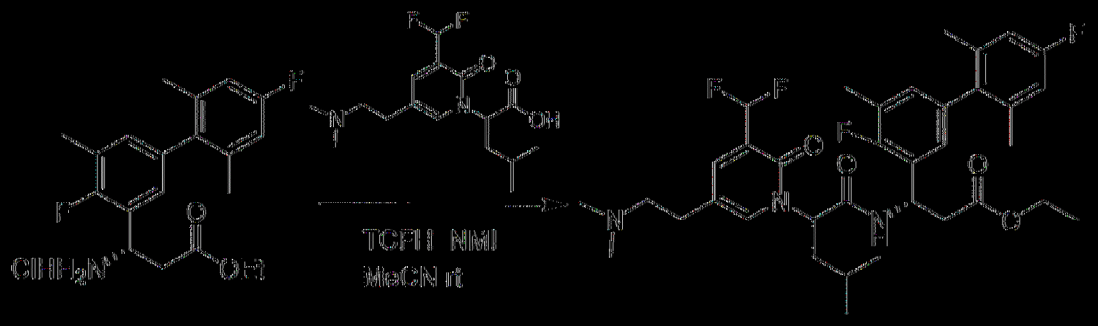
【0614】 **H-P2** ESI 628.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 4H), 6.49 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 5.50 - 5.45 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.33 - 1.30 (m, 1H), 0.80 - 0.77 (m, 6H)。

【0615】

3-6. 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物I-P1及I-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟

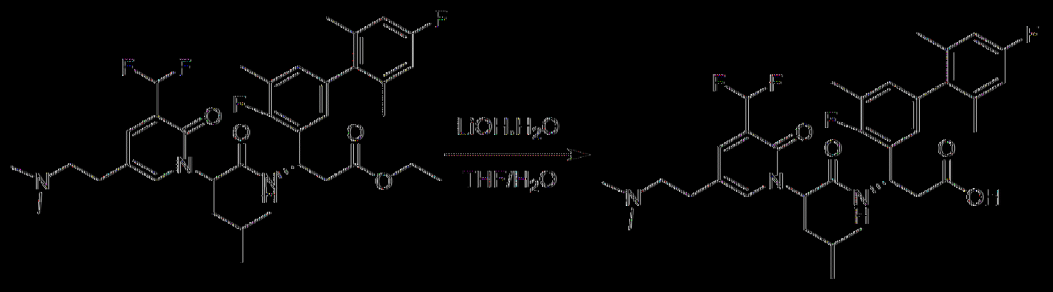
甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2 (3 (二氟甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(120 mg，0.39 mmol)、(*S*) 3 胺基 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(120 mg，0.36 mmol)、TCFH (120 mg，0.54 mmol)及NMI (75 mg，1.08 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌20小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈棕色固體狀之(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (3 (二氟甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg)。63.2%產率(ESI 660.3 $(M+H)^+$)。

|0616|

步驟2：(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (3 (二氟甲基) 5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在36℃下用含LiOH單水合物(100 mg，2.3 mmol)之EtOH (6 mL)及H_2O (0.8 mL)處理(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-(二氟甲基)-5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg，0.23 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**I-P1** (20 mg)及**I-P2** (22 mg)。

【0617】 **I-P1** ESI 632.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 2H), 6.74 - 6.67 (m, 4H), 6.46 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.44 (m, 1H), 5.33 - 5.30 (m, 1H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.59 - 2.42 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 0.85 - 0.75 (m, 6H)。

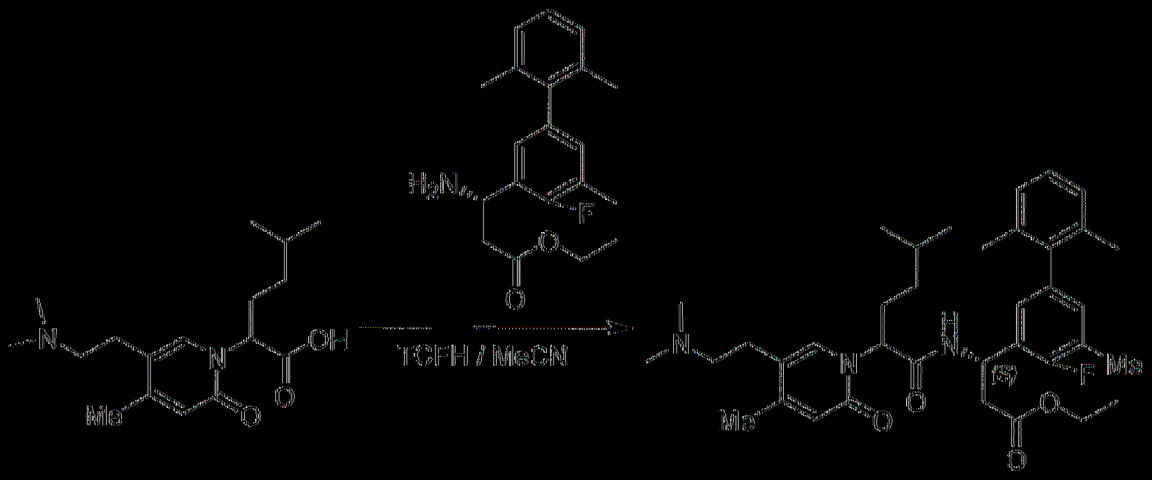
【0618】 **I-P2** ESI 632.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.65 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 0.96 - 0.86 (m, 6H)。

【0619】

3-7. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物J-P1及J-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲

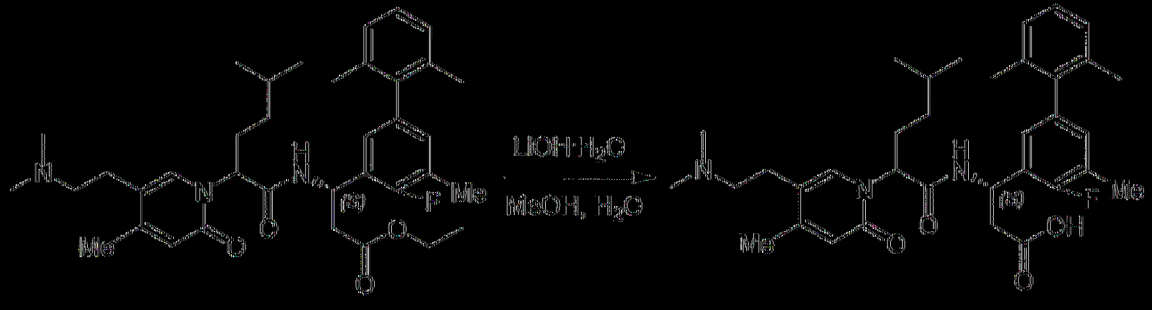
基)吡啶基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯



將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基乙酸(150 mg，0.49 mmol)、3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(*S*) 乙酯(161 mg，0.49 mmol)、TCFH (274 mg，0.98 mmol)及NMI (201 mg，2.45 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈無色油狀之3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基乙醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯(170 mg)。56%產率(ESI 620.2 (M+H)+)。

|(0620)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基乙醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH單水合物(57 mg，1.35 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(170 mg，0.27 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。將反應混合物在真空中濃縮且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**J-P1** (50 mg)及**J-P2** (60.4 mg)。

【0621】 **J-P1** ESI 592.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 6H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.26 (t, *J* = 15.5 Hz, 6H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 16.6 Hz, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 6H)。

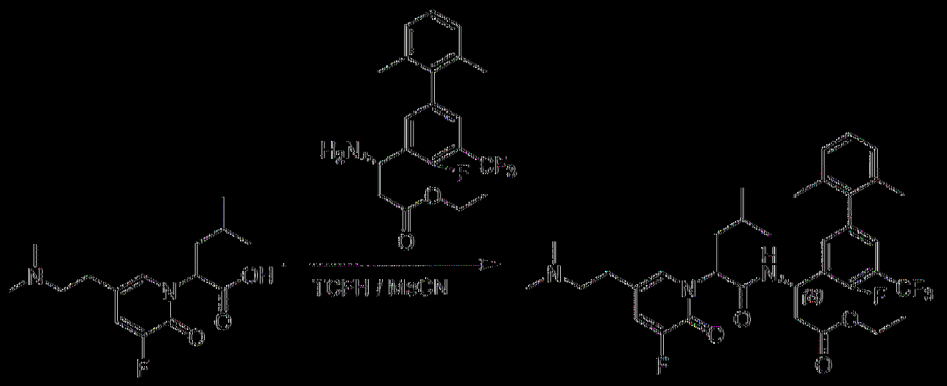
【0622】 **J-P2** ESI 592.3 (M+H)+。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.67 - 5.64 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 17.8 Hz, 6H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.19 (m, 6H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H), 0.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

【0623】

3-8. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸

(化合物K-P1及K-P2)

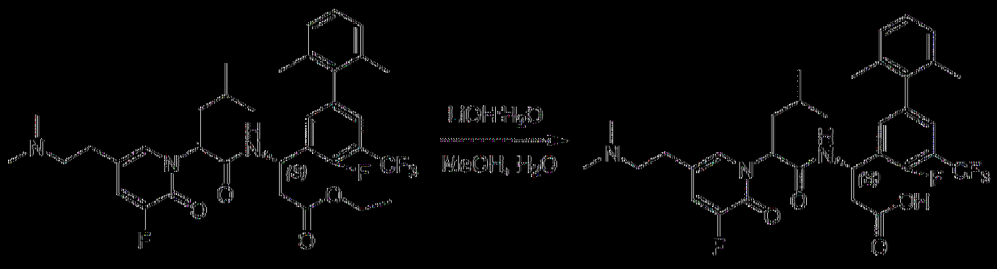
步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(130 mg，0.44 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(169 mg，0.44 mmol)、TCFH (246 mg，0.88 mmol)及NMI (144 mg，1.76 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(150 mg)。51%產率(ESI 664.2 (M+H)+)。

|0624|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在36℃下用含LiOH單水合物(39 mg，0.92 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(150 mg，0.23 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。將反應混合物在真空中濃縮且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**K-P1** (41 mg)及**K-P2** (46.8 mg)。

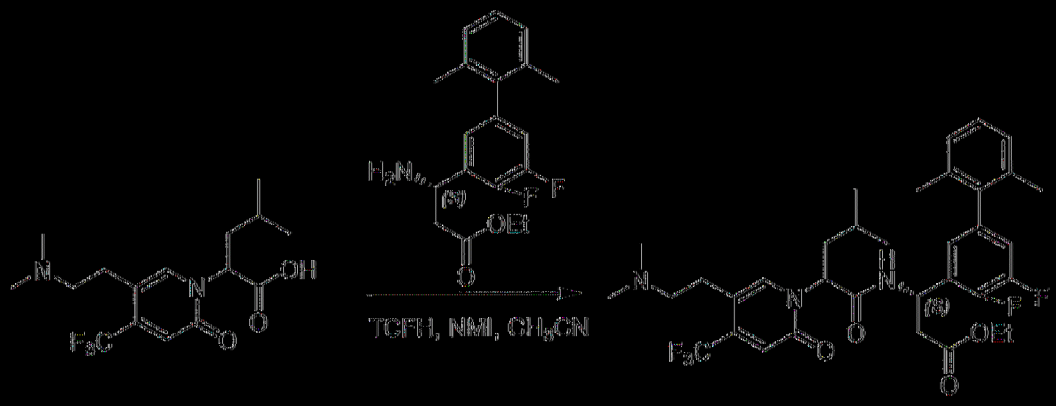
【0625】 **K-P1** ESI 636.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 7H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 5H), 1.94 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 0.96 - 0.91(m, 6H)。

【0626】 **K-P2** ESI 636.2 (M+H)+。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 5.55 - 5.49 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 7H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 7H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 0.81 - 0.78 (m, 6H)。

【0627】

3-9. 製備(3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物L-P1及L-P2)

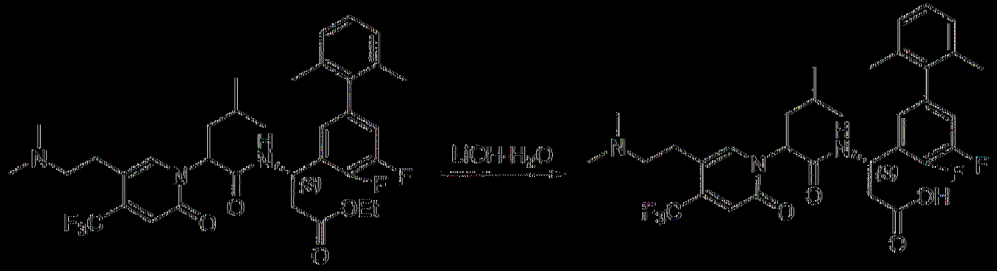
步驟1：(3*S*) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(100 mg，0.29 mmol)、(*S*) 3 胺基 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(96 mg，0.29 mmol)、TCFH (100 mg，0.34 mmol)及NMI (96.0 mg，1.14 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(131 mg)。68.1%產率(ESI 664.2 $[M+H]^+$)。

|(0628)|

步驟2：(3*S*) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在30℃下用含LiOH-H_2O (100.0 mg，2.38 mmol)之THF (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(131.0 mg，0.19 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**L-P1** (11.1 mg)及**L-P2** (19.0 mg)。

【0629】 **L-P1** ESI 636.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.83 - 6.76 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.58 - 5.45 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.84- 2.81 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.62 - 2.60 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.33 - 1.30 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 6H)。

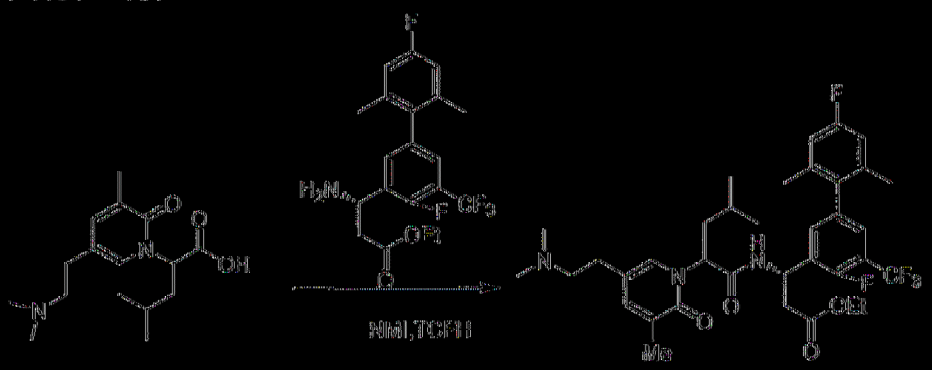
【0630】 **L-P2** ESI 636.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 3H), 6.90 - 6.80 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.63 - 5.59 (m, 1H), 5.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.08(m, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.58 - 2.38 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 7H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

【0631】

3-10. 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物M-P1及M-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯

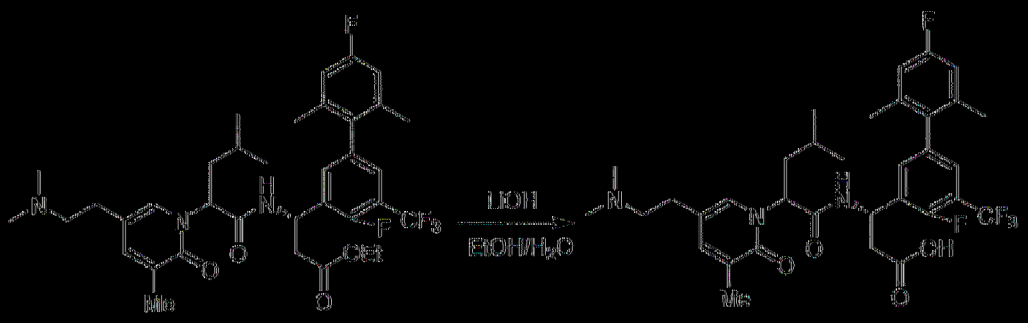
胺基)內酸乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(160 mg，0.54 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯(260 mg，0.64 mmol)、TCFH (226 mg，0.81 mmol)、NMI (221.4 mg，2.7 mmol)及CH_3CN (5 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈無色油狀之(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸乙酯(180 mg)。50%產率(ESI 678.3 (M+H)+)。

[0632]

步驟2：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (39 mg，0.92 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O

(1 mL)處理(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(180 mg，0.26 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**M-P1** (50 mg)及**M-P2** (53.0 mg)。

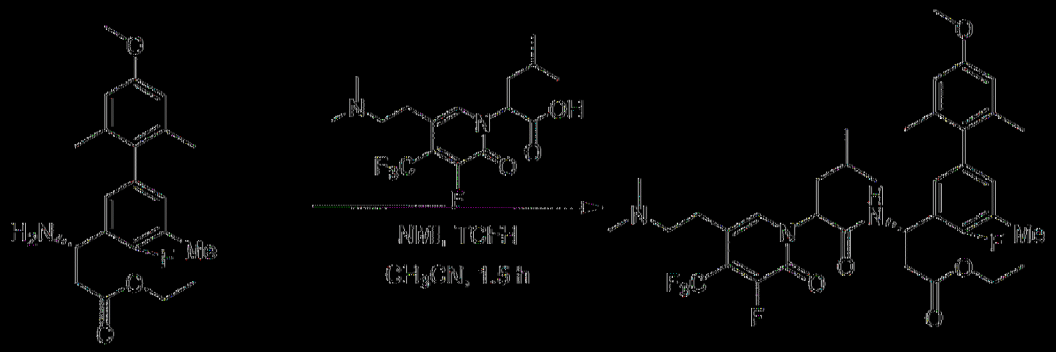
【0633】 **M-P1** ESI 650.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.56 - 5.47 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 9H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 8H), 1.86 (s, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 6H)。

【0634】 **M-P2** ESI 650.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 5.65 - 5.54 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 2.97 - 2.75 (m, 8H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 11H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 6H)。

【0635】

3-11. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物P-P1及P-P2)

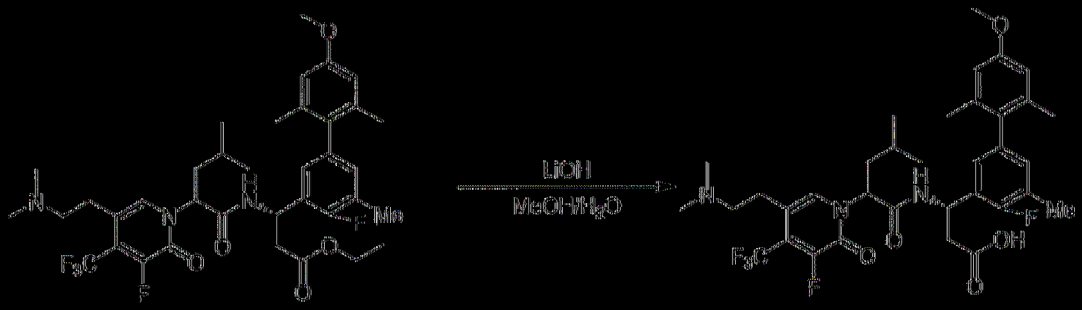
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 4' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(220 mg，0.60 mmol)、2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(100 mg，0.55 mmol)、TCFH (230 mg，0.82 mmol)及NMI (177 mg，2.18 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌20小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 4' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(214 mg)，56%產率(ESI 708.3 (M+H)+)。

|(0636)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 4' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH H_2O (52 mg，1.24 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O

(1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(214 mg，0.30 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**P-P1** (39.8 mg)及**P-P2** (48.6 mg)。

【0637】 **P-P1** ESI 680.4$(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 6.88 - 6.85(m, 2H), 6.64 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.17 - 2.92 (m, 4H), 2.82 - 2.69 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 5H), 1.83 (s, 1H), 1.51 - 1.41(m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

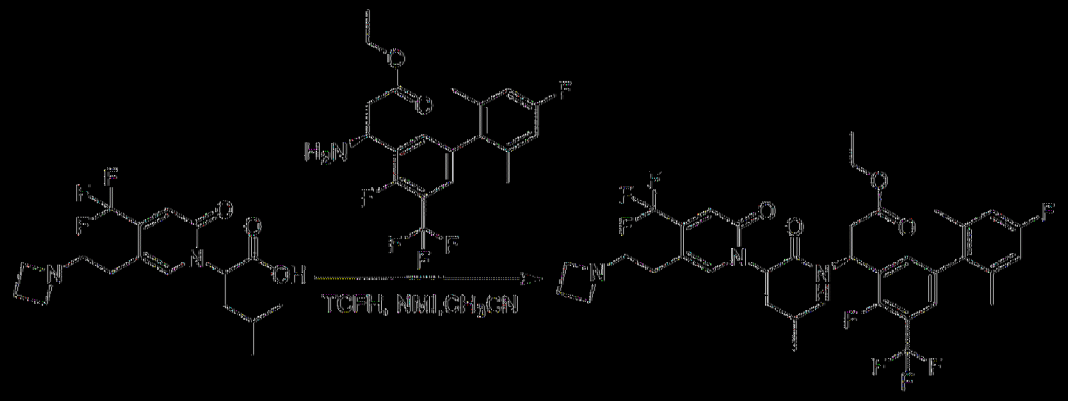
【0638】 **P-P2** ESI 680.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.60 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 5.73 - 5.70 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 7H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.45 - 1.41 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 6H)。

【0639】

3-12. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物R-P1及R-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲

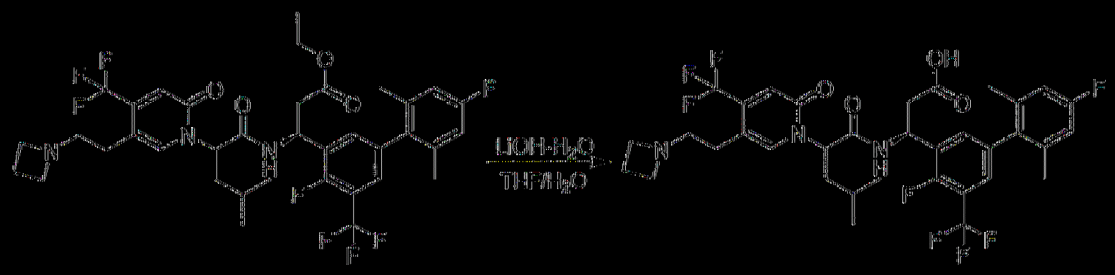
基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100 mg，0.28 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(112 mg，0.28 mmol)、NMI (69 mg，0.84 mmol)及TCFH (95 mg，0.34 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(7% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(180 mg)。87%產率(ESI 744.1 [M+H]+)。

|0640|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (50 mg，1.20 mmol)之THF (3 mL)、MeOH

(2 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(180 mg，0.24 mmol) 16小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**R-P1** (65.0 mg)及**R-P2** (35.0 mg)。

【0641】 **R-P1** ESI 716.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 2.91 - 2.69 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 0.99 - 0.91 (m, 6H)。

【0642】 **R-P2** ESI 716.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.69 - 2.42 (m, 4H), 2.03 - 1.92 (m, 7H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 6H)。

【0643】

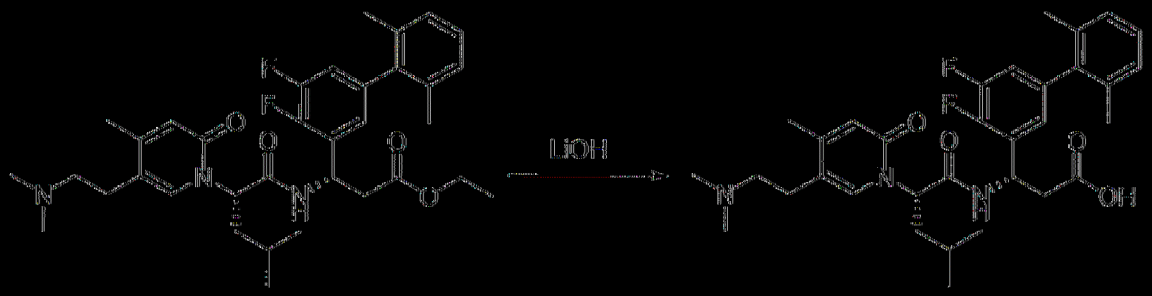
3-13. 製備(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物S-P1及S-P2)

步驟1：(S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(80 mg，0.27 mmol)、(S) 3 胺基 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(100 mg，0.30 mmol)、EDCI (77 mg，0.41 mmol)、TEA (0.2 mL)及HOBt (36 mg，0.27 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌20小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之(S) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 ((S) 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(75 mg)。45%產率(ESI 610.3 $(M+H)^+$)。

|(0644)|

步驟2：(S) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 ((S) 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH單水合物(26 mg，0.62 mmol)之MeOH (2 mL)及H_2O (1 mL)處理(S) 3 (4,5 二氟 2',6' 二甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 ((S) 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(75 mg，0.12 mmol) 2 h。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH

4~5。在真空中濃縮混合物且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**S-P1** (28 mg)及**S-P2** (38 mg)。

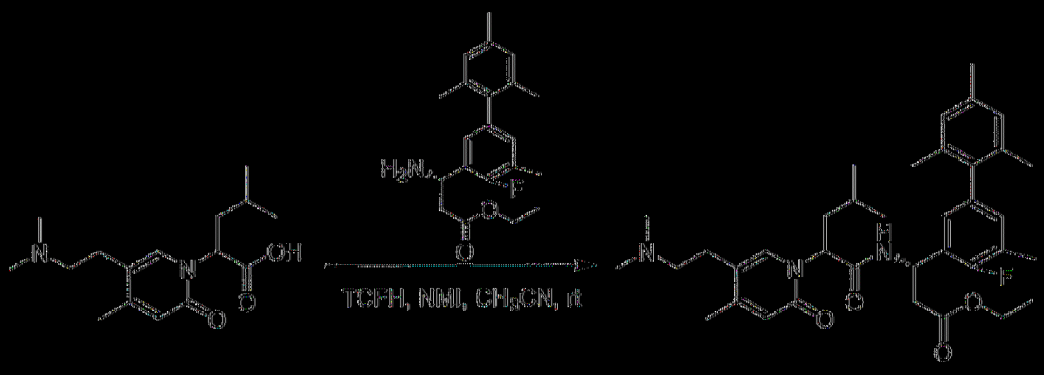
【0645】 **S-P1** ESI 582.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 3.33 - 3.13 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 8H), 1.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 6H)。

【0646】 **S-P2** ESI 582.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.67 - 5.64 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 8H), 2.63 (dd, *J* = 15.2, 4.2 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.2, 9.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.41- 1.37 (m, 1H), 0.90 - 0.88 (m, 6H)。

【0647】

3-14. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物T-P1及T-P2)

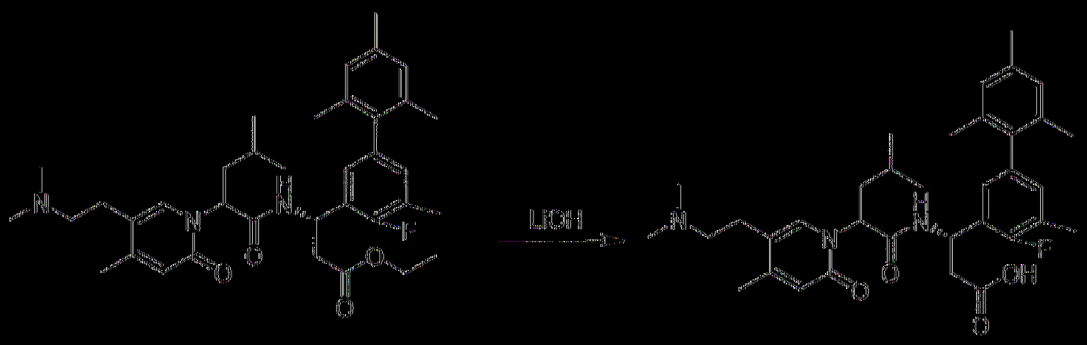
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100.0 mg，0.34 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(117.0 mg，0.34 mmol)、TCFH (190.4 mg，0.68 mmol)、NMI (115.5 mg，1.36 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈白色油狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(95.0 mg)。45%產率(ESI 620.3 $(M+H)^+$)。

|(0648)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (25.2 mg，0.60 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-

1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(95.0 mg，0.15 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**T-P1** (26.2 mg)及**T-P2** (58.3 mg)。

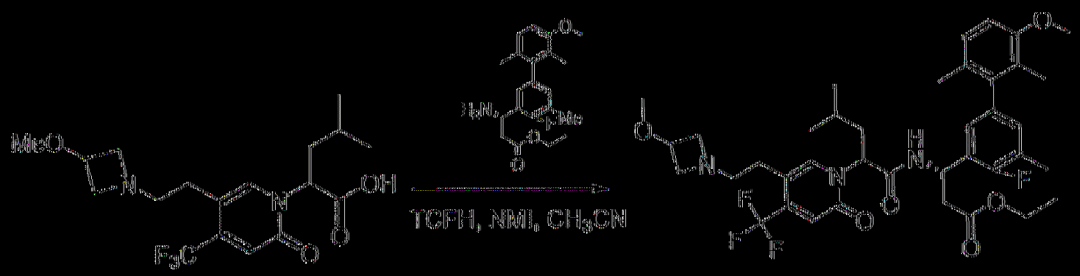
【0649】 **T-P1** ESI 592.3$(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.69 - 5.56 (m, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.71 - 2.51 (m, 8H), 2.36 - 2.17 (m, 9H), 2.06 - 1.88 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.51 - 1.30 (m, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 6H)。

【0650】 **T-P2** ESI 592.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.69 - 5.50 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 38.2 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 33.5 Hz, 8H), 2.70 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 9H), 2.04 - 1.87 (m, 7H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.47 - 1.26 (m, 1H), 0.99 - 0.78 (m, 6H)。

【0651】

3-15. 製備(3*S*)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物N-P1及N-P2)

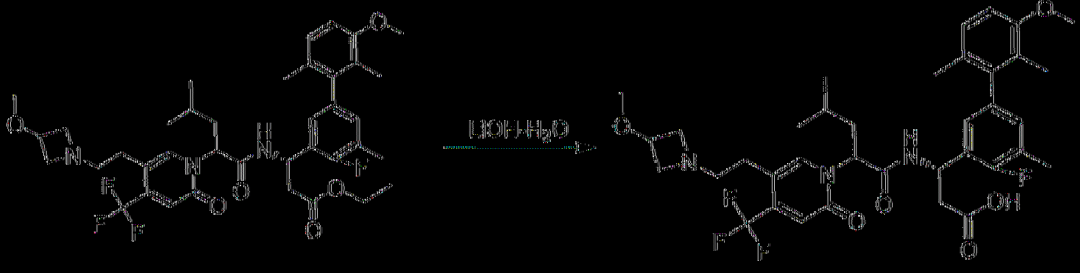
步驟1：(3*S*)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(272 mg，0.70 mmol，1.25 *eq*)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯(200 mg，0.56 mmol，1.00 *eq*)、NMI (0.5 mL)及TCFH (232 mg，0.83 mmol，1.50 *eq*)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到(3*S*)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸乙酯(201 mg)。49%產率(ESI *m/z* 732.2 [M+H]+)。

[0652]

步驟2：(3*S*)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (44 mg，1.08 mmol，4.00 *eq*)之MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)處理(3*S*)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)

吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(201 mg，0.27 mmol，1.00 *eq*)2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**N-P1** (31 mg)及**N-P2** (41 mg)。

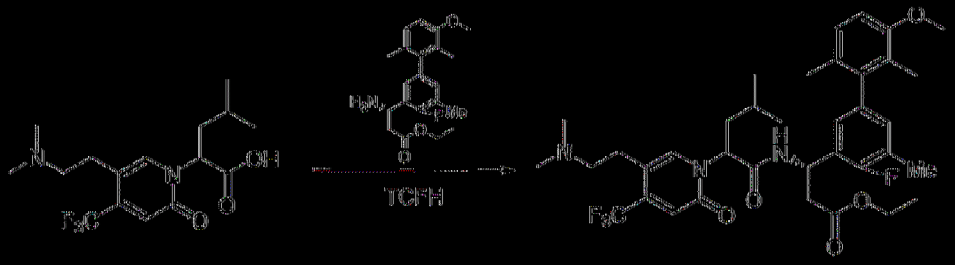
【0653】 **N-P1** ESI 704.4$(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.03 - 6.79 (m, 5H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 4.21 - 4.18 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 4H), 2.29(s, 3H), 1.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 6H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

【0654】 **N-P2** ESI 704.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.80 (m, 4H), 5.74 - 5.62 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 2.85 - 2.63 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.42 - 1.39 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

【0655】

3-16. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物U-P1及U-P2)

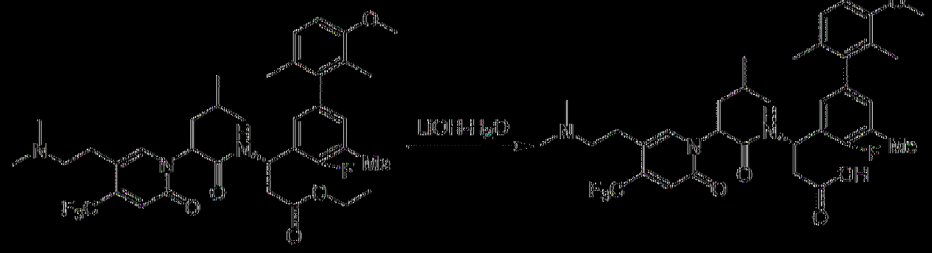
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(232 mg，0.67 mmol，1.20 *eq*)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg，0.56 mmol，1.00 *eq*)、NMI (0.5 mL)及TCFH (233 mg，0.83 mmol，1.50 *eq*)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(250 mg)。65%產率(ESI 690.2 [M+H]$^+$)。

|0656|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (19 mg，0.81 mmol，2.50 *eq*)之MeOH (5 mL)及H_2O (0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲

基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(250 mg，0.32mmol, 1.00 *eq*) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**U-P1** (40.0 mg)及**U-P2** (55.0 mg)。

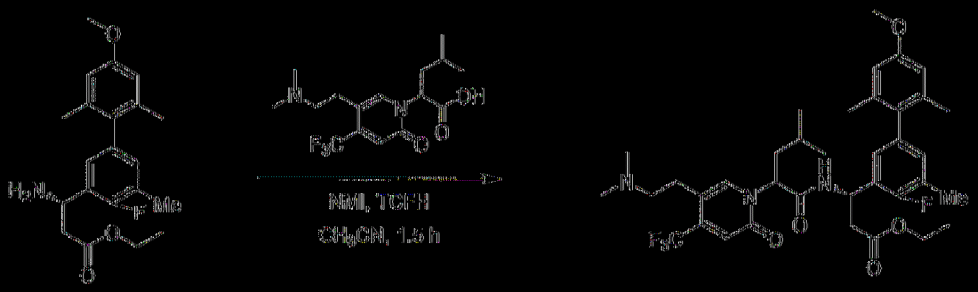
【0657】 **U-P1** ESI 662.3$(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90(s, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 4H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 5.58 - 5.55 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.74- 2.69 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.67 (m, 6H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

【0658】 **U-P2** ESI 662.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84(s, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.79 (m, 4H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 5.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.01- 2.98 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.67- 2.62 (m, 1H), 2.55- 2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 - 1.88 (m, 4H), 1.86 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 1.81 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 1H), 0.90 - 0.88 (m, 6H)。

【0659】

3-17. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物V-P1及V-P2)

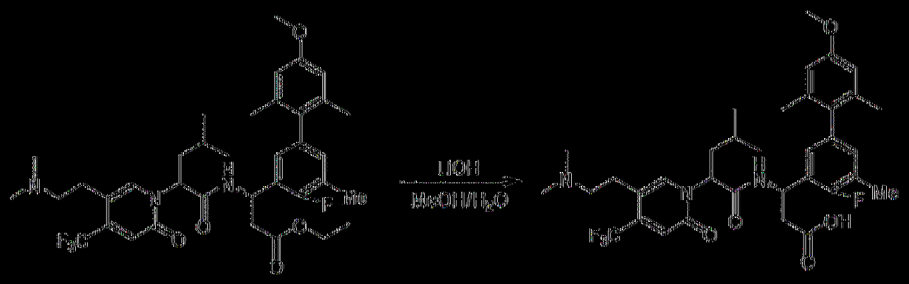
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(170 mg，0.49 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(176 mg，0.49 mmol)、NMI (160 mg，1.96 mmol)及TCFH (205.8 mg，0.74 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(9:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(131 mg)。39%產率(ESI 690.3 [M+H]+)。

[0660]

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (32 mg，0.76 mmol)之MeOH (10 mL)及H_2O (5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-

聯苯]-3-基)丙酸乙酯(131 mg，0.19 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**V-P1** (24 mg)及**V-P2** (15 mg)。

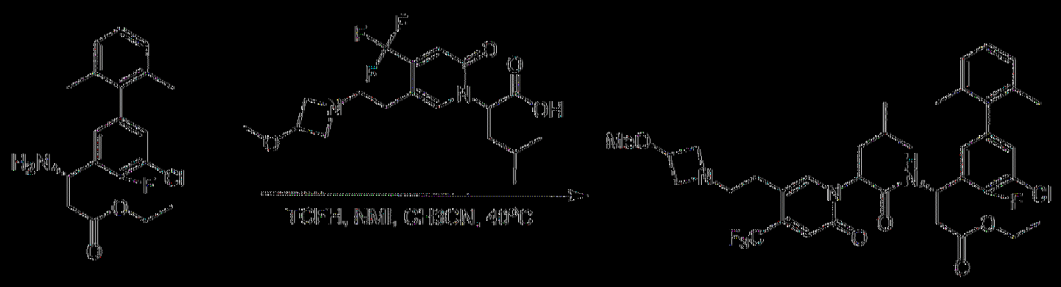
【0661】 **V-P1** ESI 662.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 18.7 Hz, 2H), 5.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.57 - 5.54 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.46 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

【0662】 **V-P2** ESI 662.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.92 - 6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m,1H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 7H), 1.73 - 1.68 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 0.90 - 0.88 (m, 6H)。

【0663】

3-18. 製備(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物W-P1及W-P2)

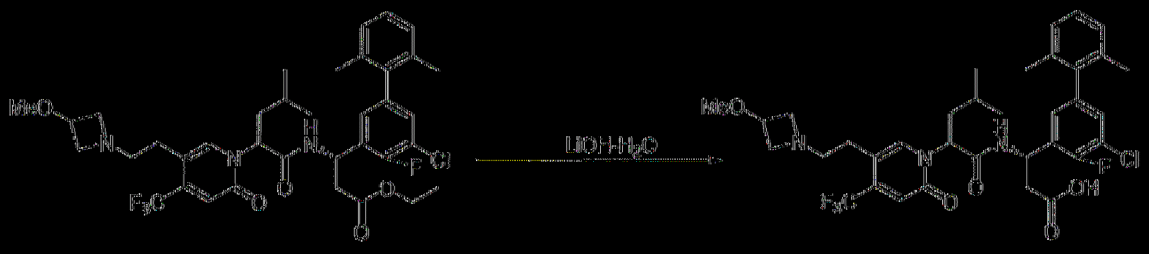
步驟1：(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(167 mg，0.43 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.43 mmol)、TCFH (182 mg，0.65 mmol)及NMI (176 mg，2.15 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在40℃下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg)。48%產率(ESI 722.2 $(M+H)^+$)。

[0664]

步驟2：(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (42 mg，1 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-

甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg，0.21 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**W-P1** (46 mg)及**W-P2** (57 mg)。

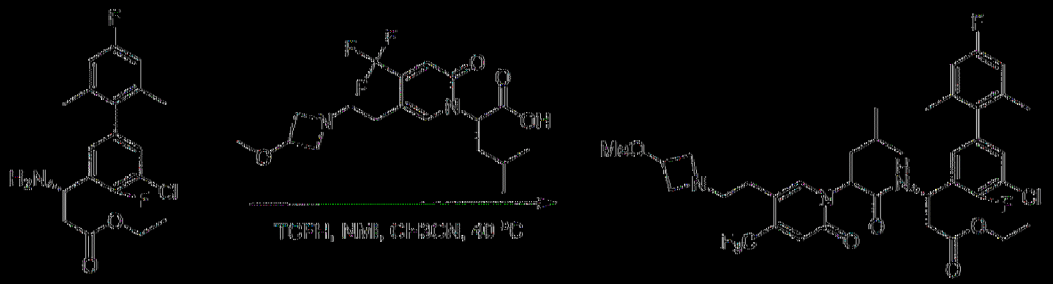
【0665】 **W-P1** ESI 694.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 5.72 - 5.50 (m, 2H), 4.27 - 4.08 (m, 3H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 6H)。

【0666】 **W-P2** ESI 694.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 3H), 3.98 - 3.76 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 5H), 2.99 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.49 (m, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 7H), 1.77 - 1.62 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

【0667】

3-19. 製備(3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物X-P1及X-P2)

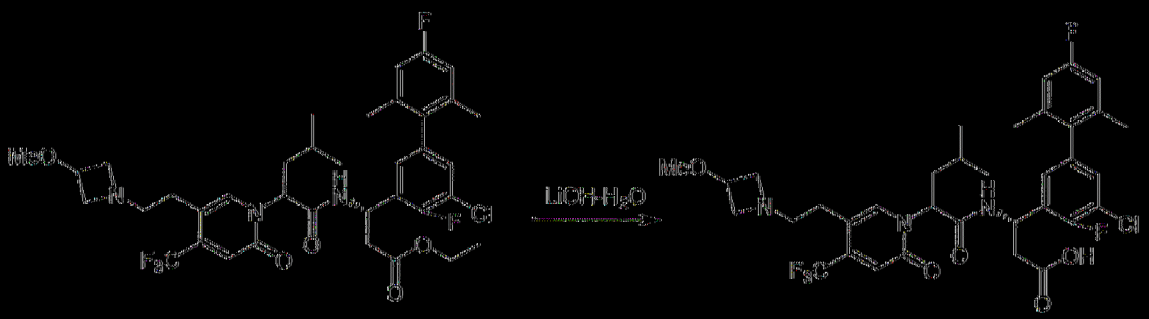
步驟1：(3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(160 mg，0.41 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.41 mmol)、TCFH (174 mg，0.62 mmol)及NMI (168 mg，2.05 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在40℃下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg)。49%產率(ESI 740.2 (M+H)+)。

[0668]

步驟2：(3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (42 mg，1 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O (1

mL)處理(3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg，0.20 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**X-P1** (35 mg)及**X-P2** (49 mg)。

【0669】 **X-P1** ESI 712.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.72 - 5.48 (m, 2H), 4.26 - 4.07 (m, 3H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 4H), 2.08 - 1.95 (m, 5H), 1.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.51 - 1.36 (m, 1H), 1.01 - 0.88 (m, 6H)。

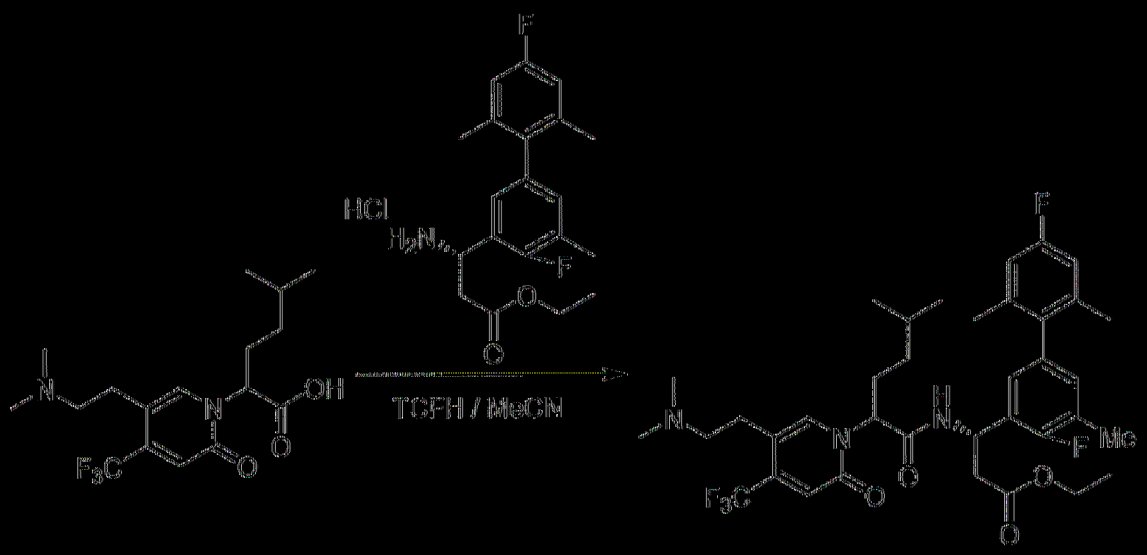
【0670】 **X-P2** ESI 712.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 5.81 - 5.68 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 5H), 3.00 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.47 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 7H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 6H)。

【0671】

3-20. 製備(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-5-甲基己醯胺基)丙酸(化合物Y-P1及Y-P2)

步驟1：3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙

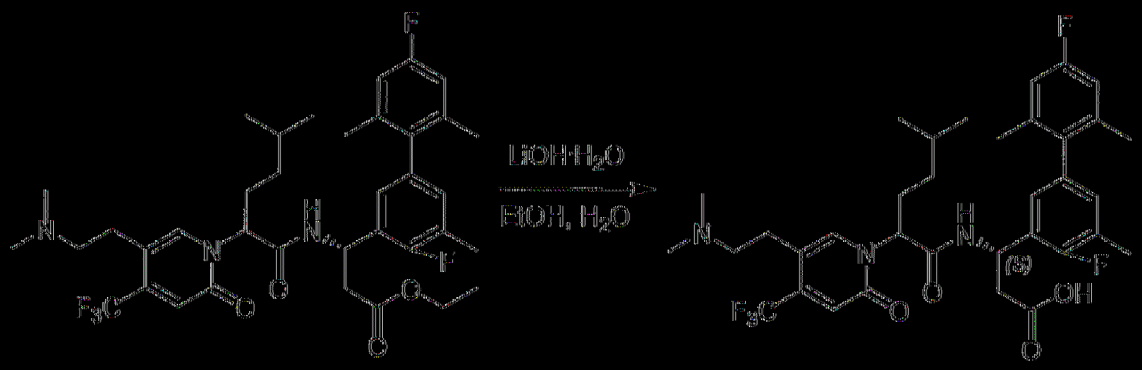
基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基乙醯胺基)丙酸(3*S*) 乙酯



將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基乙酸(273 mg，0.75 mmol)、3 胺基 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(*S*) 乙酯鹽酸鹽(164 mg，0.39 mmol)、TCFH (211 mg，0.75 mmol)及NMI (0.45 mL，5.70 mmol)於乙腈(9 mL)中之混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~80%)上純化，得到呈棕色固體狀之3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基乙醯胺基)丙酸(3*S*) 乙酯(262 mg)。97%產率(ESI 692.3 (M+H)$^+$)。

|(0672)|

步驟2：(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基乙醯胺基)丙酸



在36℃下用含LiOH單水合物(80 mg，1.90 mmol)之EtOH (6 mL)及H_2O (0.10 mL)處理3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)內酸(3*S*)-乙酯(262 mg，0.38 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。將反應混合物在真空中濃縮且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物Y-P1 (68 mg)及Y-P2 (66 mg)。

|(0673)| Y-P1 ESI 664.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 - 5.52 (m, 1H), 5.50 - 5.46 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 8H), 2.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H)。

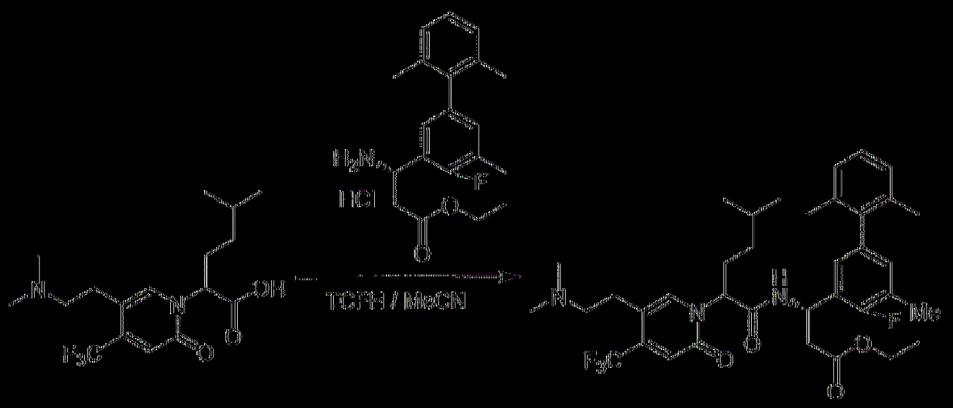
|(0674)| Y-P2 ESI 664.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.72 - 5.68 (m, 1H), 5.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 6H), 2.67 - 2.62

(m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.52 – 1.44 (m, 1H), 1.15 – 0.99 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H)。

|(0675)|

3-21. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物Ⅰ-P1及Ⅰ-P2)

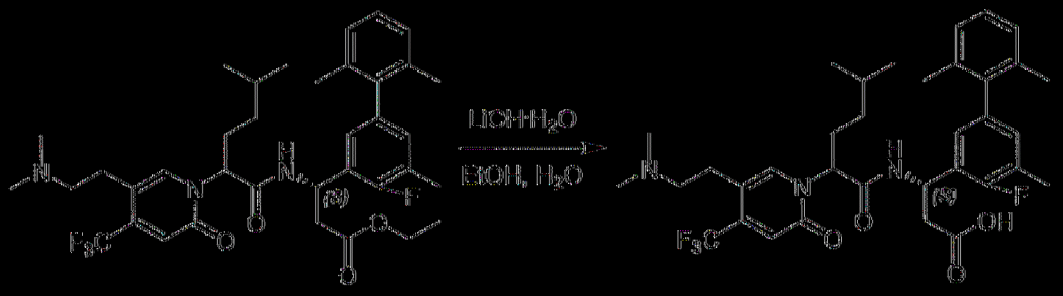
步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己酸(283 mg，0.78 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯鹽酸鹽(170 mg，0.46 mmol)、TCFH (248 mg，0.88 mmol)及NMI (0.21 mL，2.63 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌20小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈棕色固體狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(223 mg)。71%產率(ESI 674.3 (M+H)+)。

[0676]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 5 甲基亞醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在36℃下用含LiOH單水合物(35 mg，0.82 mmol)之EtOH (6 mL)及H_2O (0.08 mL)處理3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 5 甲基亞醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(3S) 乙酯(223 mg，0.33 mmol) 1 h。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。將反應混合物在真空中濃縮且藉由製備型HPLC A (30% 60% MeCN)純化，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物Ⅰ-P1 (60 mg)及Ⅰ-P2 (59 mg)。

[0677] Ⅰ-P1 ESI 646.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 – 6.87 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 – 5.54 (m, 1H), 5.51 – 5.47 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.73 – 2.69 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 1H), 1.13 – 1.03 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H)。

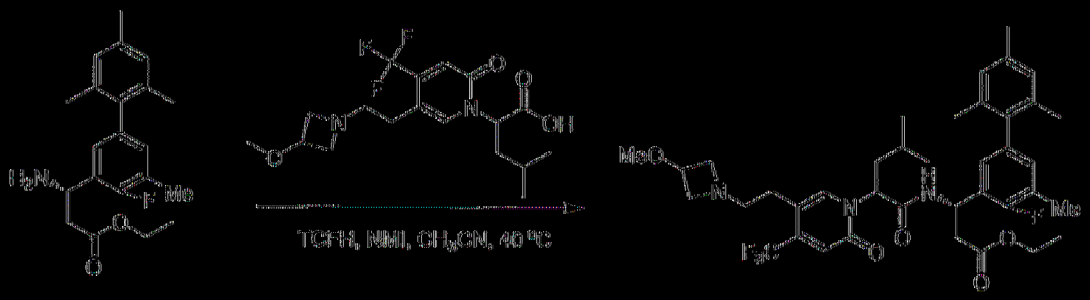
[0678] Ⅰ-P2 ESI 646.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.87 (s, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 3H), 6.94 – 6.88 (m, 3H), 5.73 – 5.69 (m, 1H), 5.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.16 – 0.99 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

|(06'9)|

3-22。 製備(3*S*)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AA-P1及AA-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

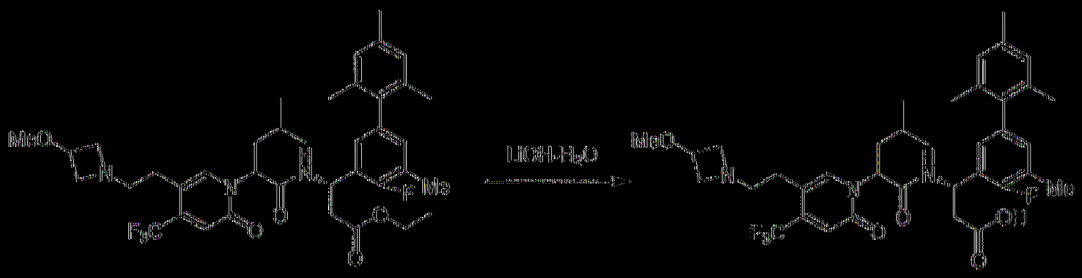


將2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(168 mg，0.43 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.43 mmol)、TCFH (182 mg，0.65 mmol)及NMI (177 mg，2.2 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在40℃下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-

基) 3 (2 (5 (2 (3 甲氧基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸乙酯(160 mg)。51%產率(ESI 716.2 (M+H)⁺)。

|0680|

步驟2：(3*S*) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (3 甲氧基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (42 mg，1 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (3 甲氧基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸乙酯(160 mg，0.22 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AA P1 (46 mg)及AA P2 (61 mg)。

|0681| AA P1 ESI 688.3 (M+H)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.97 – 6.81 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.75 – 5.52 (m, 2H), 4.20 – 4.00 (m, 3H), 3.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 – 2.66 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.04 – 1.90 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.05 – 0.88 (m, 6H)。

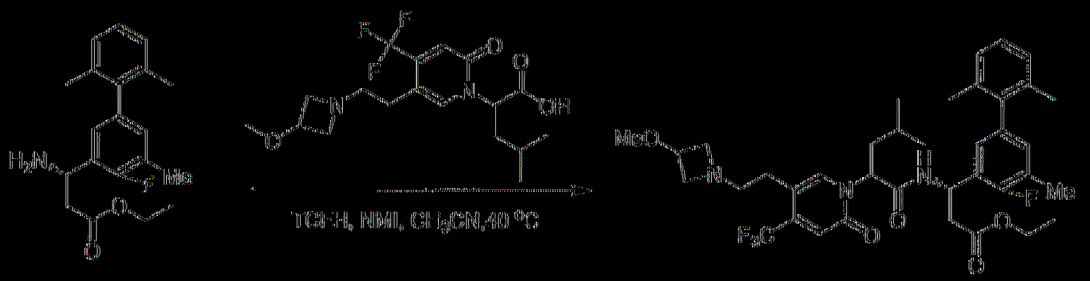
|0682| AA P2 ESI 688.3 (M+H)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.74 (s, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 5H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.21 (m, 3H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 5H), 3.04 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.45 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 6H), 2.07 - 1.88 (m, 7H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 1.03 - 0.83 (m, 6H)。

|(0683)|

3-23. 製備(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AB-P1及AB-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

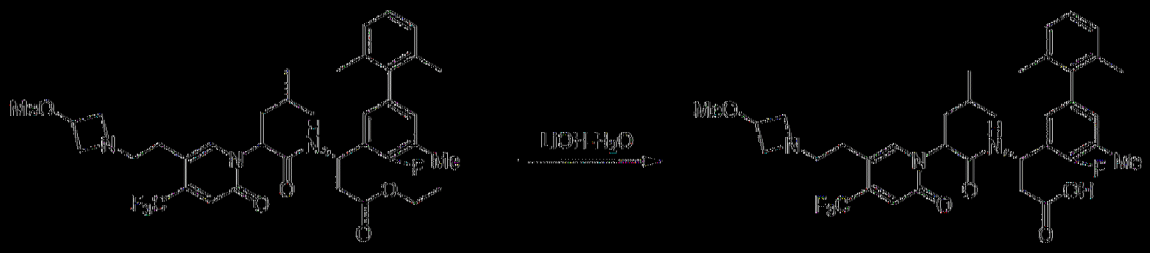


將2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(180 mg，0.46 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.46 mmol)、TCFH (193 mg，0.69 mmol)及NMI (188 mg，2.3 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在40℃下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(140 mg)。43%產率(ESI 702.1

(M+H)⁺)。

|0684|

步驟2：(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (42 mg，1 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(140 mg，0.20 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AB-P1 (34 mg)及AB-P2 (46 mg)。

|0685| AB-P1 ESI 674.3 (M+H)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 3H), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.74 - 5.53 (m, 2H), 4.24 - 4.04 (m, 3H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84 - 2.66 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.52 - 1.34 (m, 1H), 1.14 - 0.86 (m, 6H)。

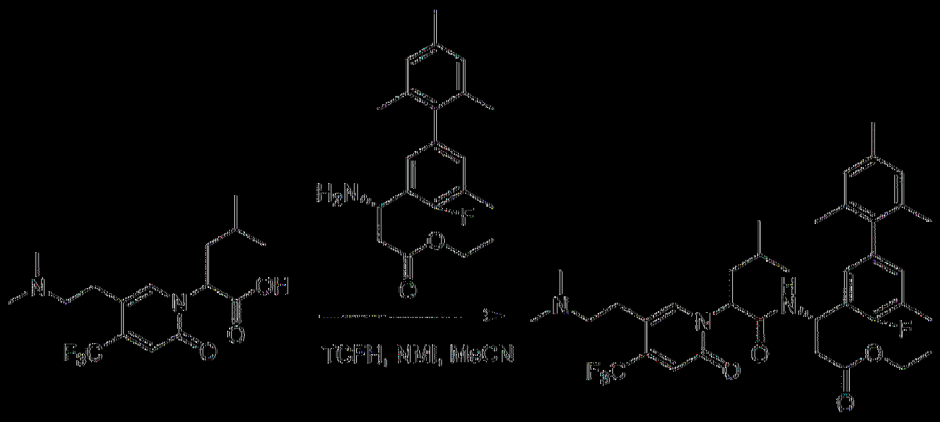
|0686| AB-P2 ESI 674.3 (M+H)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 7.00 - 6.86 (m, 3H), 5.84 - 5.71 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 3H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 3.42 -

3.34 (m, 5H), 3.00 - 2.76 (m, 2H), 2.69 - 2.45 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 7H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 6H)。

[0687]

3-24. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物AC-P1及AC-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯

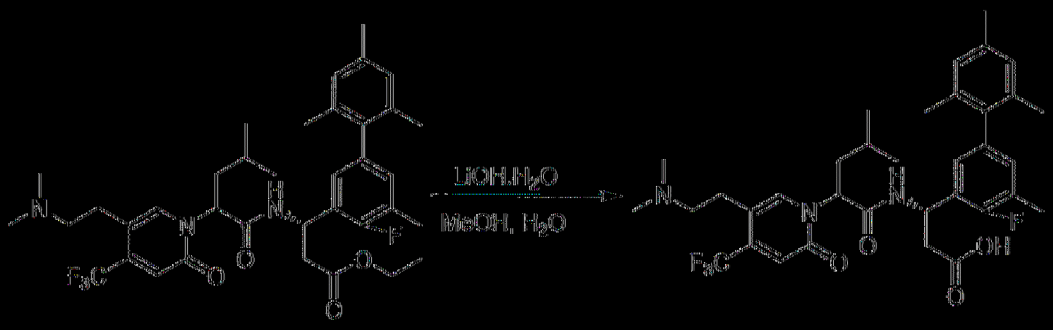


將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.43 mmol，1.0 *eq*)、3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(148 mg，0.361 mg，1.29 mmol，3 *eq*)、TCHF (361 mg，1.29 mmol，3 *eq*)及NMI (176 mg，2.15 mmol，5.0 *eq*)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(130 mg)。

45%產率(ESI 674.2 [M+H]$^+$)。

[0688]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基聯苯 3 基)丙酸



在28℃下用含LiOH H_2O (40 mg，0.95 mmol，5.0 *eq*)之MeOH (4 mL)及水(1 mL)處理3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯(130 mg，0.19 mmol，1.0 *eq*) 1小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AC P1 (42 mg)及AC P2 (34 mg)。

[0689] AC P1 ESI 646.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.57 5.54 (m, 1H), 3.12 3.06 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.78 2.67 (m, 8H), 2.29 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H), 2.02 1.93 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.47 1.41 (m, 1H), 0.97 0.93 (m, 6H)。

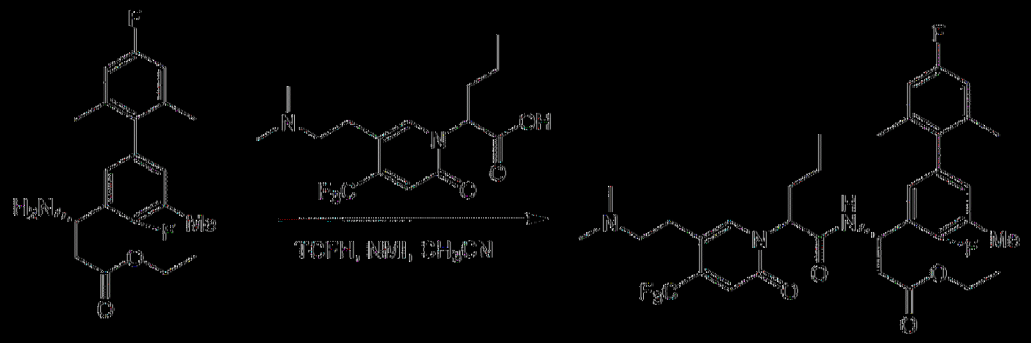
[0690] AC P2 ESI 646.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 5H), 5.73 5.70 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 3.17 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.66

2.60 (m, 1H), 2.55 2.49 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H), 2.01 1.96 (m, 7H), 1.76 1.66 (m, 1H), 1.43 1.36 (m, 1H), 0.93 0.84 (m, 6H)。

|0691|

3 25. 製備(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊醯胺基)內酸(化合物AD P1及AD P2)

步驟1：(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊醯胺基)內酸乙酯

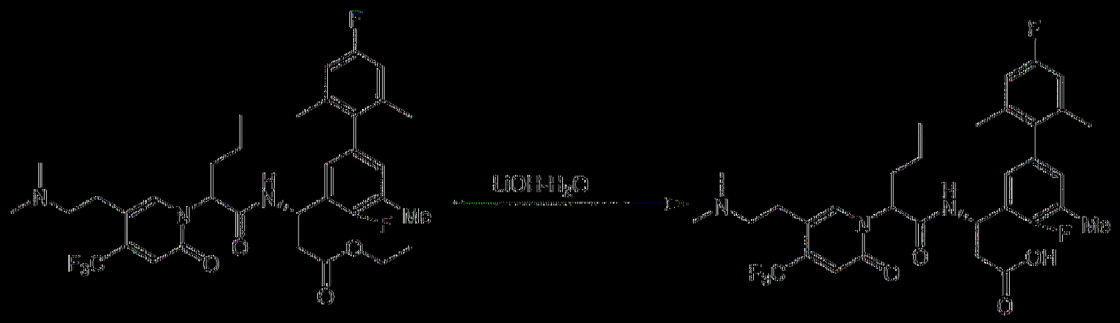


將(*S*) 3 胺基 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(150 mg，0.43 mmol)、2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(174 mg，0.52 mmol)、TCFH (180 mg，0.64 mmol)及NMI (70 mg，0.86 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在20℃下攪拌2小時。將反應混合物在真空中濃縮且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化，得到呈黃色油狀之(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)戊醯胺基)內酸乙酯(200 mg)。70%產率(ESI 664.3 $(M+H)^+$)。

|0692|

步驟2：(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2

(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (37 mg，0.9 mmol)之MeOH (2 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯(200 mg，0.3 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AD-P1 (57 mg)及AD-P2 (51 mg)。

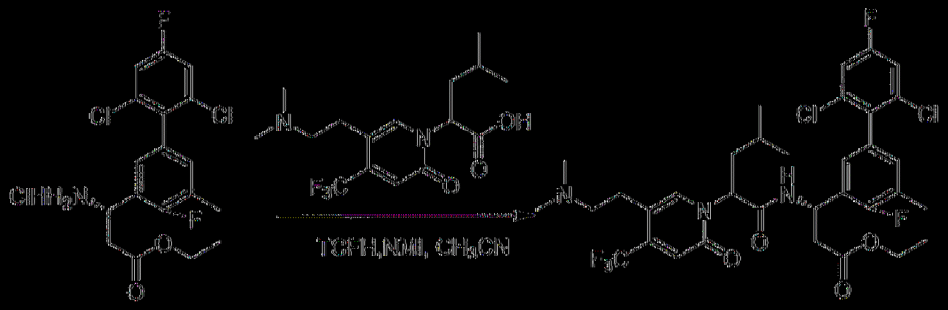
[0693] AD-P1 ESI 636.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.58 - 5.55 (m, 2H), 3.16 - 3.13 (m, 2H), 2.98 - 2.95 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 2.00 (m, 4H), 1.82 (m, 3H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

[0694] AD-P2 ESI 636.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.72 - 5.69 (m, 1H), 5.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.25 - 1.23 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

|0695|

3-26. 製備(3*S*)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AE-P1及AE-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

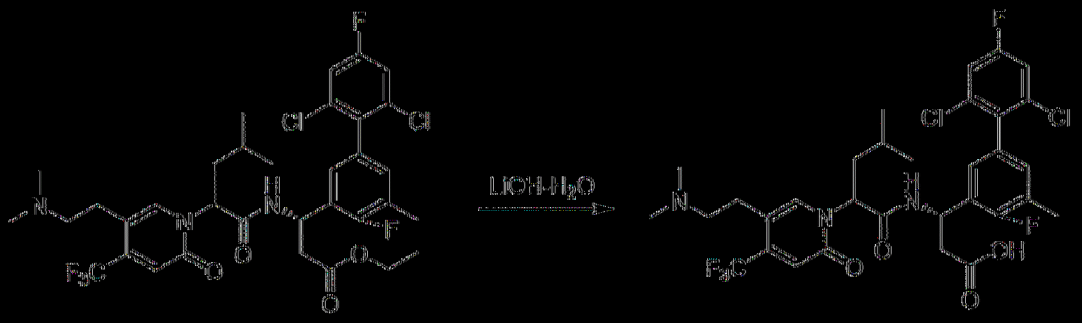


將(*S*)-3-胺基-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(450 mg，1.06 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(370 mg，1.06 mmol)、TCFH (356 mg，1.27 mmol)及NMI (261 mg，3.18 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(3*S*)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(610 mg)。80%產率(ESI 718.0 $(M+H)^+$)。

|0696|

步驟2：(3*S*)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基

基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (32 mg，0.75 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(110 mg，0.15 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AE-P1 (29.0 mg)及AE-P2 (31.0 mg)。

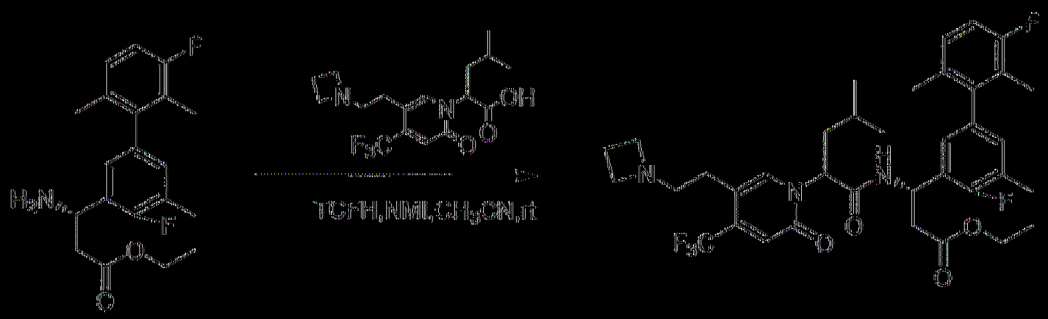
|(0697)| AE-P1 ESI 690.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.38 - 7.5 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 4H), 2.80 - 2.60 (m, 8H), 2.29 (t, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(0698)| AE-P2 ESI 690.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.76 - 5.72 (m, 1H), 5.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 0.90 - 0.87 (m, 6H)。

|(0699)|

3-27. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AF-P1及AF-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0 mg，0.34 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(122.4 mg，0.34 mmol)、TCFH (190.4 mg，0.68 mmol)、NMI (115.5 mg，1.36 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色油狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(90.0 mg)。38%產率(ESI 690.3 $(M+H)^+$)。

|(0700)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)

吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (22 mg，0.52 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(90 mg，0.13 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AF-P1 (15 mg)及AF-P2 (15 mg)。

|(0'01)| AF-P1 ESI 662.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.70 - 5.51 (m, 2H), 4.13 - 3.94 (m, 4H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.96 - 1.70 (m, 5H), 1.50 - 1.32 (m, 1H), 1.01 - 0.83 (m, 6H)。

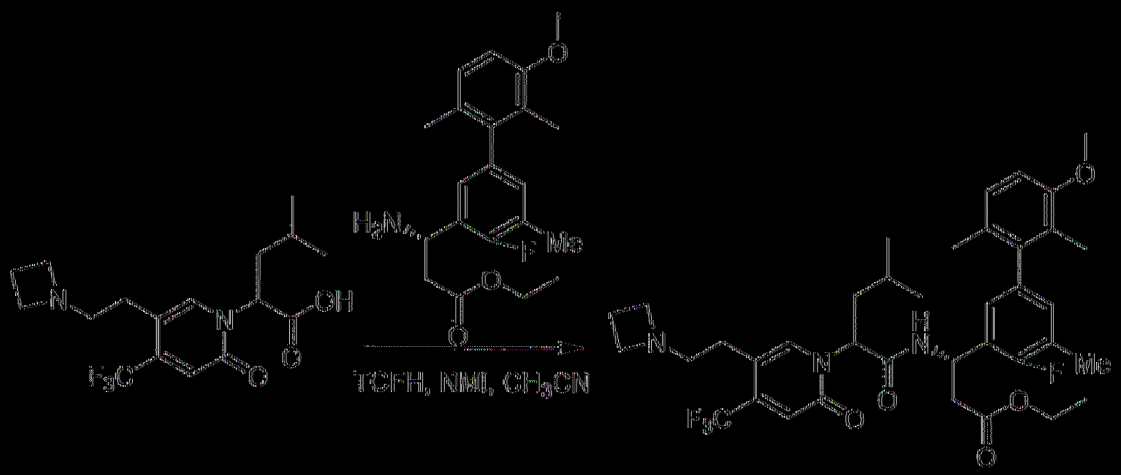
|(0'02)| AF-P2 ESI 662.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.82 (m, 4H), 5.85 - 5.70 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 3H), 2.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.94 - 1.85 (m,

3H), 1.73 – 1.57 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

[(0703)]

3-28. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AG-P1及AG-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

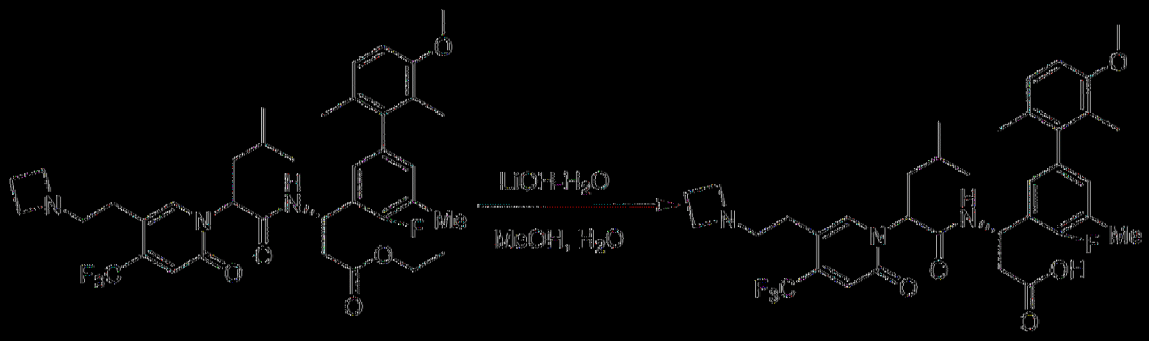


將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(160 mg，0.44 mmol，1.0 *eq*)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(158 mg，0.44 mmol，1.0 *eq*)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(246 mg，0.88 mmol，2 *eq*)及NMI (144 mg，1.76 mmol，4.0 *eq*)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-

(4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(170 mg)。55%產率(ESI 702.1 [M+H]$^+$)。

[0704]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在30℃下用含LiOH·H_2O (40 mg，0.96 mmol，4.0 *eq*)之MeOH (4 mL)及水(1 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(170 mg，0.24 mmol，1.0 *eq*) 1小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AG P1 (50.8 mg)及AG P2 (60 mg)。

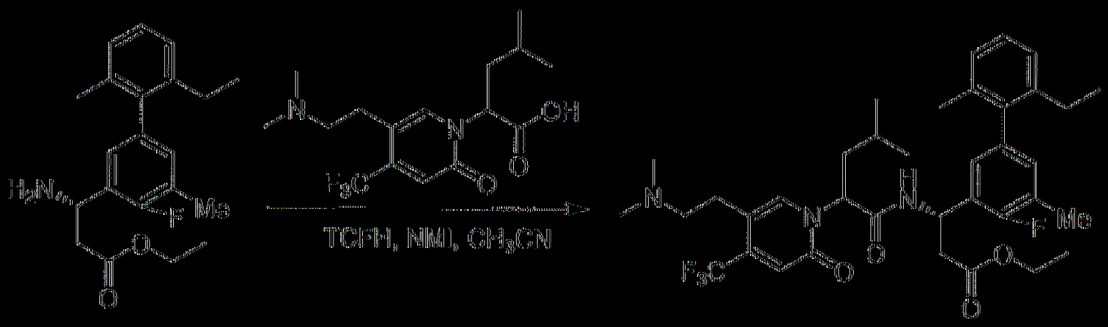
[0705] AG P1 ESI 674.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.76 (m, 4H), 5.63-5.59 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 37.2 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 34.9 Hz, 3H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 0.96 - 0.92 (m, 6H)。

[0706] AG-P2 ESI 674.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 5.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.84 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 3H), 2.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

[0707]

3-29. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AH-P1及AH-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

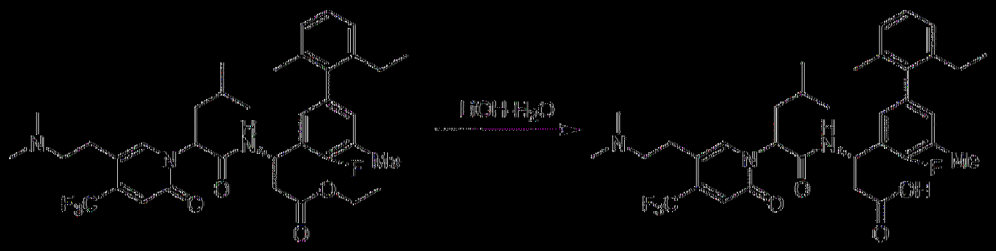


將(*S*)-3-胺基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.43 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(101 mg，0.52 mmol)、TCFH (180 mg，0.64 mmol)及NMI (70 mg，0.86 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在20℃下

攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(180 mg)。62%產率(ESI 674.2 $(M+H)^+$)。

|(0708)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (28 mg，0.66 mmol)之MeOH (2 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.22 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AH-P1 (66 mg)及AH-P2 (46 mg)。

|(0709)| AH-P1 ESI 646.3$(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.70 - 5.57 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 8H), 2.34 - 2.29 (m, 4H), 2.20 - 2.18 (m, 1H), 2.00 -

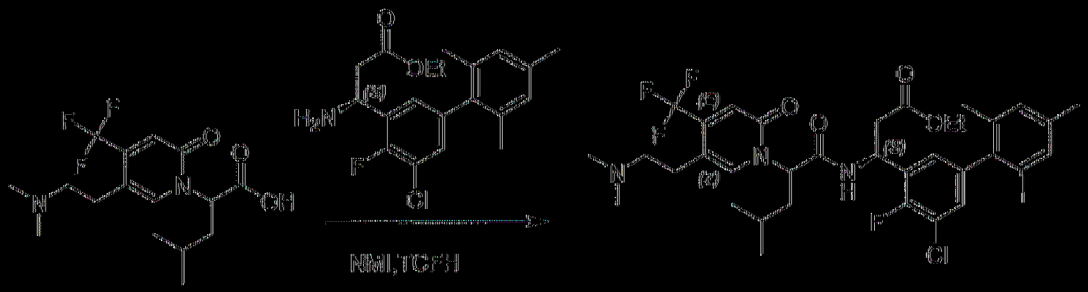
1.96 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 1.02 - 0.92 (m, 8H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

|(0710)| AH-P2 ESI 646.3(M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 5H), 2.00 - 1.97 (m, 4H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.42 - 1.37 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

|(0711)|

3-30. 製備(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AI-P1及AI-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

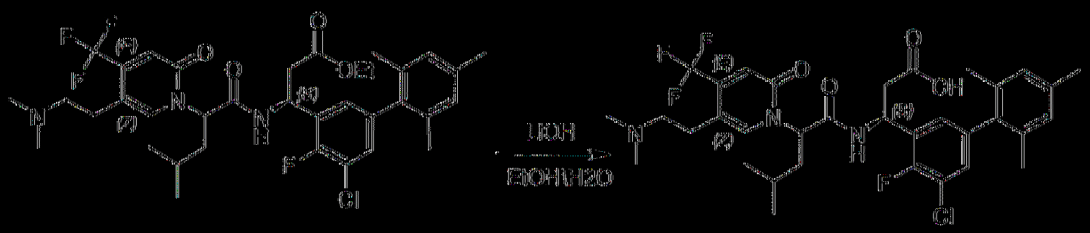


將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(120 mg，0.34 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(145 mg，0.40 mmol)、TCFH (142 mg，

0.51 mmol)、NMI (139.4 mg，1.7 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈紅色油狀之(3*S*) 3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(175 mg)。74%產率(ESI 694.2 $(M+H)^+$)。

|(0'12)|

步驟2：(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (52.5 mg，1.25 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(175 mg，0.25 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AI-P1 (29 mg)及AI-P2 (23 mg)。

|(0'13)| AI-P1 ESI 666.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.70 - 5.65 (m, 1H), 5.56 - 5.62 (m, 1H), 3.17 - 2.89

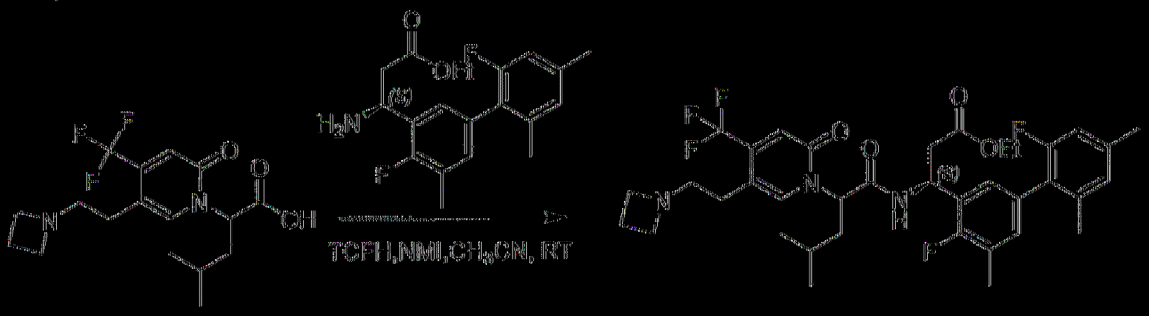
(m, 4H), 2.82 – 2.63 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.03 – 0.83 (m, 6H)。

|(0'14)| AJ-P2 ESI 666.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 7.08 – 6'7.05 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.77 – 5.54 (m, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 3.02 – 2.98 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.71 – 2.47 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.11 – 1.87 (m, 7H), 1.83 – 1.64 (m, 1H), 1.46 – 1.23 (m, 1H), 1.06 – 0.62 (m, 6H)。

|(0'15)|

3-31. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2',4'-二氟-4',5,6'-三甲基聯苯-3-基)內酸(化合物AJ-P1及AJ-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2',4'-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯

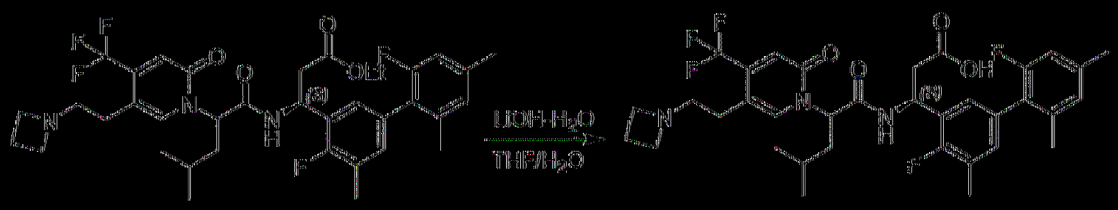


將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.42 mmol)、(S)-3-胺基-3-(2',4'-二氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯(145 mg，0.42 mmol)、TCFH (141 mg，0.50 mmol)及NMI (104 mg，1.26 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(4:1

DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2',4 二氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(130 mg)。45%產率(ESI 690.3 (M+H)⁺)。

[(0'16)]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2',4 二氟 4',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (40 mg，0.95 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2',4 二氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(130 mg，0.19 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AJ P1 (30.0 mg)及AJ P2 (29.7 mg)。

[(0'17)] AJ P1 ESI 662.2 (M+H)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 5.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 4H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.72 – 2.70 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (t,

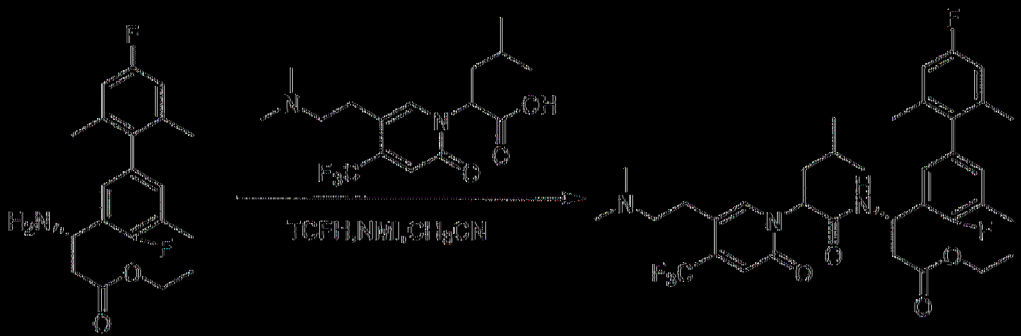
J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 – 1.40 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

|(0’18)| AJ-P2: ESI 662.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.78 – 5.74 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 3H), 2.35 – 2.33 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 2H), 0.91 – 0.88 (m, 6H)。

|(0’19)|

3-32。 製備(3*S*)-3-(4,4’-二氟-2’,5,6’-三甲基-[1,1’-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(化合物AK-P1及AK-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4,4’-二氟-2’,5,6’-三甲基-[1,1’-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸乙酯

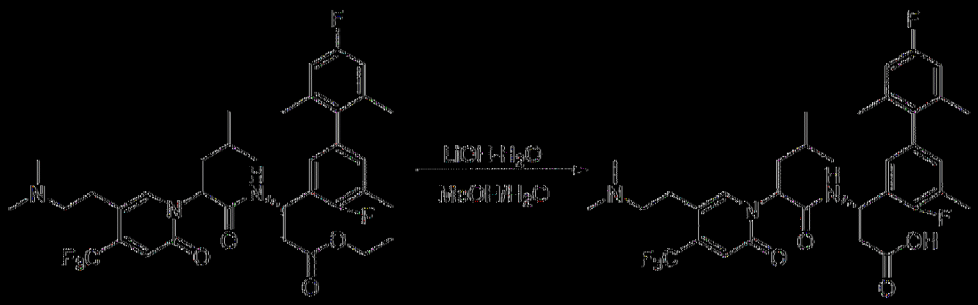


將(*S*)-3-胺基-3-(4,4’-二氟-2’,5,6’-三甲基-[1,1’-聯苯]-3-基)內酸乙酯(150 mg，0.43 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(180 mg，0.51 mmol)、TCFH (240 mg，0.86 mmol)及NMI (106 mg，1.29 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在20℃下

攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水 10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸乙酯(120 mg)。41%產率(ESI 678.1 $(M+H)^+$)。

[0720]

步驟2：(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (18 mg，0.44 mmol)之MeOH (2 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸乙酯(100 mg，0.14 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AK P1 (36 mg)及AK P2 (32 mg)。

[0721] AK P1 ESI 650.3$(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 5H), 5.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.58 - 5.54 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 8H), 2.30

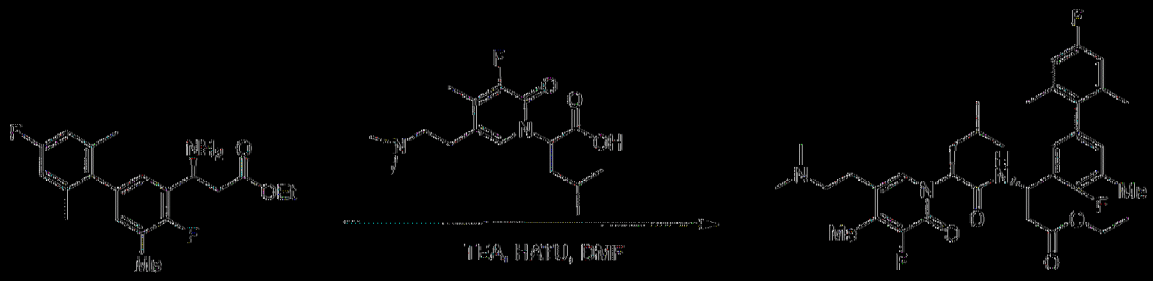
(t, *J* = 8.2 Hz, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 5H), 1.80 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 0.97 – 0.88 (m, 6H)。

|(0722)| AK-P2, ESI 650.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 5H), 5.71 – 5.62 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.00 – 2.97 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 7H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 6H)。

|(0723)|

3-33. 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AL-P1及AL-P2)

步驟1：(*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((*S*)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

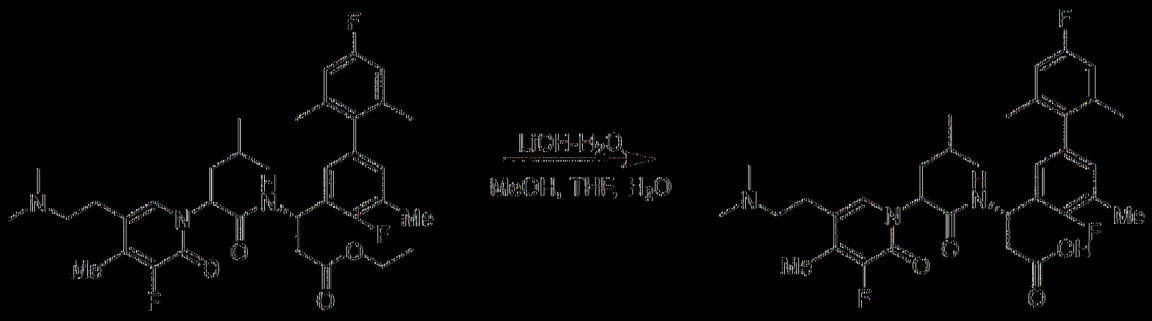


在室溫下向2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(1 g，3.20 mmol)及HATU (2.434 g，6.40 mmol)於DMF (16.01 mL)中之溶液添加TEA (0.892 mL，6.40 mmol)。在攪拌5分鐘之後，將含(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.668 g，4.80 mmol)之5.0 mL DMF添加至溶液中。用200 mL水及10 mL鹽水稀釋反應混合物。對混合物進行洗滌(EtOAc；200 mL ×

3)。使合併有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化，得到呈淺粉色油狀之(S) 3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(1.76 g，86%產率)。(ESI 642 $(M+H)^+$)。

[0724]

步驟2：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH單水合物(391 mg，9.3 mmol，4.0 *eq*)之甲醇(5 mL)、THF (5 mL)及H_2O (5 mL)處理(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(1.65 g，2.6 mmol，1.0 *eq*) 2小時。將反應混合物用1 N HCl水溶液酸化至pH 4~5，在真空中濃縮，且藉由製備型HPLC A純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AL-P1 (383 mg)及AL-P2 (239 mg)。

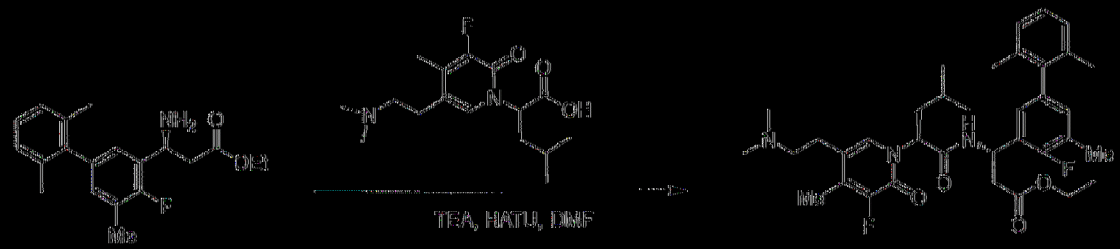
[0725] AL-P1 ESI 614.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (s, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 4H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.72 - 2.61 (m, 2H),

2.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 0.95 – 0.90 (m, 6H)。

|(0'726)| AL-P2 ESI 614.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 24.6, 8.2 Hz, 4H), 5.66 – 5.57 (m, 2H), 3.27 – 3.13 (m, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.25 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.05 – 1.93 (m, 7H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.41 – 1.34 (m, 1H), 0.91 – 0.89 (m, 6H)。

|(0'727)|

3-34. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AM-P1及AM-P2)

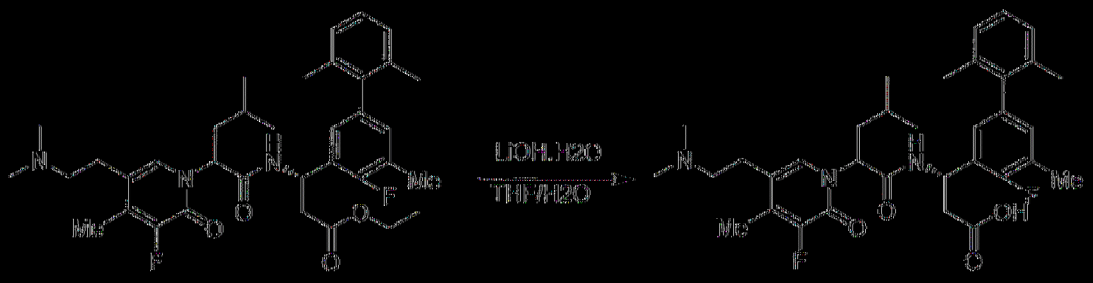


在室溫下向2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(1 g，3.20 mmol)及HATU (2.434 g，6.40 mmol)於DMF (16.01 mL)中之溶液添加TEA (0.892 mL，6.40 mmol)。在攪拌5分鐘之後，將含(S)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.668 g，4.80 mmol)之5.0 mL DMF添加至溶液中。用200 mL水及10 mL鹽水稀釋反應混合物。對混合物進行洗滌(EtOAc；200 mL × 3)。使合併有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化，得到呈淺粉色油狀之(S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-

[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(1.76 g，86%產率)。(ESI 642 (M+H)+)。

[0728]

步驟2：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (162 mg，3.85 mmol)之THF (12 mL)及H_2O (2 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(1.2 g，1.93 mmol) 30 min。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AM-P1 (482 mg)及AM-P2 (237 mg)。

[0729] AM-P1 ESI 596.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 5.68 - 5.64 (m, 1H), 5.51 - 5.48 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.72 - 2.44 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 0.94 - 0.90 (m, 6H)。

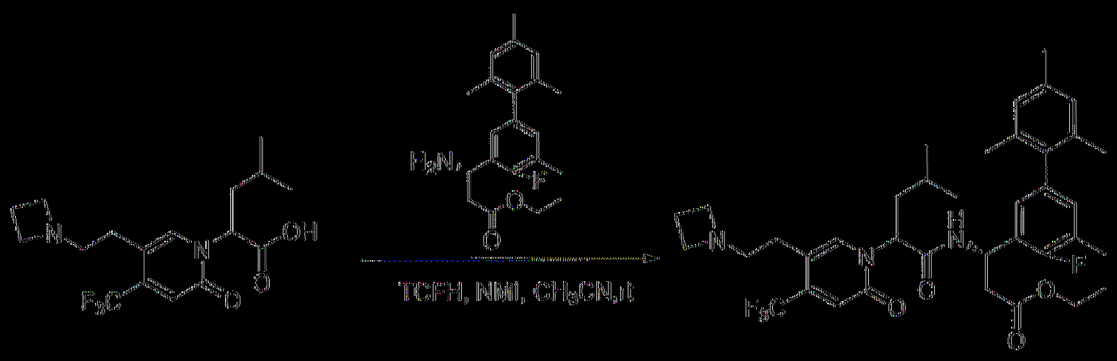
[0730] AM-P2 ESI 596.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.39 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 5.67 - 5.60 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 7H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 0.90(d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

|(0731)|

3-35. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AN-P1及AN-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

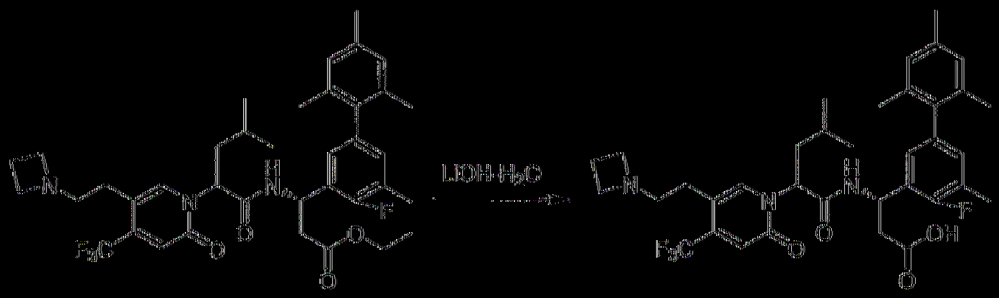


將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.41 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(141 mg，0.41 mmol)、TCFH (230 mg，0.82 mmol)、NMI (135 mg，1.64 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色油狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-

(二氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(90 mg)，32%產率(ESI 686.3 $(M+H)^+$)。

|(0732)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氘雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(二氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (24 mg，0.56 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氘雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(二氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(90 mg，0.14 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AN-P1 (22 mg)及AN-P2 (22 mg)。

|(0733)| AN-P1 ESI 658.3$(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.09 - 1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.49 - 1.30 (m, 1H), 1.04 - 0.83 (m, 6H)。

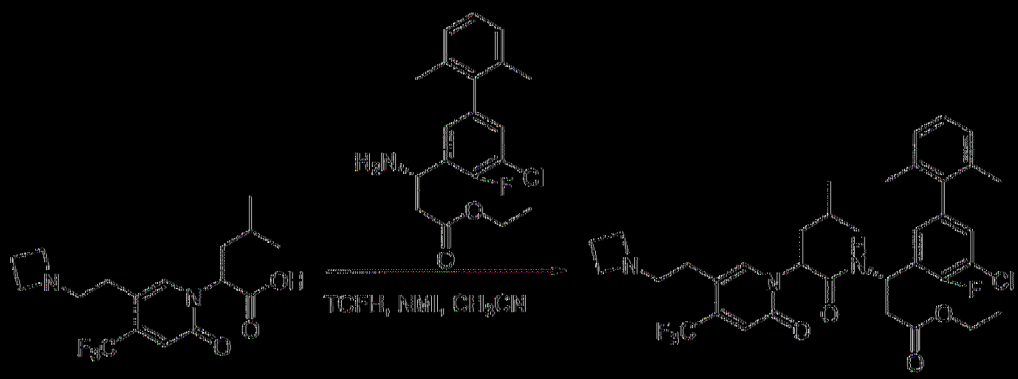
|(0734)| AN-P2 ESI 658.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.75 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 5H), 5.84 – 5.72 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 2.87 – 2.59 (m, 2H), 2.56 – 2.41 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 6H), 2.05 – 1.88 (m, 7H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.47 – 1.34 (m, 1H), 0.96 – 0.82 (m, 6H)。

|(0735)|

3-36. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AO-P1及AO-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

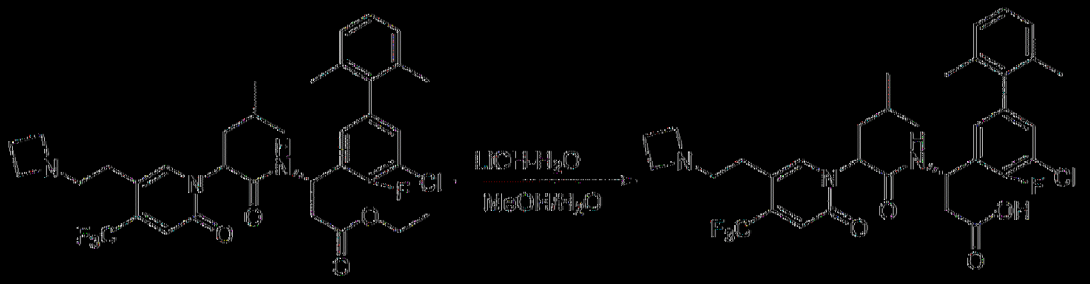


將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.42 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(154 mg，0.42 mmol)、TCFH (180 mg，0.63 mmol)及NMI (100 mg，1.26 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在40℃下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-

(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg)，52.8%產率(ESI 692.0 $(M+H)^+$)。

|(0736)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (95.5 mg，2.3 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (4 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.22 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AO-P1 (29 mg)及AO-P2 (34 mg)。

|(0737)| AO-P1 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.11 - 6.90 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.60 - 5.40 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 0.88 - 0.77 (m, 6H)。

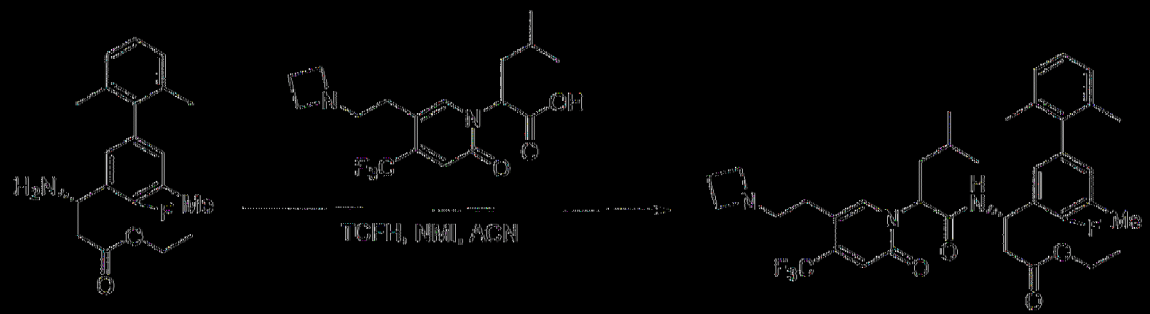
|(0738)| AO-P2 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.75 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.01 - 2.74 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 3H), 2.12 - 1.91 (m, 7H), 1.77 - 1.58 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(0739)|

3-37. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AP-P1及AP-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

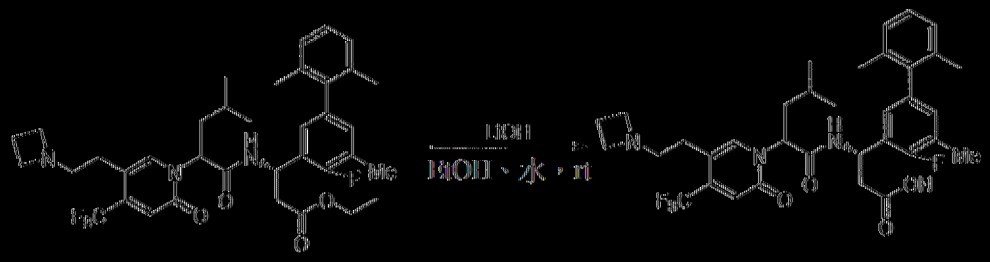


將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(262 mg，0.73 mmol，1.20 *eq*)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg，0.61 mmol，1.00 *eq*)、NMI (0.5 mL)及TCFH (255 mg，0.91 mmol，1.50 *eq*)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲

基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(300 mg)。73.5%產率(ESI 672.3 $[M+H]^+$)。

|(0740)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (100 mg，2.38 mmol，5.00 *eq*)之MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(300 mg，0.45 mmol，1.00 *eq*) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之AP-P1 (30 mg)及AP-P2 (50 mg)。

|(0741)| AP-P1 ESI 644.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.71 - 5.56 (m, 2H), 4.13 - 3.94 (m, 4H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 6H)。

|(0742)| AP-P2 ESI 644.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 3H), 6.97 - 6.91(m, 3H), 5.79 - 5.76 (m, 1H),

5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.53 - 3.34 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 7H), 1.75 - 1.54 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(0743)|

3-38. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物AQ-P1及AQ-P2)

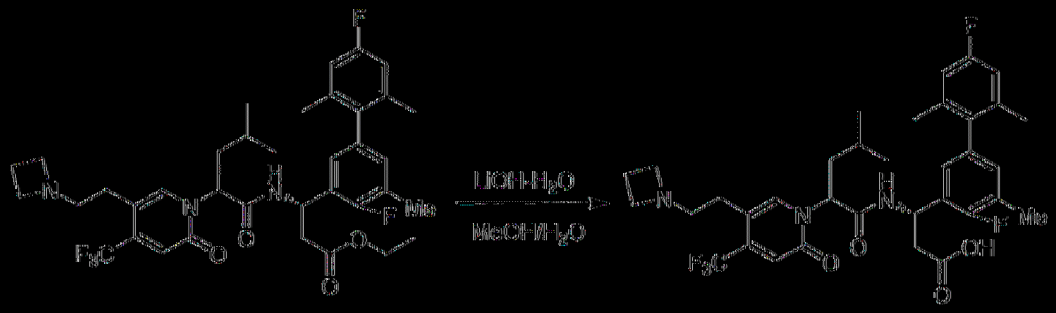
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

將2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(165 mg，0.46 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160 mg，0.46 mmol)、TCFH (193 mg，0.69 mmol)及NMI (188 mg，2.3 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在40℃下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-

[1,1' 聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg)。62%產率(ESI 690.2 $(M+H)^+$)。

|(0744)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1' 聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (42 mg，1 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1' 聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg，0.29 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AQ-P1 (54 mg)及AQ-1-P2 (53 mg)。

|(0745)| AQ-P1 ESI 662.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.94 - 6.74 (m, 5H), 5.72 - 5.55 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.53 - 1.34 (m, 1H), 1.01 - 0.86 (m, 6H)。

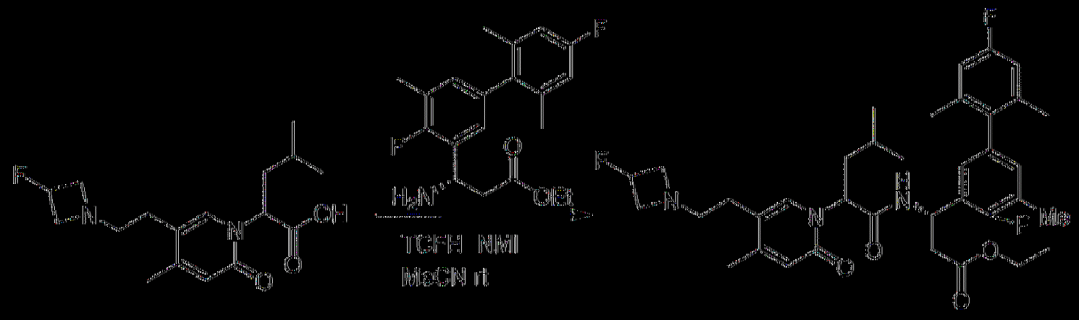
|(0746)| AQ-P2 ESI 662.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (s, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.80 - 5.70 (m,

1H), 5.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.52 – 3.36 (m, 2H), 2.97 – 2.43 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 7H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), 1.49 – 1.29 (m, 1H), 0.96 – 0.84 (m, 6H)。

|(0'/4')|

3-39。 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AR-P1及AR-P2)

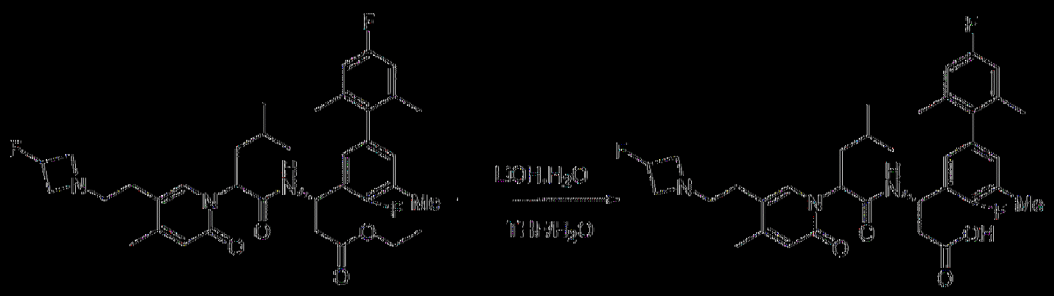
步驟1：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(112 mg，0.34 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100 mg，0.29 mmol)、TCFH (120 mg，0.43 mmol)及NMI (71 mg，0.87 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg)。79.7%產率(ESI 654.3 (M+H)+)。

[0748]

步驟2：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (100 mg，2.3 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (3 mL)處理(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯乙酯(150 mg，0.23 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AR-P1 (43 mg)及AR-P2 (36 mg)。

[0749] AR-P1 ESI 626.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 6.92 - 6.68 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 5.74 - 5.52 (m, 2H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.85 - 2.62 (m, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 4H), 2.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.96 - 0.91 (m, 6H)。

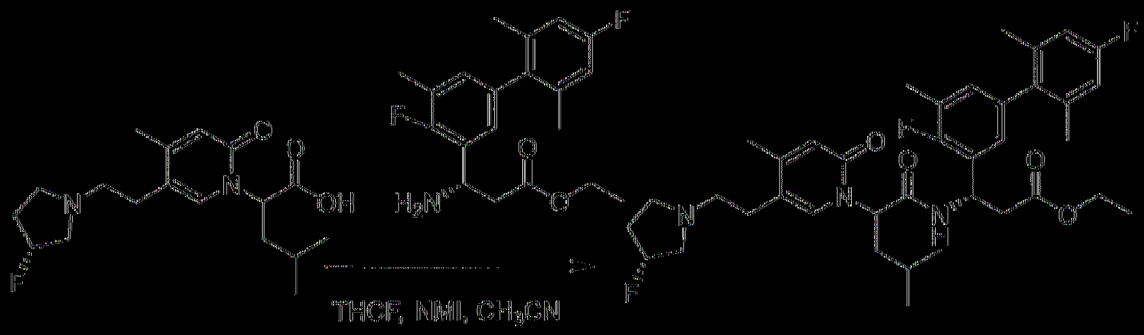
[0750] AR-P2 ESI 626.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (s, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 5.62 - 5.43 (m, 2H), 5.34

- 5.08 (m, 1H), 4.37 - 4.12 (m, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 3H), 2.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 6H)。

[0751]

3-40. 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AS-P1及AS-P2)

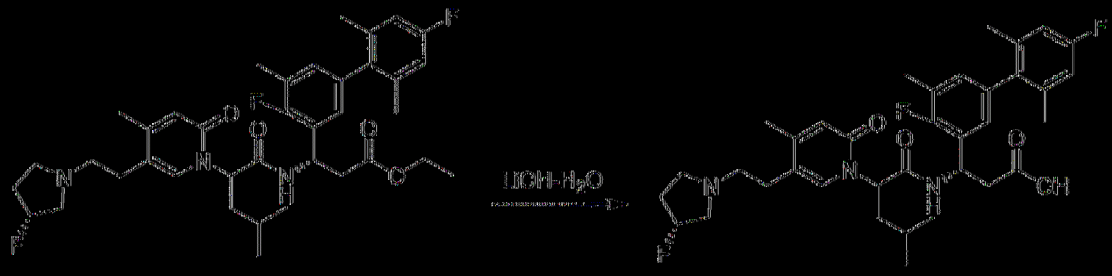
步驟1：3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(120 mg，0.36 mmol)、3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(123 mg，0.36 mmol)、TCFH (114 mg，0.41 mmol)及NMI (84 mg，1.02 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(120 mg)，51%產率(ESI 668.2 $(M+H)^+$)。

|(0752)|

步驟2：(3*S*) 3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 ((*R*) 3 氟吡咯啶 1 基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (32 mg，0.75 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3 (4,4' 二氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 ((*R*) 3 氟吡咯啶 1 基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*) 乙酯(120 mg，0.18 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AS P1 (28.0 mg)及AS P2 (43.0 mg)。

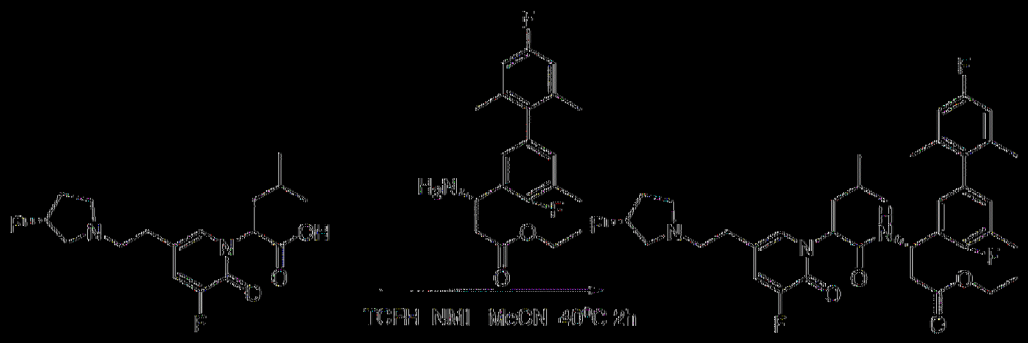
|(0753)| AS P1 ESI 640.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 6.84 6.79 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.65 5.60 (m, 1H), 5.55 5.50 (m, 1H), 5.35 5.32 (m, 1H), 3.38 3.33 (m, 1H), 3.32 2.66 (m, 9H), 2.39 2.11 (m, 8H), 1.98 1.92 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.46 1.39 (m, 1H), 0.96 0.91 (m, 6H)。

|(0754)| AS P2 ESI 640.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.90 6.82 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 5.64 5.58 (m, 2H), 5.40 5.24 (m, 1H), 3.51 3.37 (m, 3H), 3.32 3.10 (m, 3H), 2.92 2.76 (m, 2H), 2.68 2.55 (m, 2H), 2.40 2.21 (m, 8H), 2.05 1.88 (m, 7H), 1.80 1.73 (m, 1H), 1.41 1.34 (m, 1H), 0.96 0.87 (m, 6H)。

[0755]

3.41. 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AT-P1及AT-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

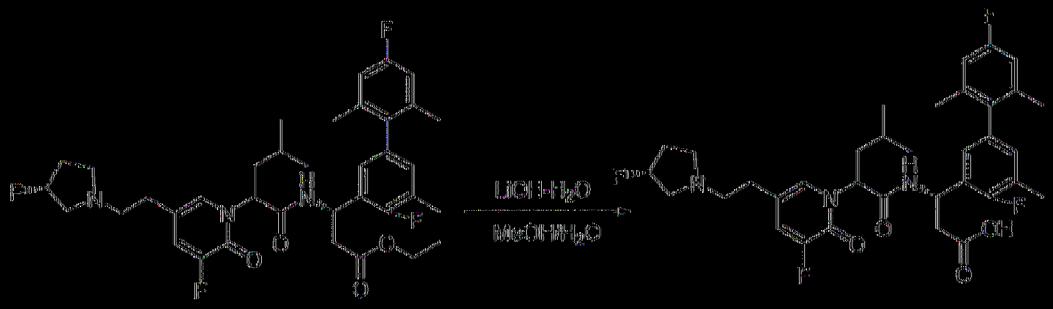


將2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(120 mg，0.35 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg，0.42 mmol)、TCFH (117 mg，0.42 mmol)及NMI (86 mg，1.05 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在40 ℃下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg)。63.8%產率(ESI 672.3 $(M+H)^+$)。

[0756]

步驟2：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺

基)內酸乙酯



在室溫下用含LiOH·H_2O (94 mg，2.2 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (5 mL)處理(3*S*) 3 (4,4'二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (3 氟 5 (2 ((*R*) 3 氟吡咯啶 1 基)乙基) 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)內酸乙酯(150 mg，0.22 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AT P1 (28 mg)及AT P2 (37 mg)。

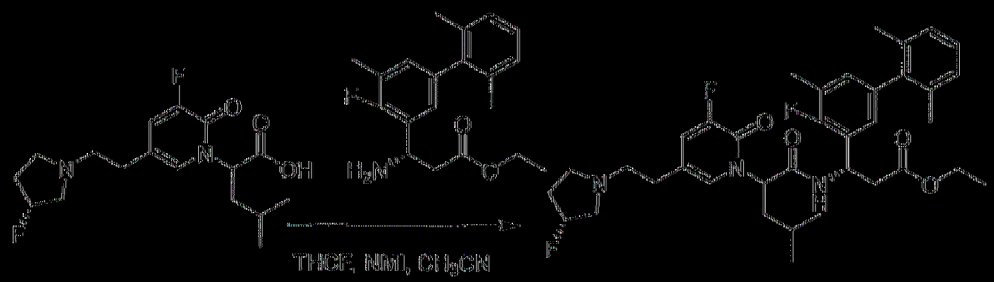
|(0758)| AT P1 ESI 644.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.92 – 6.77 (m, 4H), 5.74 – 5.62 (m, 1H), 5.57 – 5.46 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 53.4 Hz, 1H), 3.29 – 2.96 (m, 6H), 2.84 – 2.56 (m, 4H), 2.40 – 2.10 (m, 5H), 2.07 – 1.90 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.03 – 0.89 (m, 6H)。

|(0758)| AT P2 ESI 644.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.76 (m, 4H), 5.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.62 – 5.52 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 55.0 Hz, 1H), 3.69 – 3.34 (m, 6H), 2.92 – 2.77 (m, 2H), 2.65 – 2.43 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 17.3 Hz, 5H), 2.10 – 1.89 (m, 7H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 1H), 0.95 – 0.86 (m, 6H)。

[0759]

3.42. 製備(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AU-P1及AU-P2)

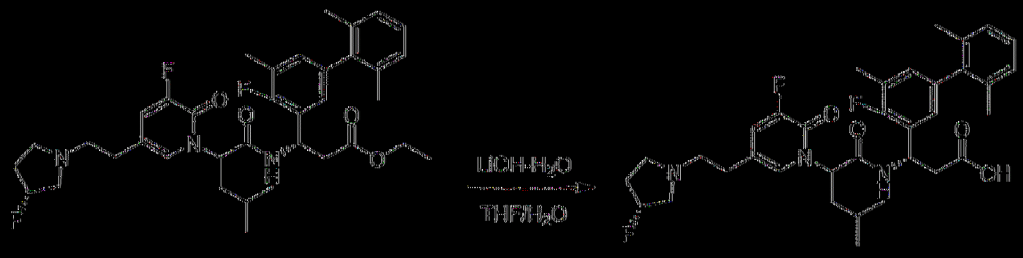
步驟1：(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.44 mmol)、(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(144 mg，0.44 mmol)、TCFH (148 mg，0.53 mmol)、NMI (108 mg，1.32 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/120 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈無色油狀之(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(130 mg)。45%產率(ESI 654.2 $(M+H)^+$)。

[0760]

步驟2：(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在35℃下用含LiOH·H_2O (83 mg，2.0 mmol)之THF (2 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(130 mg，0.20 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AU-P1 (33 mg)及AU-P2 (53 mg)。

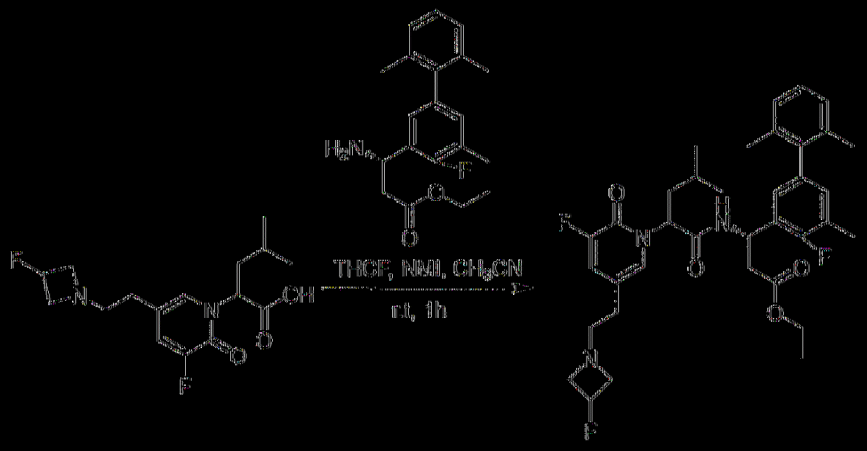
|(0'61)| AU-P1 ESI 626.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.73 - 5.68 (m, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.08 (m, 5H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.37 - 2.18 (m, 5H), 1.98 - 1.95 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 09'7 - 0.93 (m, 6H)。

|(0'62)| AU-P2 ESI 626.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 5.61 - 5.58 (m, 1H), 5.40 - 5.25 (m, 1H), 3.65 - 3.37 (m, 5H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 5H), 2.00 - 1.94 (m, 7H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 6H)。

|(0'63)|

3-43. 製備(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物AV-P1及AV-P2)

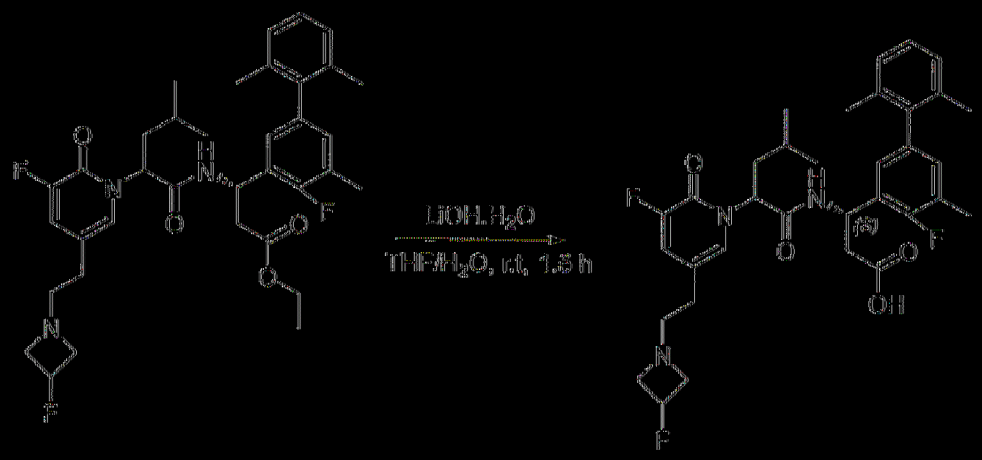
步驟1：(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(142 mg，0.43 mmol)、2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(120 mg，0.36 mmol)、TCHF (151 mg，0.54 mmol)及NMI (147.6 mg，1.8 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(110 mg)。48%產率(ESI 640.2 $[M+H]^+$)。

|(0764)|

步驟2：(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在30℃下用含LiOH·H_2O (36 mg，0.86 mmol)之THF (20 mL)及水(8 mL)處理(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(110 mg，0.17 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC B純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AV-P1 (40 mg)及AV-P2 (39 mg)。

|(0765)| AV-P1 ESI 612.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 0.18H, FA)、7.50 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.02 (m, 3H), 6.96 - 6.75 (m, 2H), 5.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 57.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.75 - 3.53 (m, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.85 - 2.52 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.82 (m, 8H), 1.56 - 1.32 (m, 1H), 1.06 - 0.83 (m, 6H)。

|(0766)| AV-P2 ESI 612.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.36 (s, 0.27H, FA)、7.51 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.80 - 5.58 (m, 2H), 5.57 - 5.18 (m, 1H), 4.54 - 4.21 (m, 2H), 4.16 - 3.93 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.83 - 2.48 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.00 (s, 7H), 1.88 - 1.66 (m, 1H), 1.54 - 1.26 (m, 1H), 1.23 - 0.69 (m, 6H)。

[0767]

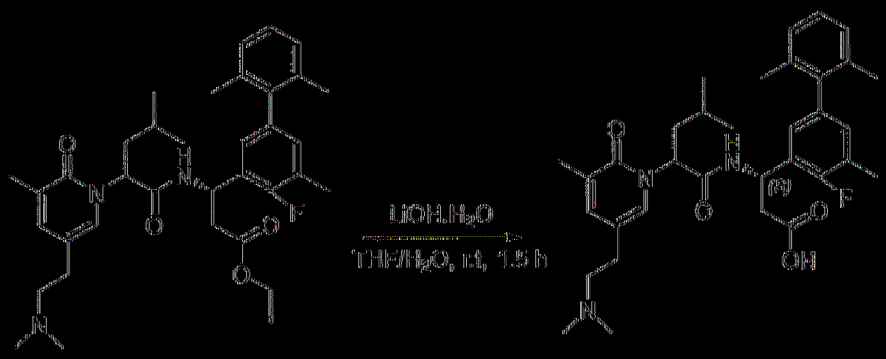
3.44. 製備(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸(化合物AW P1及AW P2)

步驟1：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯

將(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(130.0 mg，0.44 mmol)、2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(145.0 mg，0.44 mmol)、TCHF (131 mg，0.47 mmol)及NMI (96.0 mg，1.17 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(130 mg)。48.6%產率(ESI 606.2 [M+H]+)。

[0768]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在30℃下用含LiOH·H_2O (46.0 mg，1.0 mmol)之THF (6 mL)及水(3 mL)處理(3*S*) 3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(130.0 mg，0.21 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物AW-P1 (30.3 mg)及AW-P2 (46.0 mg)。

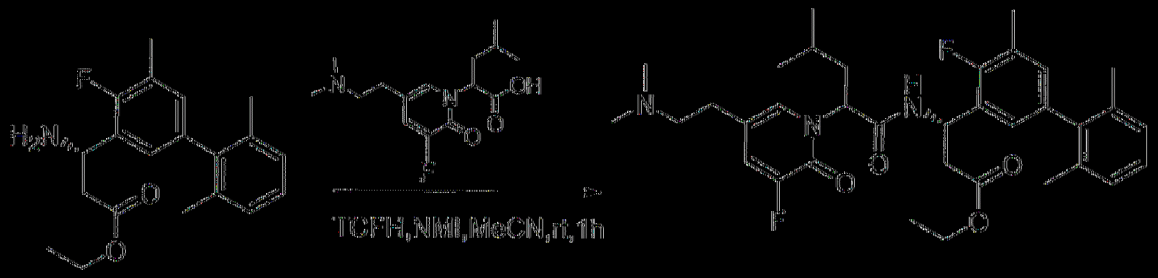
|(0769)| AW-P1 ESI 578.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 5.57 - 5.54 (m, 1H), 5.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 8H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 6H)。

|(0770)| AW-P2 ESI 578.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 1H), 5.55 - 5.51 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.97 - 2.72 (m, 8H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.06 - 1.80 (m, 11H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 6H)。

[0771]

3.45. 製備(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(化合物AX P1及AX P2)

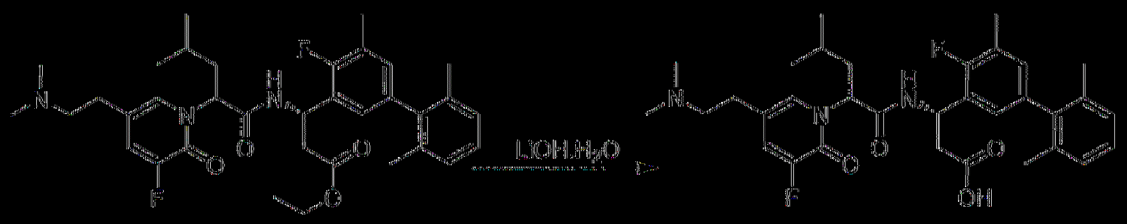
步驟1：3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯



將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(109 mg，0.36 mmol)、3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(*S*) 乙酯(120 mg，0.36 mmol)、TCFH (114 mg，0.41 mmol)及NMI (84 mg，1.02 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯(130 mg)。59%產率(ESI 610.2 $(M+H)^+$)。

[0772]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH-H_2O (32 mg，0.75 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(130 mg，0.21 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**AX-P1** (32.0 mg)及**AX-P2** (35.0 mg)。

【0773】 **AX-P1** ESI 582.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 5H), 1.92 (s, 3H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 6H)。

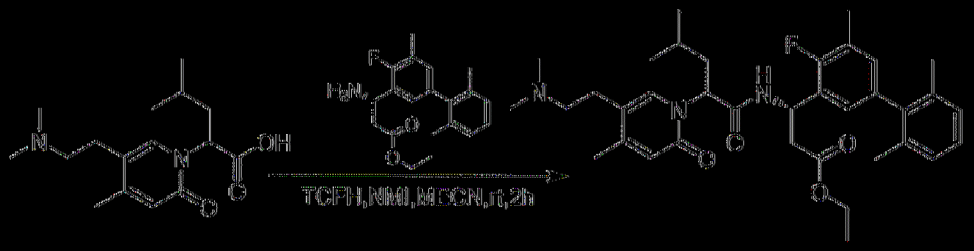
【0774】 **AX-P2** ESI 582.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.66 - 5.58 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 7H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 7H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 6H)。

【0775】

3-46. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物AZ-P1及AZ-P2)

步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-

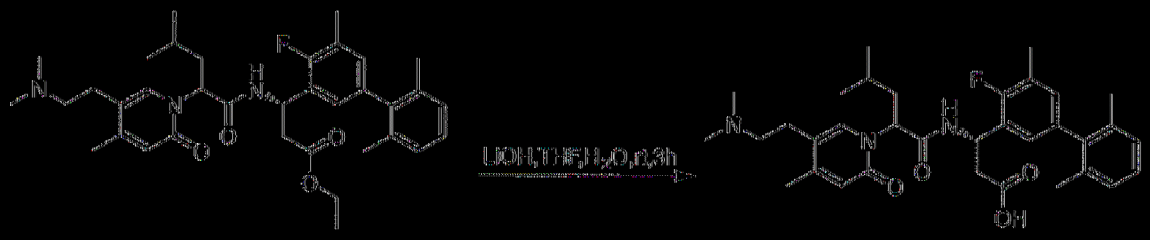
基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯



將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(100 mg，0.34 mmol)、(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(112 mg，0.34 mmol)、TCFH (115 mg，0.41 mmol)、NMI (84 mg，1.02 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(90 mg)。44%產率(ESI 606.2 $(M+H)^+$)。

|(0776)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (32 mg，0.75 mmol)之THF (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 4 甲基 2 側氧基吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(90 mg，0.15 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% MeCN)純化殘餘物，得

到呈白色固體狀之非對映異構體產物**AZ-P1** (30.0 mg)及**AZ-P2** (26.0 mg)。

【0777】 **AZ-P1** ESI 578.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.59 - 5.55 (m, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.13 - 3.108 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 6H)。

【0778】 **AZ-P2** ESI 578.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.65 - 5.56 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 7H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 0.90 - 0.88 (m, 6H)。

【0779】

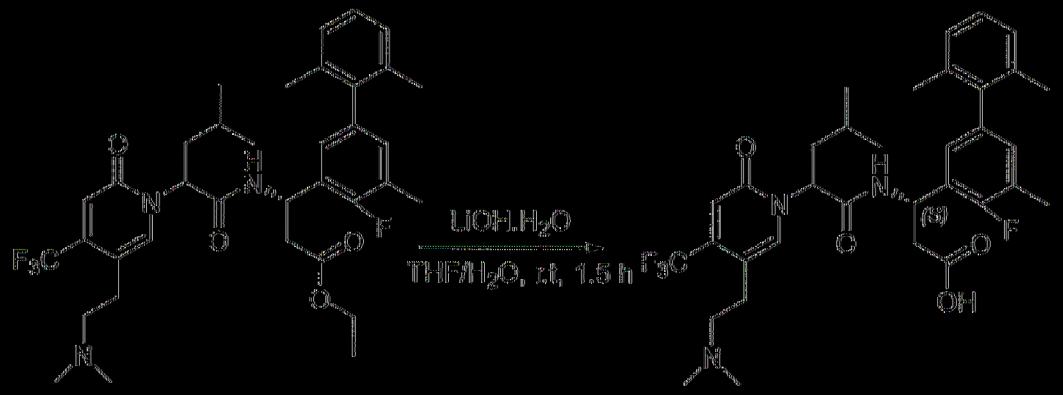
3-47. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物BA-P1及BA-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

將(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(95.0 mg，0.29 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100.0 mg，0.29 mmol)、TCHF (97.0 mg，0.35 mmol)及NMI (71.0 mg，0.87 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0 mg)。52.3%產率(ESI 660.2 [M+H]$^+$)。

|(0'80)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在30℃下用含$LiOH·H_2O$ (32.0 mg，0.75 mmol)之THF (3 mL)及水(1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0 mg，0.15 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**BA-P1** (16.4 mg)及**BA-P2** (12.5 mg)。

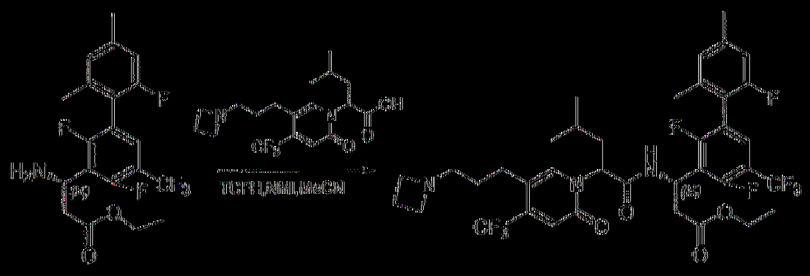
【0781】 **BA-P1** ESI 632.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.34 - 1.30 (m, 1H), 0.85 - 0.81 (m, 6H)。

【0782】 **BA-P2** ESI 632.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.82 - 6.77 (m, 3H), 5.60 - 5.57 (m, 1H), 5.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 7H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.79 - 0.77 (m, 6H)。

【0783】

3-48. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物HD-P1及HD-P2)

步驟1：3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100 mg，0.28 mmol)、3-胺基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg，0.29 mmol)、NMI (71 mg，0.87 mmol)及TCFH (98 mg，0.35 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(110 mg)。52%產率(ESI 776.3 [M+H]+)。

|(0'84)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸

在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (24 mg，0.56 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡

啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(110 mg，0.14 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**HD-P1** (27 mg)及**HD-P2** (28 mg)。

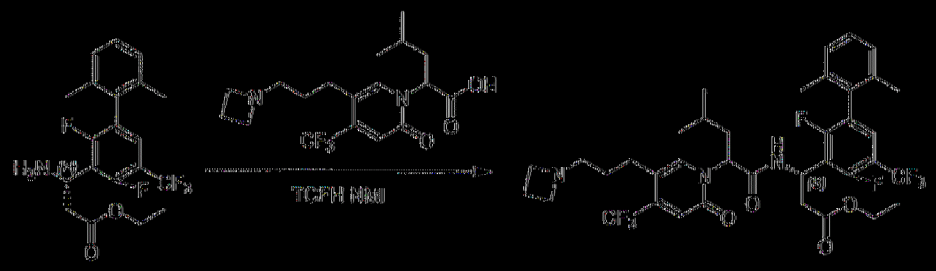
【0785】 **HD-P1** ESI 748.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 5.81 - 5.71 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.84 - 2.53 (m, 3H), 2.51 - 2.30 (m, 5H), 2.18 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 1.66 (m, 2H), 1.46 - 1.23 (m, 1H), 1.06 - 0.86 (m, 6H)。

【0786】 **HD-P2** ESI 748.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 - 6.75 (m, 2H), 5.89 - 5.73 (m, 1H), 5.69 - 5.62 (m, 1H), 4.17 - 3.93 (m, 4H), 3.21 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.51 - 2.30 (m, 5H), 2.10 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 1.98 - 1.55 (m, 4H), 1.42 - 1.22 (m, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 6H)。

【0787】

3-49. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物HE-P1及HE-P2)

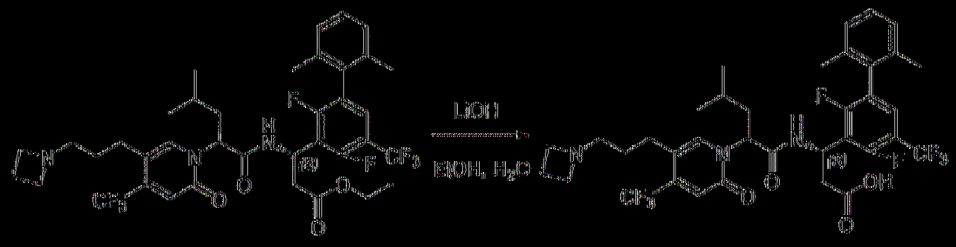
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(116 mg，0.29 mmol)、2 (5 (3 (氮雜環丁烷 1 基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(100 mg，0.27 mmol)、TCFH (151 mg，0.54 mmol)及NMI (110 mg，1.35 mmol)於CH_3CN (2 mL)中之混合物在25℃下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且純化殘餘物。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (3 (氮雜環丁烷 1 基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(120 mg)。58.6%產率(ESI 758.3 [M+H]+)。

|(0'88)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (3 (氮雜環丁烷 1 基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (13 mg，0.32 mmol)之EtOH (2 mL)及H_2O (0.5 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (3 (氮雜環丁烷 1 基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲

基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120 mg，0.16 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (40-65% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之非對映異構體產物**HE-P1** (40 mg)及**HE-P2** (42 mg)。

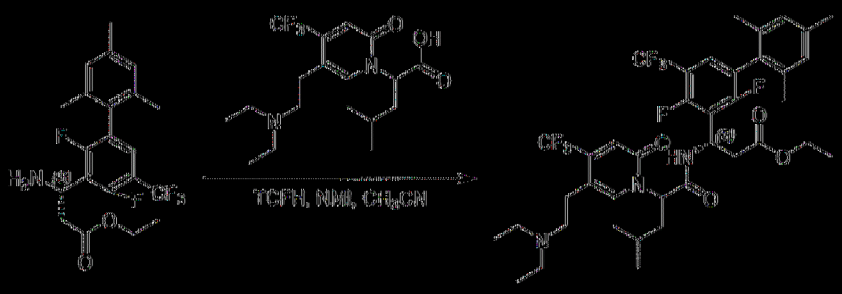
【0789】 **HE-P1** ESI 730.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.05 - 2.91 (m, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.36 - 1.30 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 6H)。

【0790】 **HE-P2** ESI 730.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.85 - 5.79 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 6H)。

【0791】

3-50. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二乙胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物HF-P1及HF-P2)

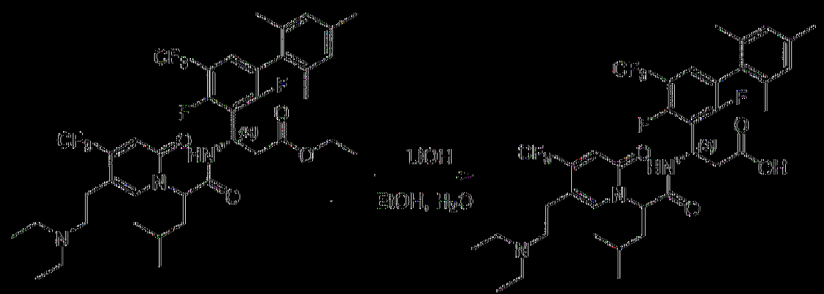
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二乙胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',4',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(125 mg，0.3 mmol)、2 (5 (2 (二乙胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(120 mg，0.32 mmol)、TCFH (150 mg，0.54 mmol)及NMI (110 mg，1.35 mmol)於CH_3CN (2.5 mL)中之混合物在50℃下攪拌30 min。在真空中濃縮反應物且純化殘餘物。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3S) 3 (2 (5 (2 (二乙胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',4',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(140 mg)。60.3%產率(ESI 774.3 [M+H]+)。

|(0'92,)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二乙胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',4',6' 三甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)內酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (23 mg，0.54 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二乙胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶

1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg，0.18 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (35%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**HF-P1** (46 mg)及**HF-P2** (50 mg)。

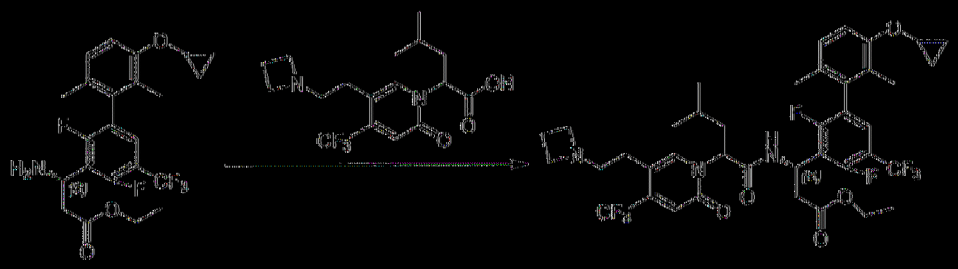
【0793】 **HF-P1** ESI 746.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 6H), 3.04 - 2.88 (m, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

【0794】 **HF-P2** ESI 746.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.82 - 5.64 (m, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 6H), 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 7H), 0.93 - 0.82 (m, 6H)。

【0795】

3-51. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3'-環丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物HG-P1及HG-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3'-環丙氧基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3 胺基 3 (3' 環丙氧基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯(150 mg，0.33 mmol)、2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(119 mg，0.33 mmol)、TCFH (174 mg，0.62 mmol)及NMI (82 mg，1.0 mmol)於MeCN (5mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(97:3 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (3' 環丙氧基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯(130 mg)。53%產率(ESI 800.3 $(M+H)^+$)。

|(0796)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (3' 環丙氧基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)丙酸

在室溫下用含LiOH H_2O (35 mg，0.9 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (3' 環丙氧基 2,4 二氟 2',6' 二甲基 5

(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg，0.16 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且純化殘餘物。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**HG-P1** (30.1 mg)及**HG-P2** (42.0 mg)。

【0797】 **HG-P1** ESI 772.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.71-5.68 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 5H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.38 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H), 0.78 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 2H), 0.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

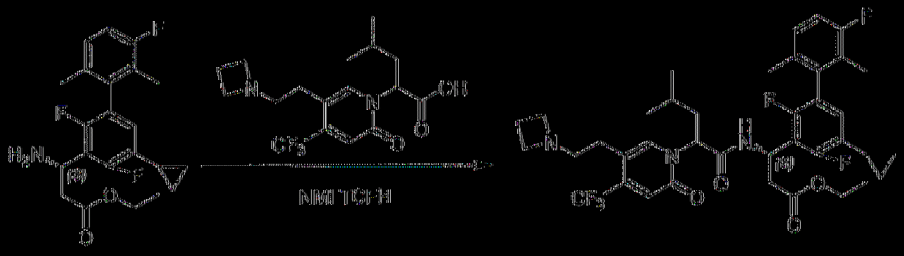
【0798】 **HG-P2** ESI 772.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.76 (m, 3H), 2.60 (dd, J = 15.5, 4.1 Hz, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H), 1.02 - 0.81 (m, 6H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.70 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H)。

【0799】

3-52. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲

基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物III-P1及III-P2)

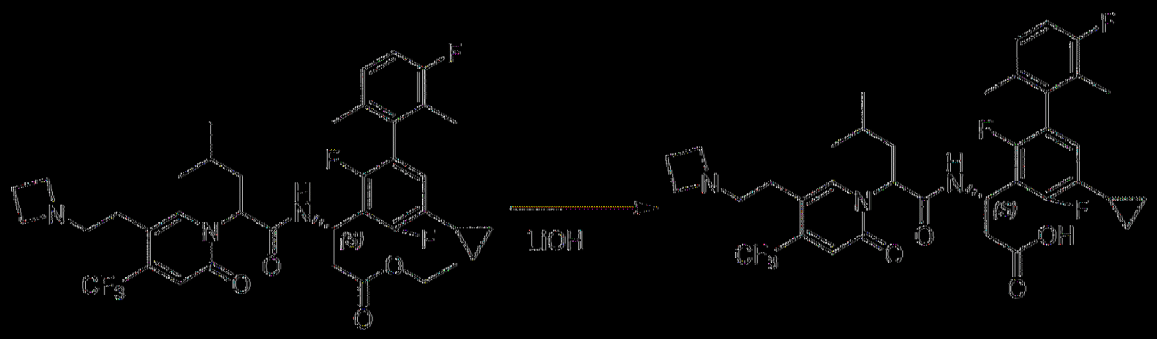
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*)-3-胺基-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120 mg，0.3 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(108 mg，0.3 mmol)、*TCFH* (126 mg，0.45 mmol)及NMI (123 mg，1.5 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，20%~95%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg)。62%產率(ESI 734.2 $[M+H]^+$)。

|(0800)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (24 mg，0.57 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*) 3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環內基-2,3',4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg，0.19 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (20%-85% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HHI-P1 (35 mg)及HHI-P2 (58 mg)。

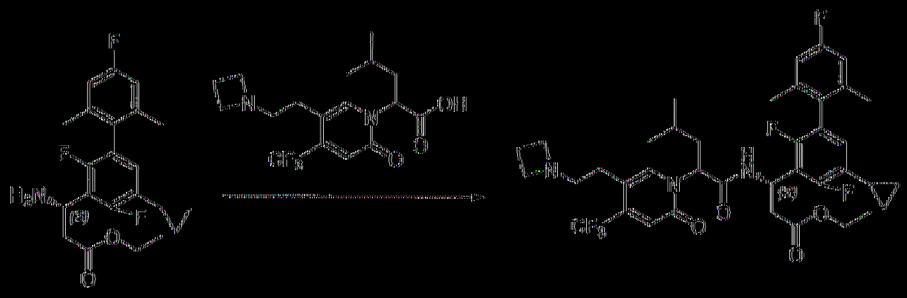
|0801| HHI-P1 ESI 706.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.58 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.97 - 2.78 (m, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.13 - 1.76 (m, 9H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.00 - 0.86 (m, 8H), 0.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

|0802| HHI-P2 ESI 706.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 2H), 6.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.98 - 5.86 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 2.99 - 2.71 (m, 3H), 2.60 - 2.36 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 7H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.82 (m, 6H), 0.72 - 0.62 (m, 2H)。

|0803|

3-53. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物III-P1及III-P2)

步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

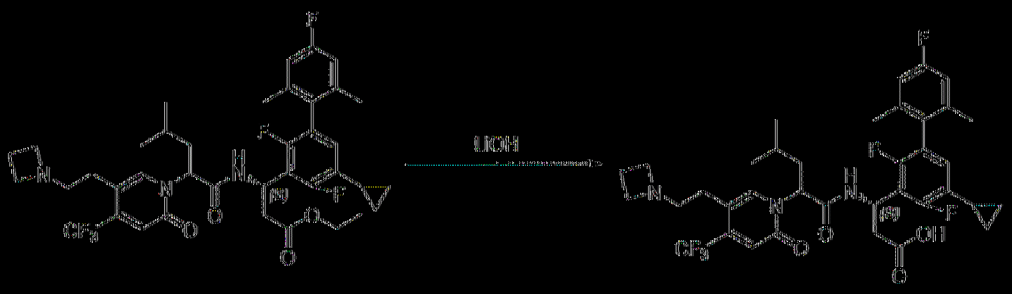


將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.42 mmol)、(S)-3-胺基-3-(5-環丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(162 mg，0.42 mmol)、NMI (0.14mL)及TCFH (141 mg，0.504 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 90% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160 mg)。52%產率(ESI 734.3 [M+H]+)。

|0804|

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-

[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (46 mg，1.1 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (0.4 mL)處理(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環內基-2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160 mg，0.22 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-70% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HH-P1 (44.0 mg)及HH-P2 (36.0 mg)。

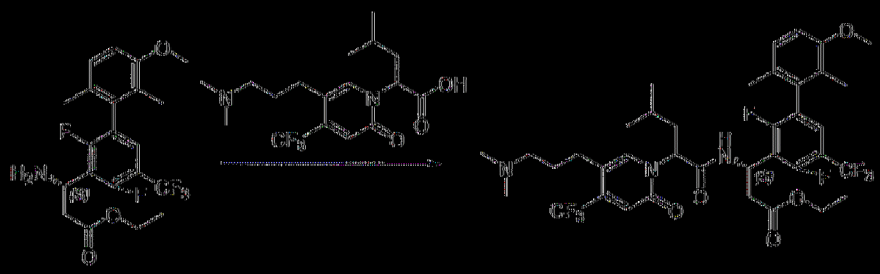
|(0805)| HH-P1 ESI 706.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 3H), 6.61 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.82 - 5.71 (m, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.11 - 1.87 (m, 9H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.04 - 0.85 (m, 8H), 0.70 - 0.60 (m, 2H)。

|(0806)| HH-P2 ESI 706.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.66 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.98 - 5.85 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.58 - 2.36 (m, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 7H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 1H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.94 - 0.81 (m, 6H), 0.72 - 0.63 (m, 2H)。

[0807]

3.54. 製備(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物HJ-P1及HJ-P2)

步驟1：(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.41 mmol)、(3S)-3-胺基-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(176 mg，0.41 mmol)、NMI (0.15mL)及TCFH (141 mg，0.507 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 90% CH_3CN)純化殘餘物，得到(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(160 mg)。52%產率(ESI 776.3 [M+H]+)。

[0808]

步驟2：(3S)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

在室溫下用含LiOH·H₂O (46 mg，1.1 mmol)之MeOH (4 mL)及H₂O (0.4 mL)處理(3*S*)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(160 mg，0.21 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-70% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HJ-P1 (36.0 mg)及HJ-P2 (41.0 mg)。

|(0809)| HJ-P1 ESI 748.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.82 - 5.67 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 2.10 - 1.69 (m, 10H), 1.35 (s, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(0810)| HJ-P2 ESI 748.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.70 - 2.58 (m, 3H), 2.11 - 1.83 (m, 9H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.17 (m, 1H), 0.97 - 0.70 (m, 6H)。

|(0811)|

3-55. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲

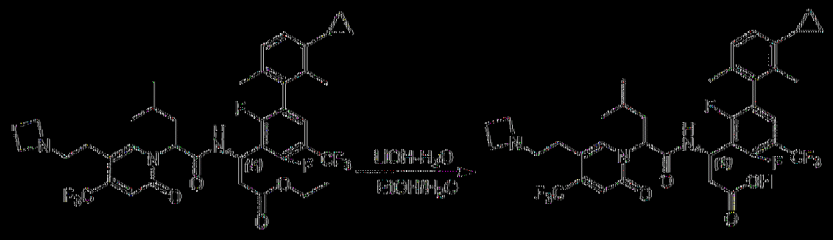
基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物HK-P1及HK-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

將(3*S*)-3-胺基-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0 mg，0.48 mmol)、2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(136.9 mg，0.38 mmol)、TCFH (134.7 mg，0.48 mmol)及NMI (118.2 mg，1.44 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0 mg)。34%產率(ESI 784.3 [M+H]+)。

|(0812)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (16.4 mg，0.39 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3'-環丙基-2,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0 mg，0.13 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HK-P1 (5.6 mg)及HK-P2 (48.8 mg)。

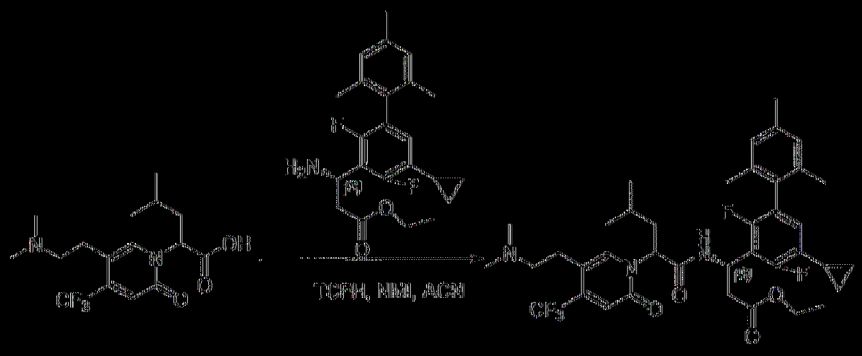
|(0813)| HK-P1 ESI 756.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 4H), 1.97 - 1.82 (m, 5H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (m, 8H), 0.65 - 0.54 (m, 2H)。

|(0814)| HK-P2 ESI 756.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.67 - 5.61 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.344 - 3.32 (m, 2H), 2.97 - 2.74 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 5H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 8H), 0.65 - 0.57 (m, 2H)。

|(0815)|

3-56. 製備(3*S*)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物III-P1及III-P2)

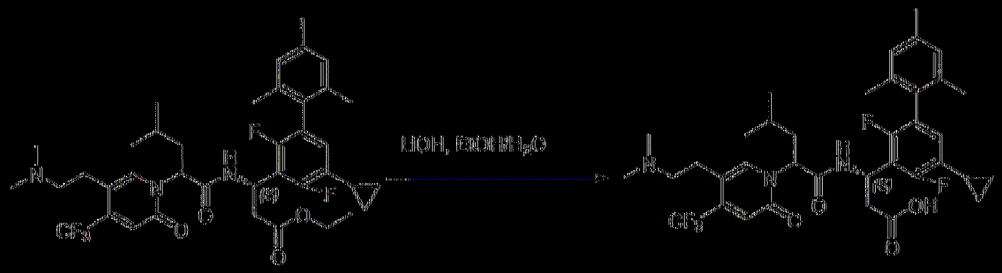
步驟1：3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(120 mg，0.31 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(108 mg，0.31 mmol)、TCFH (174 mg，0.62 mmol)及NMI (82 mg，1.0 mmol)於MeCN (5mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(97:3 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(130 mg)。59%產率(ESI 718.3 $(M+H)^+$)。

|(0816)|

步驟2：(3*S*)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H$_2$O (38 mg，0.9 mmol)之EtOH (3 mL)及H$_2$O (1 mL)處理3-(5-環內基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(3*S*)-乙酯(130 mg，0.18 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH$_3$CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HL-P1 (50.2 mg)及HL-P2 (41.8 mg)。

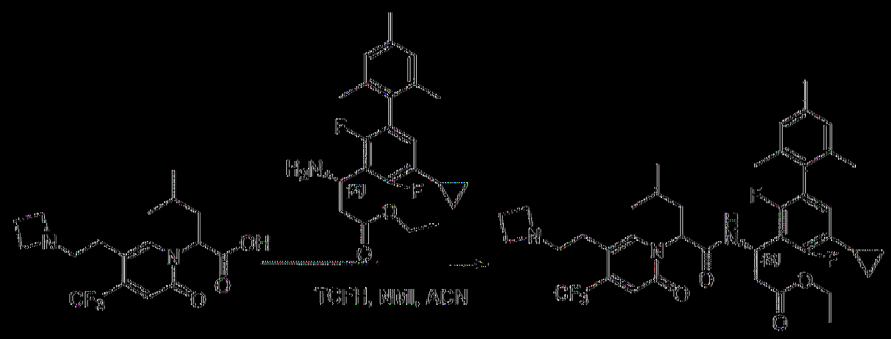
|0817| HL-P1 ESI 690.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 18.3 Hz, 3H), 6.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.00-2.81 (m, 3H), 2.84-2.55 2.50 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.40-1.38 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 8H), 0.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H)。

|0818| HL-P2 ESI 690.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 18.3 Hz, 3H), 6.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.00-2.81 (m, 3H), 2.84-2.55 2.50 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.96 (dd, *J* = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.40-1.37 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 8H), 0.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H)。

|0819|

3-57. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物HM-P1及HM-P2)

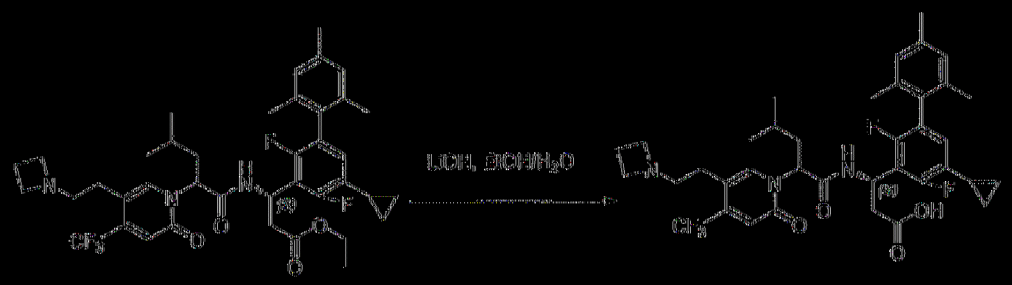
步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(120 mg，0.31 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(112 mg，0.31 mmol)、TCFH (174 mg，0.62 mmol)及NMI (82 mg，1.0 mmol)於MeCN (5mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(97:3 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg)。53%產率(ESI 730.3 $(M+H)^+$)。

|(0820)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環丙基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H$_2$O (35 mg，0.9 mmol)之EtOH (3 mL)及H$_2$O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5-環內基-2,4-二氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)內酸(3*S*)-乙酯(120 mg，0.16 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH$_3$CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HM-P1 (30.2 mg)及HM-P2 (31.8 mg)。

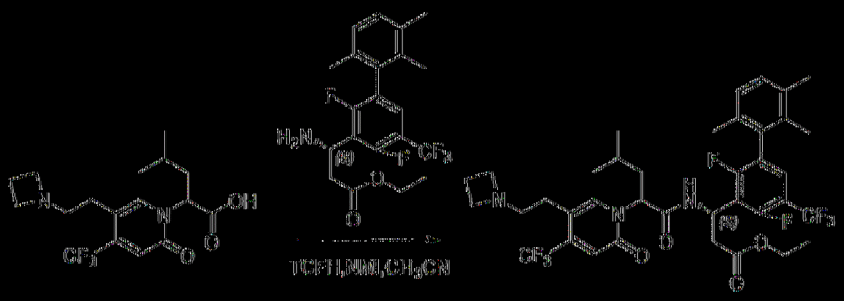
|0821| HM-P1 ESI 702.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 6.97 - 6.79 (m, 3H), 6.58 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.84 - 5.61 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 3H), 2.67 (dd, *J* = 14.8, 4.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 21.3 Hz, 6H), 1.46 - 1.31 (m, 1H), 0.94 -0.90(m, 8H), 0.64-0.62 (m, 2H)。

|0822| HM-P2 ESI 702.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 3H), 6.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.50 - 3.33 -3.30(m, 2H), 2.97 - 2.76 (m, 3H), 2.47-2.45 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 7H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.37 -1.35(m, 1H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.88 (dd, *J* = 11.4, 6.6 Hz, 6H), 0.67-0.65 (m, 2H)。

|(0823)|

3-58. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物HN-P1及HN-P2)

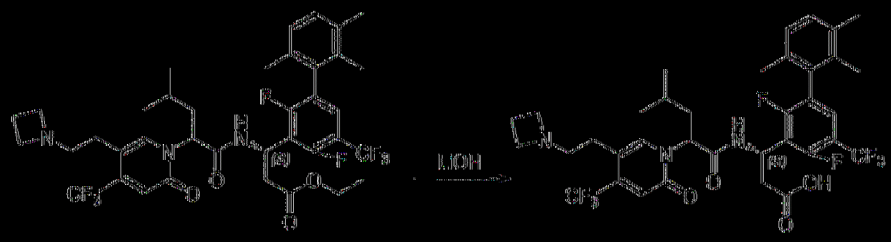
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(120.0 mg，0.33 mmol)、(3*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(138.3 mg，0.33 mmol)、TCFH (184.8 mg，0.66 mmol)及NMI (108.2 mg，1.32 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮反應物且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(125.0 mg)。50%產率(ESI 758.7 $(M+H)^+$)。

|(0824)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (26.9 mg，0.64 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(122 mg，0.16 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IIN-P1 (36.1 mg)及IIN-P2 (37.6 mg)。

|(0825)| IIN-P1 ESI *m*/*z* 730.7 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 5H), 2.98 - 2.79 (m, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.99 - 1.63 (m, 10H), 1.28 (d, *J* = 35.1 Hz, 1H), 0.90 - 0.70 (m, 6H)。

|(0826)| IIN-P2 ESI *m*/*z* 730.7 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.98 - 5.84 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 7H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 0.92 - 0.76 (m, 6H)。

|(0827)|

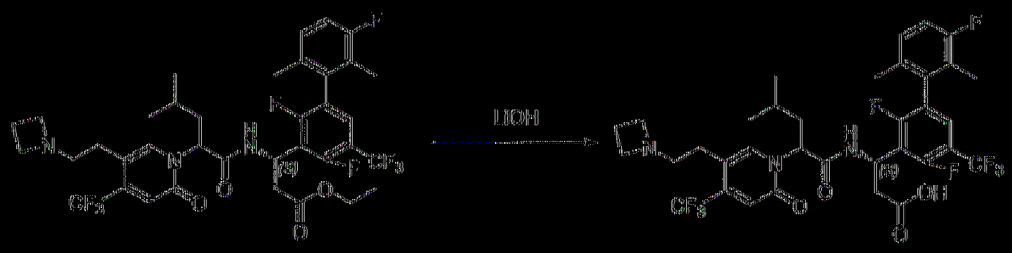
3-59. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物HO-P1及HO-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯

將3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(100 mg，0.24 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(86 mg，0.24 mmol)、NMI (59 mg，0.72 mmol)及TCFH (101 mg，0.36 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(12:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(116 mg)。63.8%產率(ESI 762.3 [M+H]+)。

|(0828)|

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (18.9 mg，0.45 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(116 mg，0.15 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HO-P1 (34 mg)及HO-P2 (26 mg)。

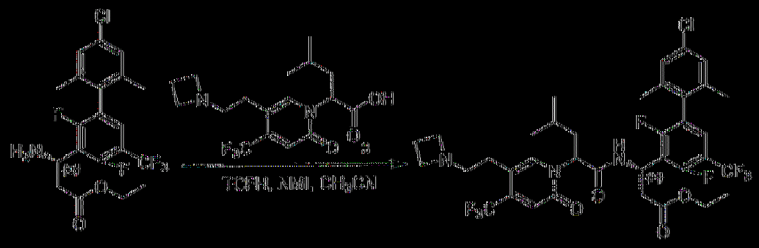
|(0829)| HO-P1 ESI 734.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 8H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 0.96 - 0.91 (m, 6H)。

|(0830)| HO-P2 ESI 734.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.92 - 5.86 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 6H)。

|(0831)|

3-60.　製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物HP-P1及HP-P2)

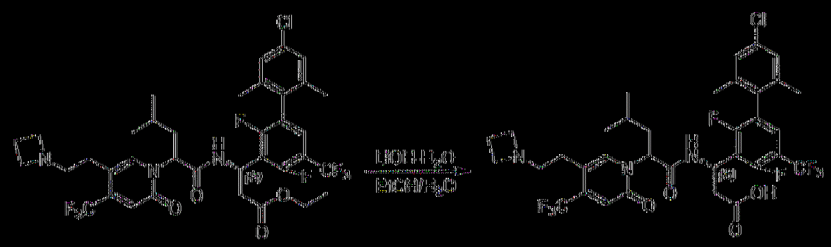
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0 mg，0.28 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100.9 mg，0.28 mmol)、TCFH (95.4 mg，0.34 mmol)及NMI (115.0 mg，1.40 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(80.0 mg)。37%產率(ESI 778.2 [M+H]+)。

|(0832)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (12.6 mg，0.30 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氯-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(80.0 mg，0.10 mmol) 30 min。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HP-P1 (12.5 mg)及HP-P2 (24.5 mg)。

|(0833)| HP-P1 ESI 750.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.80 - 5.62 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.98 - 2.65 (m, 4H), 2.55 - 2.36 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.48 - 1.30 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

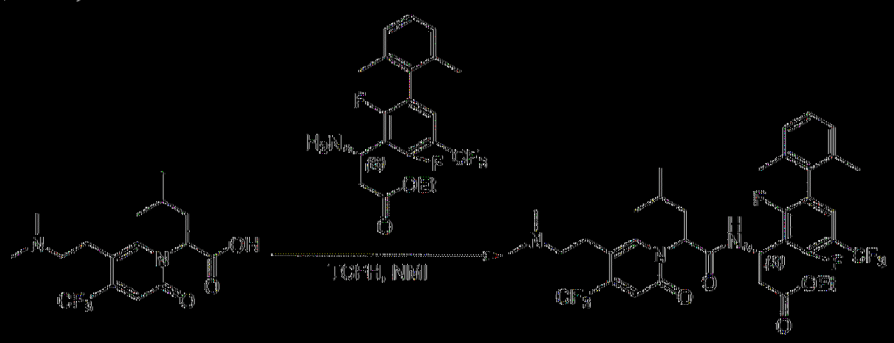
|(0834)| HP-P2 ESI 750.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.92 - 5.86 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.47 - 3.32(m, 2H), 2.99 - 2.72 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H)。

|(0835)|

3-61. 製備(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-

基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸(化合物HQ P1及HQ P2)

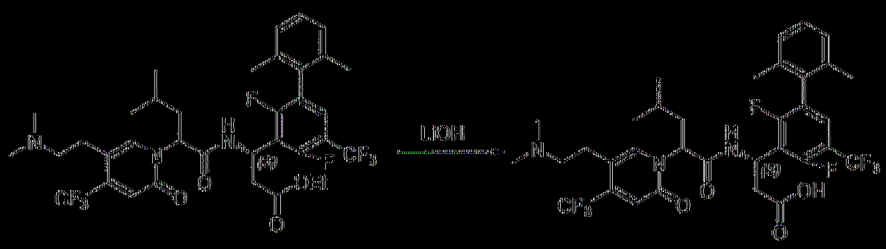
步驟1：(3S) 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(86 mg，0.23 mmol)、(S) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(92.0 mg，0.23 mmol)、TCFH (78.0 mg，0.28 mmol)及NMI (38.0 mg，0.46 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3S) 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(90.0 mg)。53.4%產率(ESI 732.2 [M+H]+)。

|(0836)|

步驟2：(3S) 3 (2,4 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在30℃下用含LiOH·H_2O (29.0 mg，0.68 mmol)之EtOH (3 mL)及水(1 mL)處理(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(90.0 mg，0.12 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HQ-P1 (15.1 mg)及HQ-P2 (35.4 mg)。

|(0837)| HQ-P1 ESI *m/z* 704.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.76-5.60 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 3H), 2.78-2.72 (m, 7H), 2.09-1.92 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.49-1.31 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 6H)。

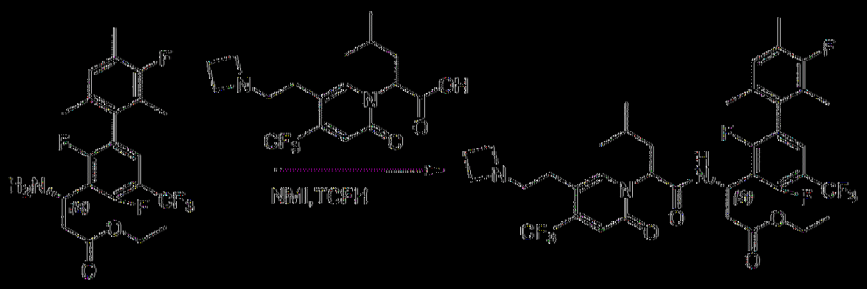
|(0838)| HQ-P2 ESI *m/z* 704.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.17 (t, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.84-5.80 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 7H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 6H)。

|(0839)|

3-62。 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲

基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物HR-P1及HR-P2)

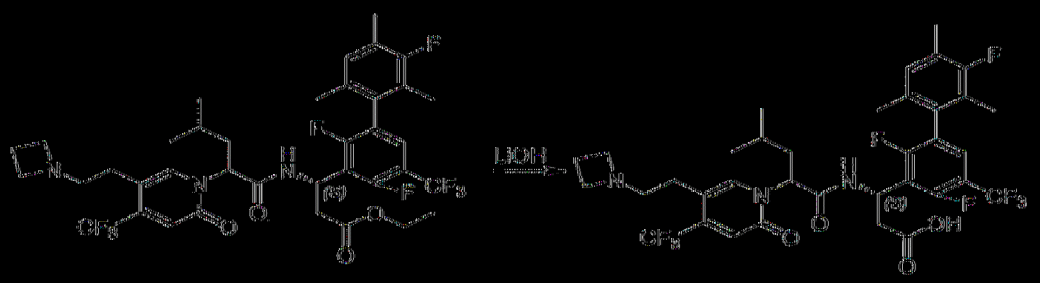
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*)-3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(90 mg，0.21 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(81 mg，0.21mmol)、NMI (0.2 mL)及TCFH (88 mg，0.32 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(80 mg)。50%產率(ESI 776.2 $[M+H]^+$)。

|(0840)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (13 mg，0.3mmol)之MeOH (2.0 mL)及H_2O (0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4'-三氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(80 mg，0.1 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC (A (50%-80% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構產物MRT 2436-P1 (22.0 mg)及MRT 2436-P2 (25.0 mg)。

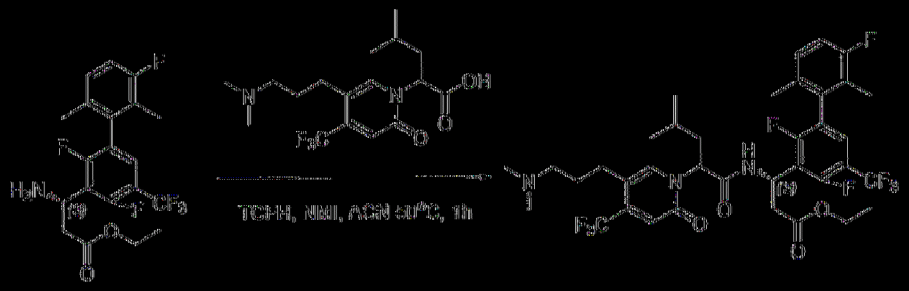
|(0841)| HR-P1 ESI 748.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.78 - 5.60 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.09 - 1.75 (m, 8H), 1.37 (s, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(0842)| HR-P2 ESI 748.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.87 - 5.82 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 2.95 - 2.74 (m, 3H),)、2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.02 - 1.83 (m, 7H),)、1.78 - 1.65 (m, 1H),)、1.40 - 1.26 (m, 1H),)、0.93 - 0.84 (m, 6H)。

|(0843)|

3-63. 製備(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物HS-P1及HS-P2)

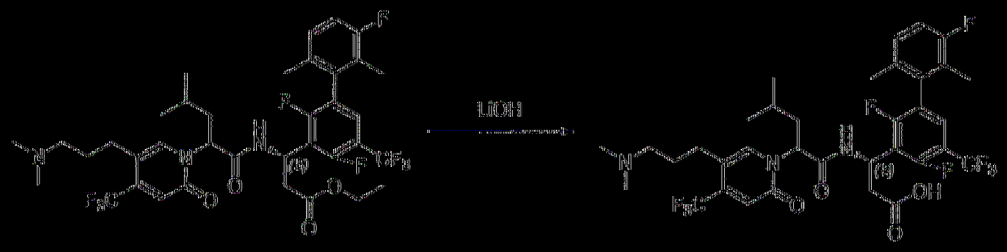
步驟1：3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯



將3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(100 mg，0.24 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(86 mg，0.24 mmol)、NMI (59 mg，0.72 mmol)及TCFH (101 mg，0.36 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(15:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(110 mg)。60.4%產率(ESI 764.3 $[M+H]^+$)。

|(0844)|

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (18.1mg, 0.43 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(110 mg，0.14 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HS-P1 (29 mg)及HS-P2 (30 mg)。

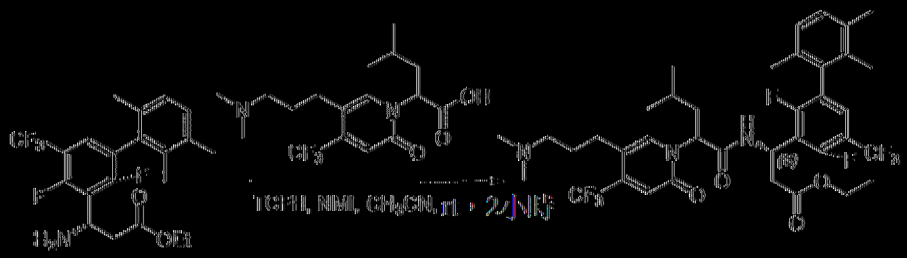
|(0845)| HS-P1 ESI 736.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 5.45 - 5.41 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.93 - 1.73 (m, 8H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 6H)。

|(0846)| HS-P2 ESI 736.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.85 - 5.69 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 2.05 - 1.84 (m, 9H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 6H)。

|(0847)|

3-64. 製備(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(HTEP1及HTEP2)

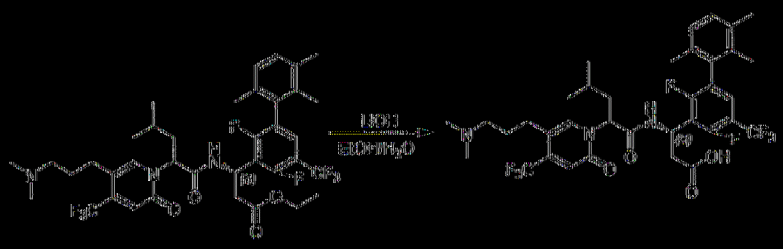
步驟1：(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(3S)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160 mg，0.39 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(153 mg，0.42 mmol)、TCFH (218 mg，0.78 mmol)及NMI (160 mg，1.95 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO3，B：CH_3OH，0~85%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(120 mg)。43.9%產率(ESI 760.3 $[M+H]^+$)。

|(0848)|

步驟2：(3S)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (22 mg，0.52 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S) 3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基) 3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基) 2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基) 4-甲基戊醯胺基)丙酸(120 mg，0.17 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-65% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HIT-P1 (20 mg)及HIT-P2 (23 mg)。

|(0849)| HIT-P1 ESI 732.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (m, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.68 - 5.54 (m, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.97 (m, *J* = 16.3, 8.5 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 5H), 2.16 (s, 6H), 1.84 (m, *J* = 18.7, 9.9 Hz, 5H), 1.73 (d, *J* = 29.3 Hz, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.27 (m, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.85 (m, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 6H)。

|(0850)| HIT-P2 ESI 732.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.84 (m, *J* = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.15 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 2.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.09 - 1.85 (m, 9H), 1.66 (m, *J* =

14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.33 (m, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 0.95 - 0.71 (m, 6H)。

|(0851)|

3-65.製備(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物HU-P1及HU-P2)

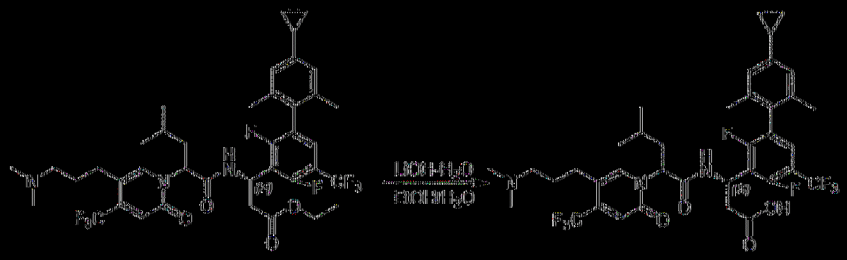
步驟1：(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

將(*S*)-3-胺基-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140.0 mg，0.32 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(116.0 mg，0.32 mmol)、TCFH (106.6 mg，0.38 mmol)及NMI (131.4 mg，1.60 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3， B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150.0 mg)。60%產率(ESI 786.3 $[M+H]^+$)。

|(0852)|

步驟2：(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯

苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (23.9 mg，0.57 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(150.0 mg，0.19 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HIJ-P1 (54.5 mg)及HIJ-P2 (50.5 mg)。

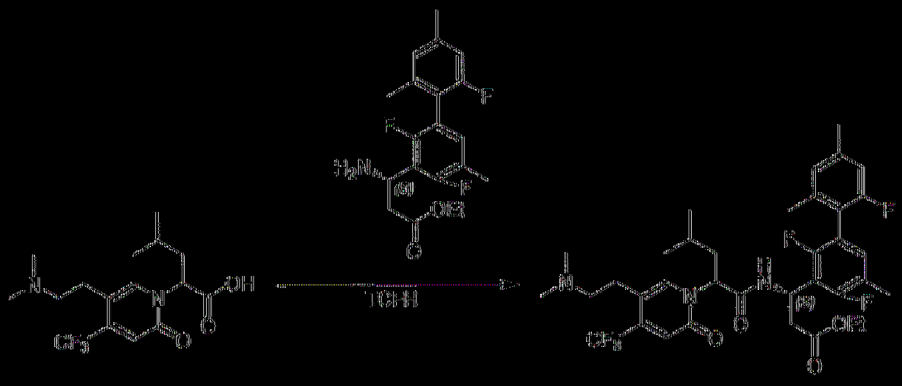
|(0853)| HIJ-P1 ESI 758.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 3H), 5.81 - 5.67 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.76 - 2.57 (m, 3H), 2.11 - 1.79 (m, 11H), 1.41 - 1.27 (m, 1H), 0.99 - 0.89 (m, 8H), 0.71 - 0.65 (m, 2H)。

|(0854)| HIJ-P2 ESI 758.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 3H), 5.85 - 5.79 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.70 - 2.57 (m, 3H), 2.09 - 1.81 (m, 10H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 6H), 0.72 - 0.65 (m, 2H)。

|0855|

3-66. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸(化合物HIV-P1及HIV-P2)

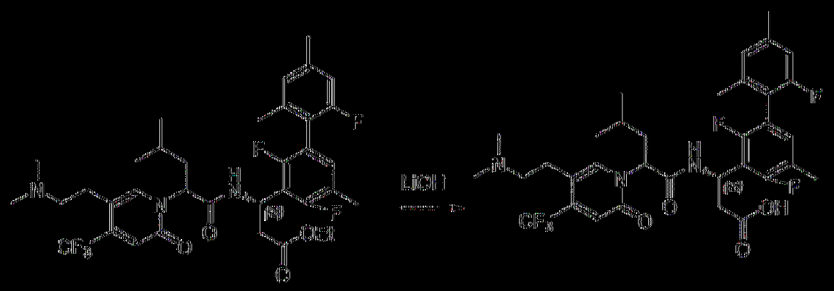
步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(142 mg，0.41 mmol)、(3S)-3-胺基-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯鹽酸鹽(150.0 mg，0.41 mmol)、TCFH (137.0 mg，0.48 mmol)及NMI (67.0 mg，0.81 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯(160.0 mg)。56.1%產率(ESI 696.2 [M+H]+)。

|0856|

步驟2：(3S) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,2',4 三氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸



在30℃下用含LiOH·H$_2$O (50.0 mg，1.15 mmol)之EtOH (3 mL)及水(1 mL)處理(3S) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,2',4 三氟 4',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)內酸乙酯(160.0 mg，0.23 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30% 80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HIV P1 (41.3 mg)及HIV P2 (45.5 mg)。

|(0857)| HIV P1 ESI 668.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.02 6.89 (m, 2H), 6.83 6.77 (m, 2H), 5.77 5.64 (m, 2H), 3.11 3.07 (m, 2H), 2.97 2.91 (m, 3H), 2.74 2.66 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 1.96 (m, 5H), 1.42 1.39 (m, 1H), 0.95 0.92 (m, 6H)。

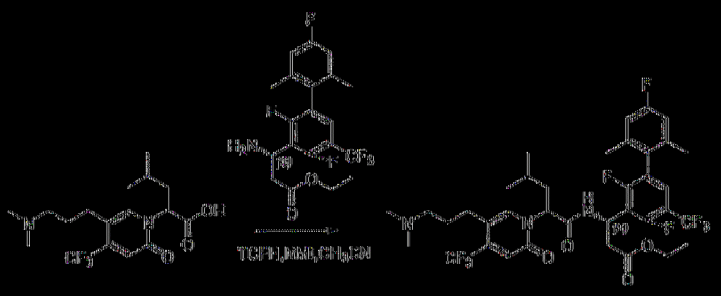
|(0858)| HIV P2 ESI 668.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.03 (t, *J* 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* 16.0 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* 10.3 Hz, 1H), 5.87 5.82 (m, 1H), 5.67 5.63 (m, 1H), 3.23 3.13 (m, 2H), 2.98 2.95 (m, 2H), 2.82 2.79 (m, 7H), 2.57 2.51 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (d, *J* 6.1 Hz, 3H), 1.95 1.88 (m, 1H), 1.79 1.70

(m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 6H)。

[0859]

3-67. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物HW-P1及HW-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

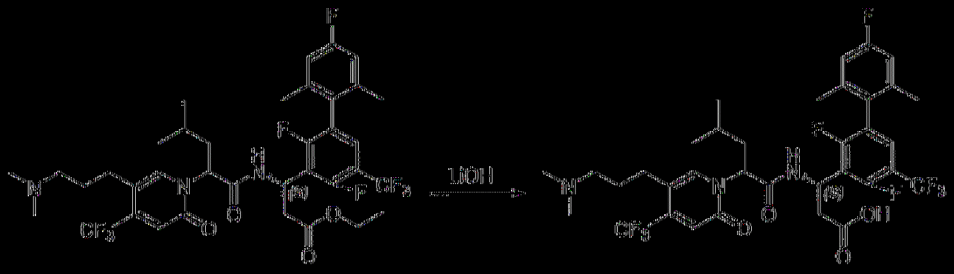


將2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100.0 mg，0.28 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(117.3 mg，0.28 mmol)、TCFH (156.8 mg，0.56 mmol)及NMI (91.8 mg，1.12 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮反應物且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150.0 mg)。71%產率(ESI+ 764.7 (M+H)+)。

[0860]

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (33.6 mg，0.80 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.20 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HW-P1 (60.1 mg)及HW-P2 (50.0 mg)。

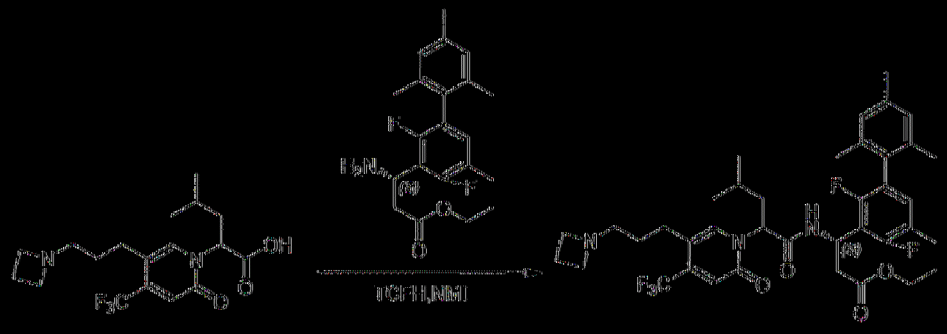
|(0861)| HW-P1 ESI *m/z* 736.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.75 - 2.55 (m, 3H), 2.12 - 1.84 (m, 10H), 1.34 (s, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(0862)| HW-P2 ESI *m/z* 736.6 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.80 (m, 3H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.71 - 2.50 (m, 3H), 2.07 - 1.87 (m, 8H), 1.67 - 1.52 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.93 - 0.77 (m, 6H)。

|(0863)|

3-68. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物HX-P1及HX-P2)

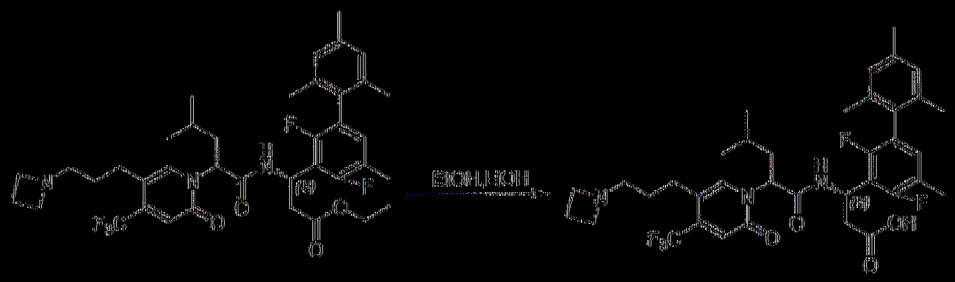
步驟1：3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100 mg，0.27 mmol)、3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(97 mg，0.27 mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (378 mg，1.35 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-90% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(140 mg)。73%產率(ESI+ 718.3 [M+H]+)。

|(0864)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (76 mg，1.80 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (0.5 mL)處理3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)內基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)內酸(3*S*)-乙酯(140 mg，0.20 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-70% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HX-P1 (41.0 mg)及HX-P2 (40.0 mg)。

|(0865)| HX-P1 ESI 690.3(M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.84 - 5.66 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 21.2 Hz, 6H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.98 - 0.87 (m, 6H)。

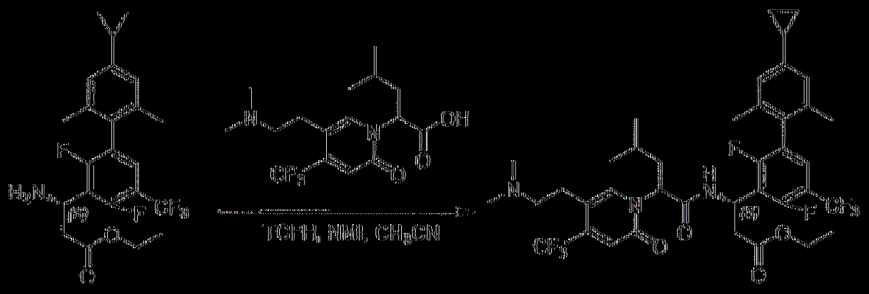
|(0866)| HX-P2 ESI 690.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (s, 1H), 6.97 - 6.79 (m, 4H), 5.91 - 5.81 (m, 1H), 5.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 4H), 3.17 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.51 (m, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 - 1.69 (m, 9H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 1H), 0.94 - 0.78 (m, 6H)。

|(0867)|

3-69. 製備(3*S*)-3-(4'-環內基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-

聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物HY-P1及HY-P2)

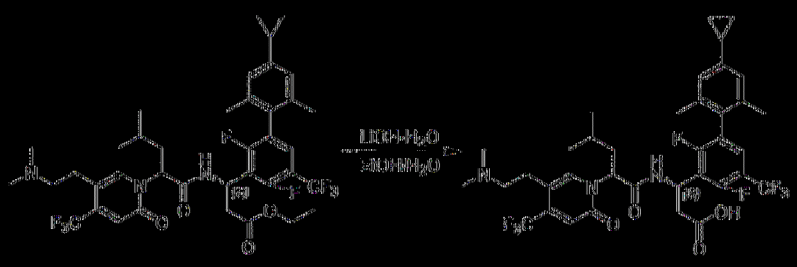
步驟1：(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140.0 mg，0.29 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(101.0 mg，0.29 mmol)、TCFH (97.6 mg，0.35 mmol)及NMI (71.4 mg，0.87 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3， B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(130.0 mg)。57%產率(ESI 772.3 [M+H]+)。

|(0868)|

步驟2：(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (21.4 mg，0.51 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*) 3-(4'-環內基-2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基) 3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基) 2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基) 4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(130.0 mg，0.17 mmol) 30 min。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HY-P1 (40 mg)及HY-P2 (50.3 mg)。

|(0869)| HY-P1 ESI 744.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 5.73 - 5.67 (m, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 7H), 2.05 - 1.91 (m, 5H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 8H), 0.72 - 0.64 (m, 2H)。

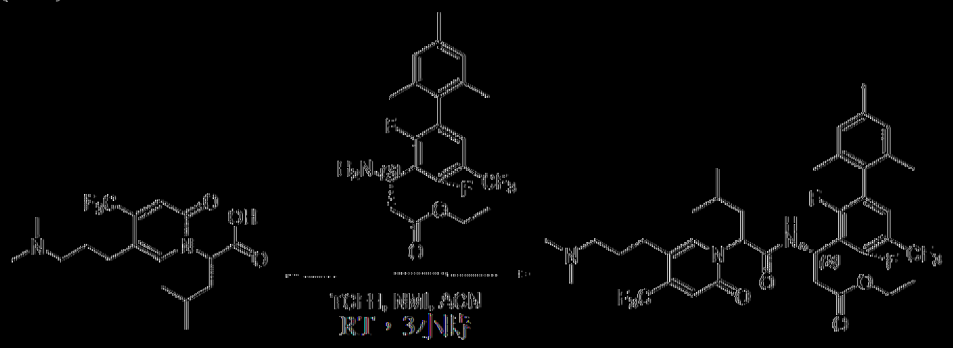
|(0870)| HY-P2 ESI 744.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.85 - 5.78 (m, 1H), 5.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 7H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 6H), 0.75 - 0.63 (m, 2H)。

|(0871)|

3-70。製備(3*S*) 3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基) 3-

(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物HZ-P1及HZ-P2)

步驟1：3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(208 mg，0.50 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(180 mg，0.50 mmol)、TCFH (280 mg，1.0 mmol)及NMI (123 mg，1.5 mmol)於MeCN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(9:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(200 mg)。53%產率(ESI+ 760.3 (M+H)+)。

|(08'2)|

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (55 mg，1.3 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(200 mg，0.26 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物HZ-P1 (7.0 mg)及HZ-P2 (62.0 mg)。

|(08'73)| HZ-P1 ESI 732.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.79-5.70 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.72-2.58 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11-1.92 (m, 7H), 1.87 (s, 3H), 1.34 (s, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

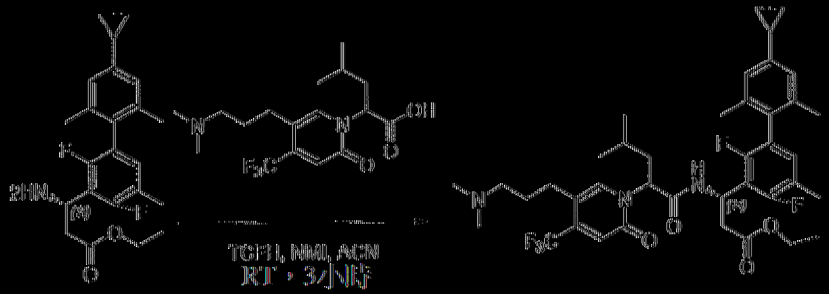
|(08'74)| HZ-P2 ESI 732.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.63-2.60(m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08-1.83 (m, 9H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 6H)。

|(08'75)|

3-71. 製備(3*S*)-3-(4'-環內基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-

(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物1A-P1及1A-P2)

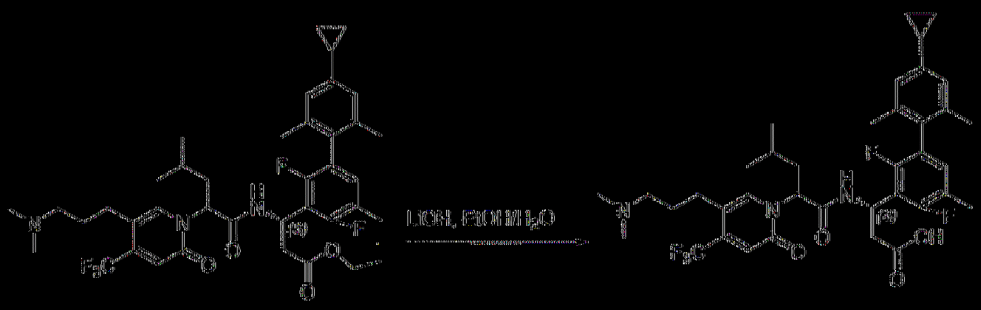
步驟1：3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(107 mg，0.28 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100 mg，0.28 mmol)、TCFH (157 mg，0.56 mmol)及NMI (69 mg，0.84 mmol)於MeCN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(9/1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(100 mg)。49%產率(ESI 732.3 (M+H)+)。

|(08/6)|

步驟2：(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (27 mg，0.65 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(4'-環內基-2,4-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)內基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(3S)-乙酯(100 mg，0.14 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IA-P1 (37.3 mg)及IA-P2 (38.5 mg)。

[(08'77)] IA-P1 ESI m/z 704.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79-6.75 (m, 3H), 5.78-5.67 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.93-2.90(m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.69-2.59 (m, 3H), 2.24 (d, *J* = 18.1 Hz, 3H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.97-1.74 (m, 8H), 1.34-1.30 (m, 1H), 1.02-0.82 (m, 8H), 0.72-0.56 (m, 2H)。

[(08'78)] IA-P2 ESI m/z 704.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 16.3 Hz, 3H), 5.84-5.80 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.85-2.83(m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.83 (m, 10H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H), 1.03-0.91 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 6H), 0.71-0.64 (m, 2H)。

[0879]

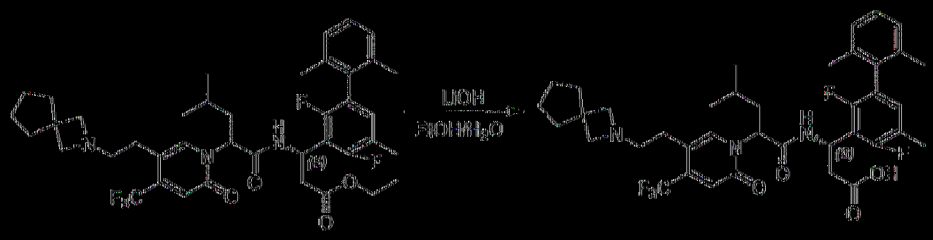
3-72. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.4]辛-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(IB-P1及IB-P2)

步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.4]辛-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

將(S)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg，0.40 mmol)、2-(5-(2-(2-氧螺[3.4]辛-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(182 mg，0.54 mmol)、TCFH (224 mg，0.80 mmol)及NMI (164 mg，2.0 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO3，B：CH_3OH，0~85%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.4]辛-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(130 mg)，43.3%產率(ESI 744.3 [M+H]+)。

[0880]

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.4]辛-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (22 mg，0.52 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.4]辛-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(130 mg，0.17 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-65% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IB-P1 (48 mg)及IB-P2 (65 mg)。

|(0881)| IB-P1 ESI 716.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.18 (m, *J* = 24.2, 7.1 Hz, 3H), 6.94 (m, *J* = 14.9, 6.5 Hz, 2H), 5.87 (m, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.75 (m, *J* = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.32 (m, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.03 (m, *J* = 15.2, 9.9 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (m, *J* = 15.3, 4.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 8H), 1.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 1.75 - 1.56 (m, 4H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 0.99 (m, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 6H)。

|(0882)| IB-P2 ESI 716.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.99 - 6.73 (m, 2H), 5.92 (m, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 3H), 2.47 (m, *J* = 16.1, 3.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H), 1.91 (m, *J* = 26.9, 12.0, 7.3 Hz, 5H), 1.74 - 1.56 (m, 5H), 1.44 - 1.26 (m, 1H), 0.89 (m, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 6H)。

|(0883)|

3.73. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物IC-P1及IC-P2)

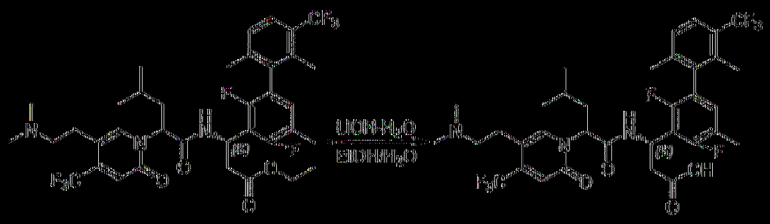
步驟1：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

將(3*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(170.0 mg，0.41 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(142.8 mg，0.49 mmol)、TCFH (137.5 mg，0.76 mmol)及NMI (68.8 mg，1.64 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(210.0 mg)。69%產率(ESI 746.3 $[M+H]^+$)。

|(0884)|

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲

基)戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H$_2$O (35.2 mg，0.84 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(210.0 mg，0.28 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IC-P1 (53.3 mg)及IC-P2 (78.3 mg)。

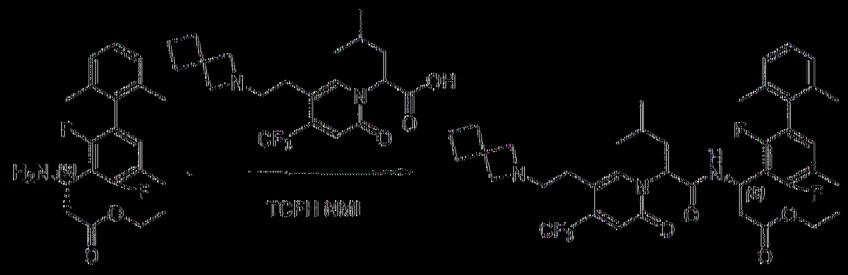
[0885] IC-P1 ESI 718.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.79 - 2.64 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 8H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 6H)。

[0886] IC-P2 ESI 718.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.86 - 5.80 (m, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 7H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 6H)。

[0887]

3-74. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物ID-P1及ID-P2)

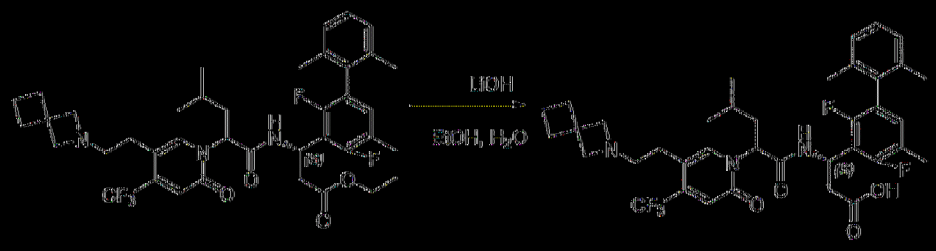
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(220 mg，0.63 mmol)、2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(240 mg，0.6 mmol)、TCFH (336 mg，1.2 mmol)及NMI (246 mg，3.0 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在25℃下攪拌16小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(310 mg)。70.8%產率(ESI 730.4 [M+H]+)。

|0888|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (54 mg，1.28 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3-(2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(310 mg，0.42 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (40%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物ID-P1 (72 mg)及ID-P2 (96 mg)。

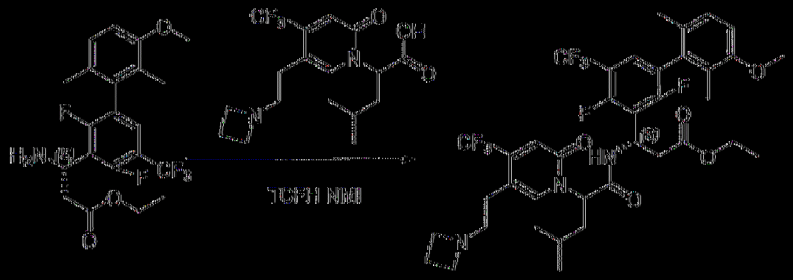
|0889| ID-P1 ESI 702.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 5.69 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 7H), 2.04 - 1.89 (m, 8H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 0.98 - 0.88 (m, 6H)。

|0890| ID-P2 ESI 702.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.95 - 2.74 (m, 3H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 7H), 2.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 6H)。

|0891|

3-75. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物IE-P1及IE-P2)

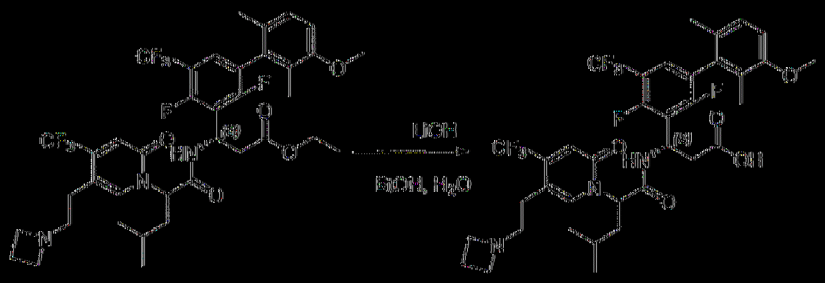
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(150 mg，0.35 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.41 mmol)、TCFH (213 mg，0.76 mmol)及NMI (156 mg，1.9 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在50℃下攪拌30 min。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(180 mg)。66.4%產率(ESI 774.3 [M+H]+)。

|(0892)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (30 mg，0.7 mmol)之EtOH (2 mL)及H_2O (0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(180 mg，0.23 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (35%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IE-P1 (46 mg)及IE-P2 (53 mg)。

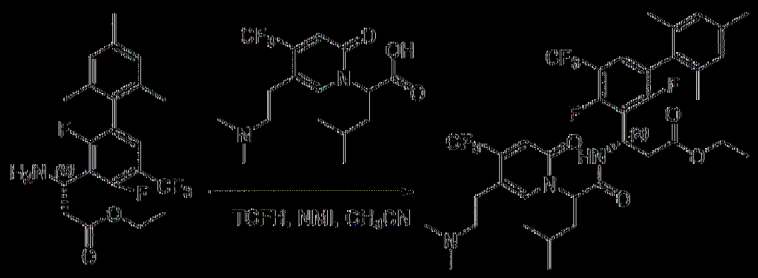
|0893| IE-P1 ESI *m/z* 746.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.76-5.65 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.85 (t, *J* = 30.1 Hz, 6H), 1.41-1.32 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

|0894| IE-P2 ESI *m/z* 746.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.96-5.84 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 3H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 7H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 6H)。

|0895|

3-76. 製備(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物IF-P1及IF-P2)

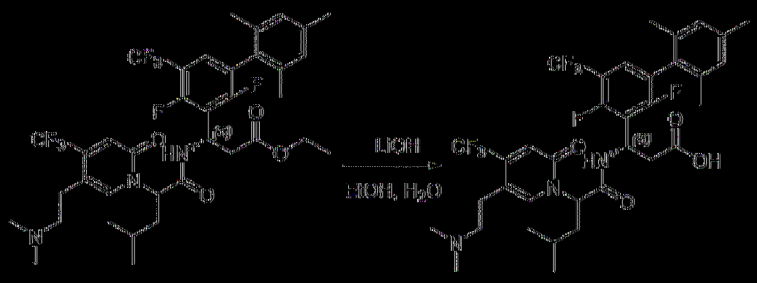
步驟1：(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(S)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(210 mg，0.5 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(200 mg，0.57 mmol)、TCFH (364 mg，1.3 mmol)及NMI (246 mg，3.0 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(330 mg)。88.5%產率(ESI 746.3 $[M+H]^+$)。

|(0896)|

步驟2：(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (56 mg，1.34 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(330 mg，0.44 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-58% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IF-P1 (96 mg)及IF-P2 (94 mg)。

|(0897)| IF-P1 ESI 718.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

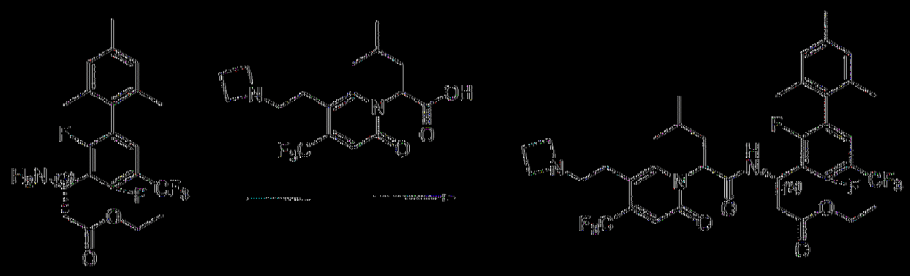
|(0898)| IF-P2 ESI 718.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 6H)。

|(0899)|

3-77. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲

基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物IG-P1及IG-P2)

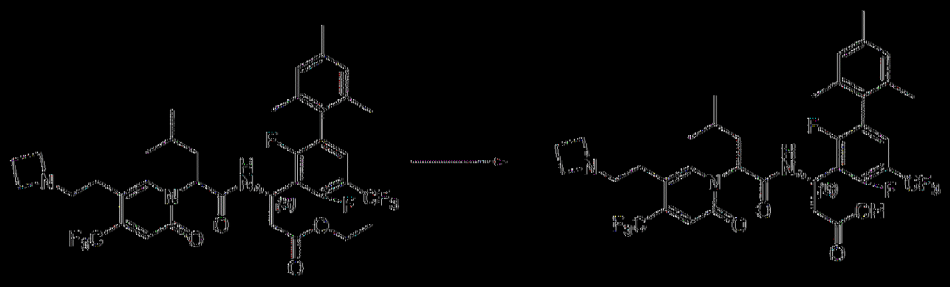
步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.41 mmol)、3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(173 mg，0.41 mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (364 mg，1.30 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-90% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(150 mg)。54%產率(ESI 758.2 [M+H]+)。

|(0900)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (42 mg，1.00 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (0.4 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(150 mg，0.19 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-70% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IG-P1 (33.0 mg)及IG-P2 (51.0 mg)。

|0901|　IG-P1 ESI 730.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.00 - 2.69 (m, 4H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.83 (m, 8H), 1.52 - 1.28 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

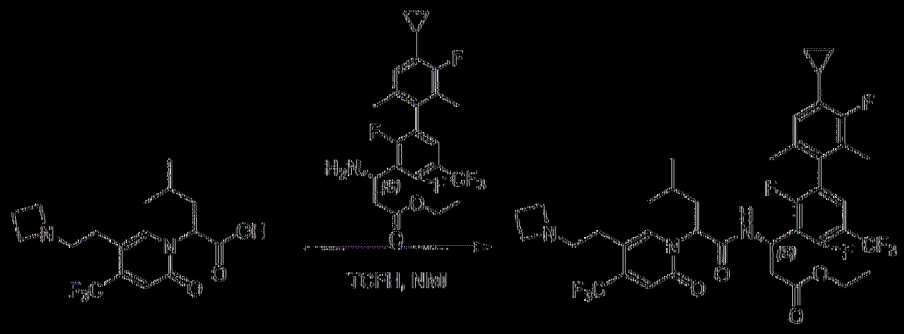
|0902|　IG-P2 ESI 730.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.00 - 5.83 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.02 - 1.84 (m, 7H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.46 - 1.19 (m, 1H), 1.03 - 0.80 (m, 6H)。

|0903|

3-78.　製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲

基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物III-P1及III-P2)

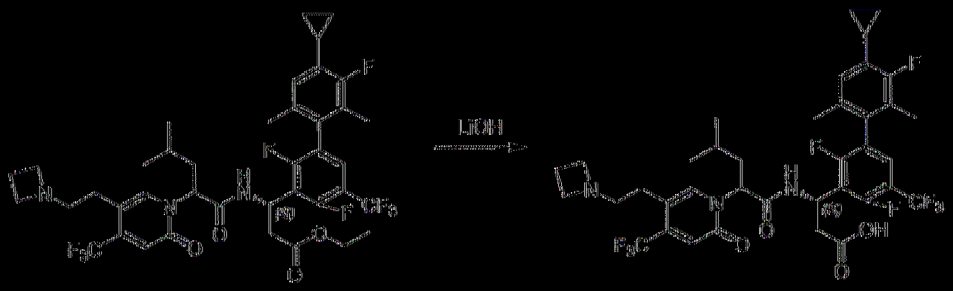
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*)-3-胺基-3-(4'-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(80 mg，0.17 mmol)、2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(120 mg，0.33 mmol)、TCFH (74 mg，0.26 mmol)及1-甲基咪唑(57 mg，0.70 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈棕色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100 mg)。71.4%產率(ESI 802.3 (M+H)+)。

|(0904)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (27 mg，0.65 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-環丙基-2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100 mg，0.13 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 6~7。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物III-P1 (13.8 mg)及III-P2 (16.7 mg)。

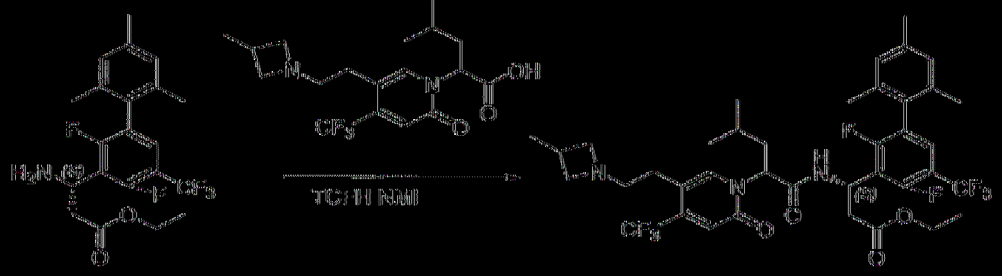
|(0905)| III-P1 ESI 774.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 2H), 4.02 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 4H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.82 (m, 3H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 8H), 0.75 - 0.69 (m, 2H)。

|(0906)| III-P2 ESI 774.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 5.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 7H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.02 - 0.97 (m, 2H), 0.91 - 0.86(m, 6H), 0.77 - 0.74 (m, 2H)。

|0907|

3-79. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸(化合物II-P1及II-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯

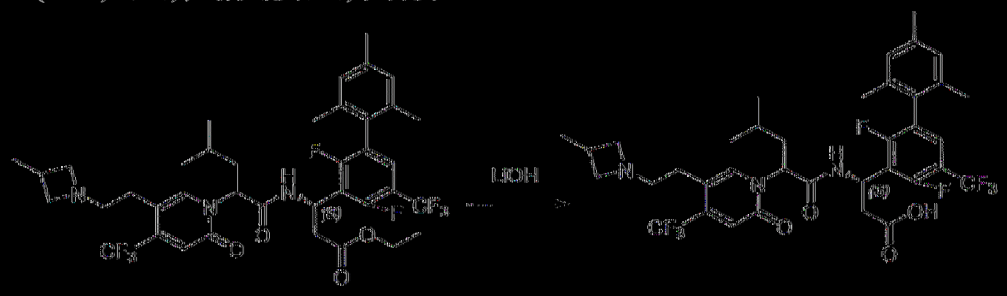


將(*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120 mg，0.29 mmol)、4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸(108 mg，0.29 mmol)、*TCFH* (120 mg，0.43 mmol)及NMI (119 mg，1.45 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，20%~95%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg)。67%產率(ESI 772.2 [M+H]+)。

|0908|

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)

吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (24 mg，0.57 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯(150 mg，0.19 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (20%-85% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物II-P1 (33 mg)及II-P2 (49 mg)。

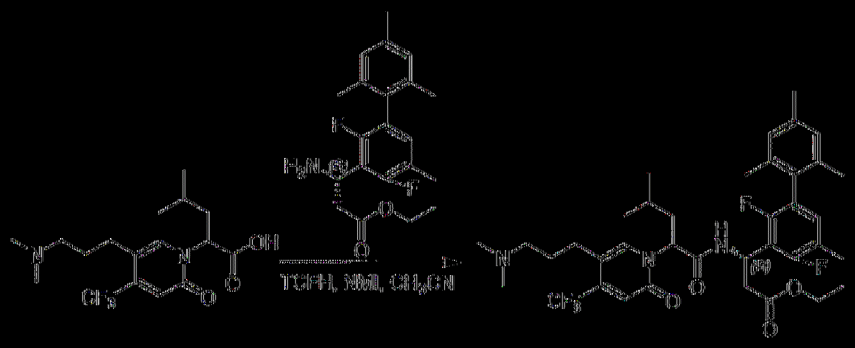
[0909] II-P1 ESI 744.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.77 - 5.61 (m, 2H), 4.12 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.00 - 2.78 (m, 4H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 6H)。

[0910] II-P2 ESI 744.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.89 - 5.82 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 7H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.42 - 1.18 (m, 4H), 0.95 - 0.85 (m, 6H)。

|(0911)|

3-80. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物IJ-P1及IJ-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

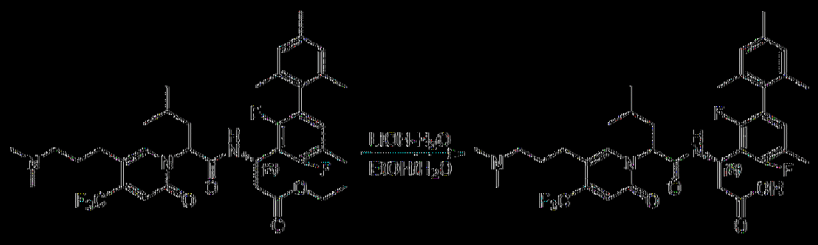


將(*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0 mg，0.33 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(119.6 mg，0.33 mmol)、*TCFH* (138.9 mg，0.50 mmol)及NMI (81.3 mg，0.99 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在50℃下攪拌0.5小時。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(160.0 mg)。68%產率(ESI 706.2 $[M+H]^+$)。

|(0912)|

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-

(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (29.0 mg，0.69 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(160.0 mg，0.23 mmol) 30 min。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IJ-P1 (52.0 mg)及IJ-P2 (44.0 mg)。

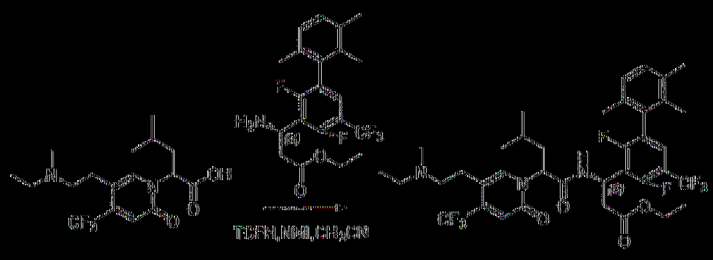
|0913| IJ-P1 ESI 678.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 6.94 - 6.75 (m, 4H), 5.78 - 5.72 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 7H), 1.41 - 1.26 (m, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 6H)。

|0914| IJ-P2 ESI 678.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.98 - 6.80 (m, 4H), 5.88 - 5.82 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 7H), 2.72 - 2.45 (m, 3H), 2.28 (d, *J* = 10.7 Hz, 6H), 2.03 - 1.88 (m, 9H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 6H)。

|0915|

3-81. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物IK-P1及IK-P2)

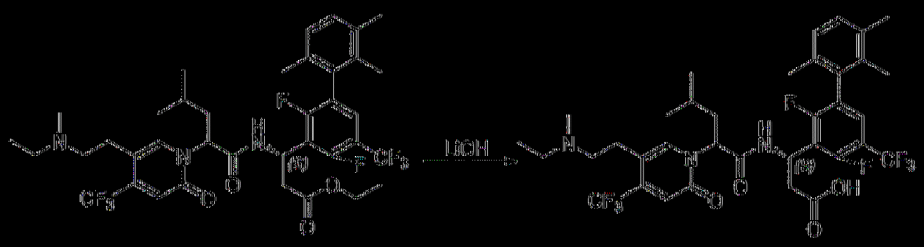
步驟1：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100.0 mg，0.28 mmol)、(3S)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(116.2 mg，0.28 mmol)、TCFH (156.8 mg，0.56 mmol)及NMI (91.8 mg，1.12 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮反應物且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(110.0 mg)。52%產率(ESI 760.7 $(M+H)^+$)。

[0916]

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (23.5 mg，0.56 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基) 3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基) 2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基) 4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(110 mg，0.14 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IK-P1 (34.1 mg)及IK-P2 (29.4 mg)。

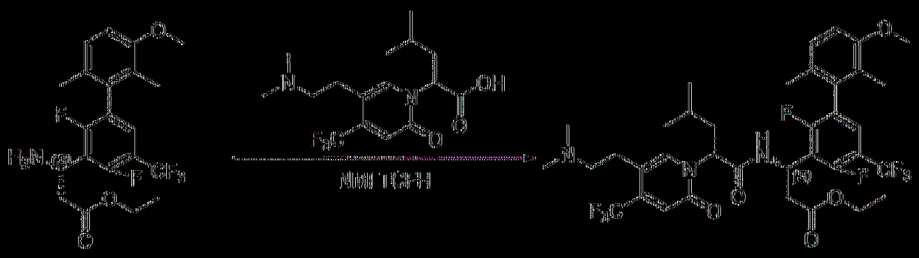
|(0917)| IK-P1 ESI 732.7 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 5H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

|(0918)| IK-P2 ESI 732.7 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 5.71 - 5.61 (m, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 7H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 4H), 0.92 - 0.78 (m, 6H)。

|(0919)|

3-82. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(化合物LL-P1及LL-P2)

步驟1：3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(122 mg，0.35 mmol)、3-胺基-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)內酸(3*S*)-乙酯(150 mg，0.35 mmol)、NMI (86 mg，1.05 mmol)及TCFH (147 mg，0.53 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(3*S*)-乙酯(180 mg)，68%產率(ESI 762.3 [M+H]+)。

|(0920)|

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (40 mg，0.96 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(180 mg，0.24 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IL-P1 (47 mg)及IL-P2 (57 mg)。

|0921|　IL-P1 ESI 734.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 5.78 - 5.63 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.83 - 2.69 (m, 7H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 6H), 1.45 - 1.33 (m,1H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

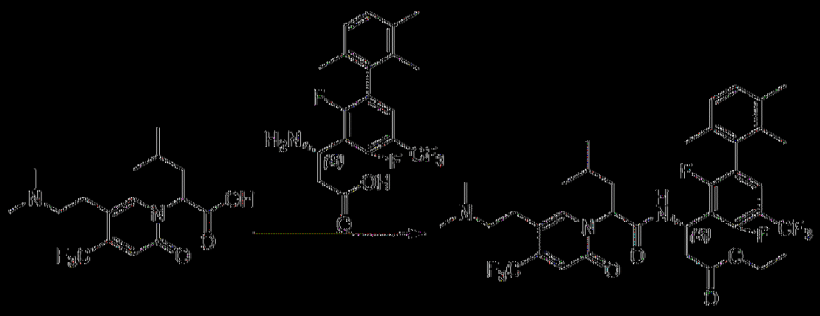
|0922|　IL-P2 ESI 734.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 2H), 5.86 - 5.77 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.71 (m, 9H), 2.78 - 2.50 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 7H), 1.80 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.22 (m, 1H), 0.97 - 0.77 (m, 6H)。

|0923|

3-83.　製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基

戊醯胺基)丙酸(化合物IMEP1及IMEP2)

步驟1：3 (2,4二氟 2',3',6'三甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*) 乙酯



將2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(100 mg，0.29 mmol)、3 胺基 3 (2,4二氟 2',3',6'三甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)丙酸(3*S*) 乙酯(120 mg，0.29 mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (378 mg，1.35 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30% 90% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3 (2,4二氟 2',3',6'三甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*) 乙酯(130 mg)。60%產率(ESI 746.3 $[M+H]^+$)。

|(0924)|

步驟2：(3*S*) 3 (2,4二氟 2',3',6'三甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (42 mg，1.00 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (0.5 mL)處理3-(2,4-二氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(3*S*)-乙酯(130 mg，0.17 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-70% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IM-P1 (35.0 mg)及IM-P2 (30.0 mg)。

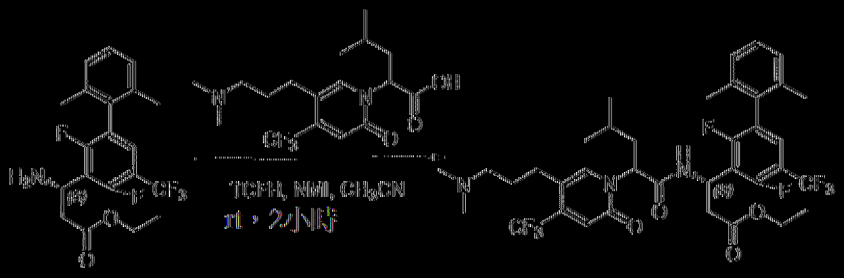
|0925| IM-P1 ESI 718.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 3H), 2.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 7H), 2.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 5H), 1.82 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H), 1.43 - 1.23 (m, 1H), 1.00 - 0.86 (m, 6H)。

|0926| IM-P2 ESI 718.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.89 - 5.76 (m, 1H), 5.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 7H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 7H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 6H)。

|0927|

3-84. 製備(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(IN-P1及IN-P2)

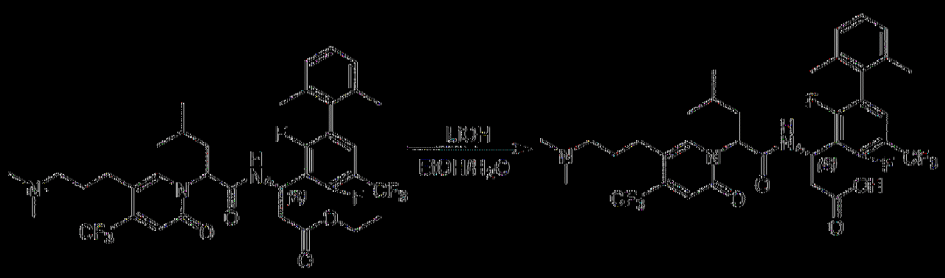
步驟1：(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(S)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(136 mg，0.34 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(120 mg，0.30 mmol)、TCFH (168 mg，0.60 mmol)及NMI (123 mg，1.5 mmol)於CH_3CN (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3OH，0~85%)上純化，得到呈黃色油狀之(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(120 mg)。43.3%產率(ESI 746.3 [M+H]+)。

|0928|

步驟2：(3S)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (17 mg，0.40 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(120 mg，0.16 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-65% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IN-P1 (33 mg)及IN-P2 (36 mg)。

|0929| IN-P1 ESI *m/z* 718.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.38 (m, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (m, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.75 (m, *J* = 16.2, 8.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.95 (m, *J* = 15.7, 9.3 Hz, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.77 - 2.59 (m, 3H), 2.08 - 1.89 (m, 10H), 1.34 (s, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

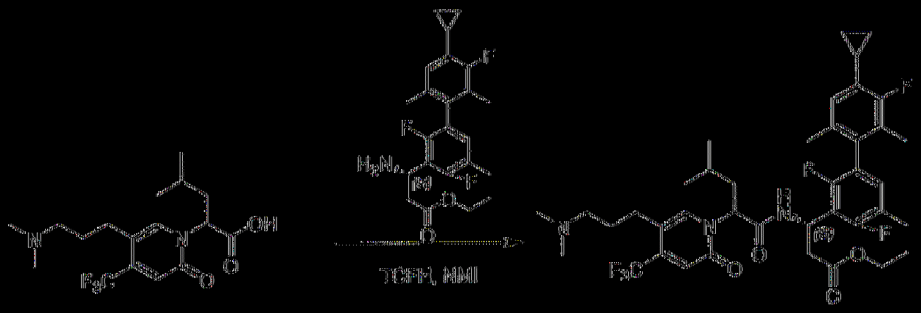
|0930| IN-P2 ESI *m/z* 718.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.43 (m, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.82 (m, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 5.62 (m, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 3H), 2.80 (s, 4H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.20 - 1.81 (m, 9H), 1.73 - 1.53 (m, 1H), 1.31 (m, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.86 (m, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 6H)。

|0931|

3-85. 製備(3*S*)-3-(4'-環丙基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-

基) 3 (2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸

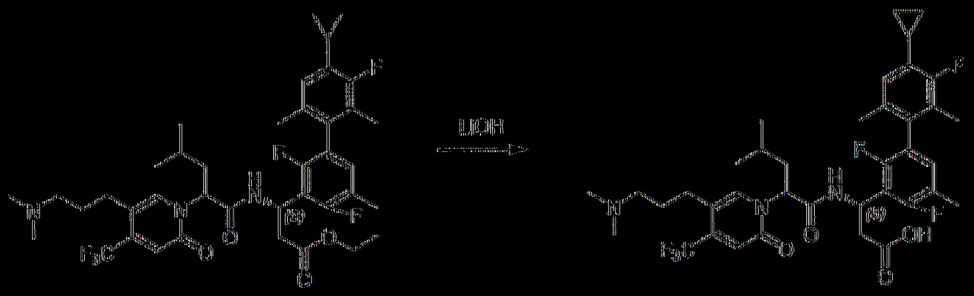
步驟1：(3*S*) 3 (4' 環丙基 2,3',4' 三氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(3*S*) 3 胺基 3 (4' 環丙基 2,3',4' 三氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(197 mg，0.48 mmol)、2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(160 mg，0.44 mmol)、*TCFH* (185 mg，0.66 mmol)及1 甲基咪唑(144 mg，1.76 mmol)於乙腈(8 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈黃色固體狀之(3*S*) 3 (4' 環丙基 2,3',4' 三氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(230 mg)。70.0%產率(ESI 750.3 (M+H)$^+$)。

|(0932)|

步驟2：(3*S*) 3 (4' 環丙基 2,3',4' 三氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (51.6 mg，1.23 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(4'-環內基-2,3',4-三氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)內基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸乙酯(230 mg，0.31 mmol) 2小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 6~7。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IO-P1 (79.7 mg)及IO-P2 (60.6 mg)。

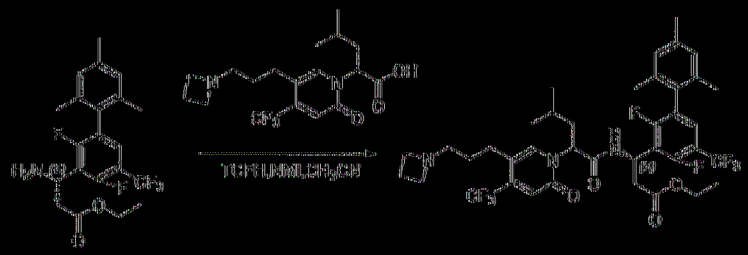
|(0933)| IO-P1 ESI 722.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.77-5.71(m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.73-2.59 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12-1.82 (m, 11H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 8H), 0.77-0.70(m, 2H)。

|(0934)| IO-P2 ESI 722.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.85-5.85 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 7H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14-1.89 (m, 10H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H), 0.76-0.70 (m, 2H)。

|(0935)|

3-86. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物IP-P1及IP-P2)

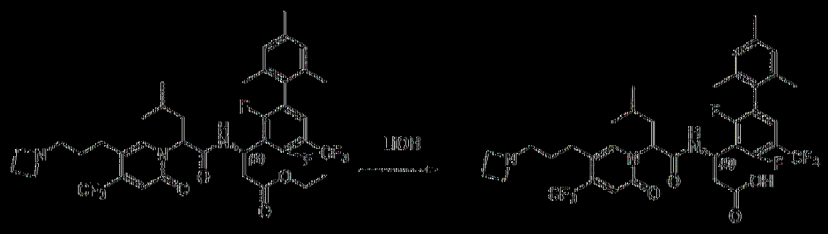
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(112.0 mg，0.27 mmol)、2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100.0 mg，0.27 mmol)、TCFH (151.2 mg，0.54 mmol)及NMI (88.6 mg，1.08 mmol)於CH_3CN (8 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮反應物且藉由矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(130.0 mg)。63%產率(ESI 772.6 $(M+H)^+$)。

|(0936)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (28.6 mg，0.68 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(3-(氮雜環丁烷-1-基)內基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯(130 mg，0.17 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IP-P1 (38.0 mg)及IP-P2 (42.0 mg)。

|(0937)| IP-P1 ESI 744.7 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.74 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 5H), 1.83 (d, *J* = 43.4 Hz, 5H), 1.34 (s, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

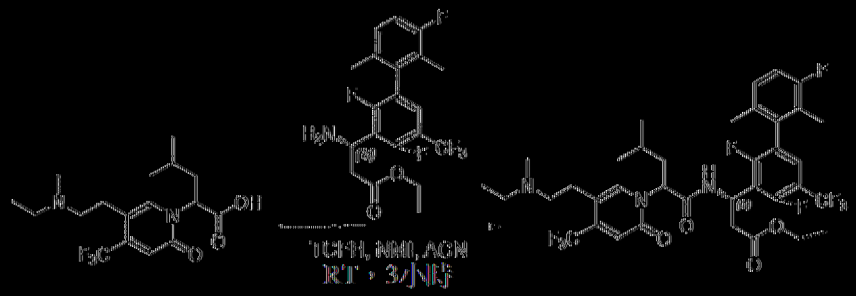
|(0938)| IP-P2 ESI 744.7 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 55.2 Hz, 3H), 5.87 - 5.78 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 4H), 3.19 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.71 (m, 9H), 1.73 - 1.53 (m, 1H), 1.39 - 1.20 (m, 1H), 0.89 - 0.72 (m, 6H)。

|(0939)|

3-87. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲

基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物MRT-2465-P1及MRT-2465-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(118 mg，0.28 mmol)、2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100 mg，0.28 mmol)、TCFH (157 mg，0.56 mmol)及NMI (69 mg，0.84 mmol)於MeCN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(9/1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg)。55%產率(ESI 764.3 (M+H)+)。

|(0940)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (27 mg，0.65 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-((乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(100 mg，0.13 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構混合物IQ-P1 (30.3 mg)及IQ-P2 (23.1 mg)。

|(0941)| IQ-P1 ESI 736.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.8 Hz 1H), 6.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.72-5.68 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.97-2.92 (m, 3H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 8H), 1.38-1.35 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.90 (m, 6H)。

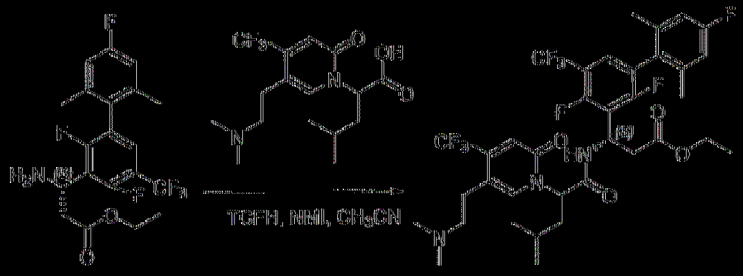
|(0942)| IQ-P2 ESI 736.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.28-3.08 (m, 4H), 2.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.93-1.90 (m, 3H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.37-1.22 (m, 4H), 0.87-0.85(m, 6H)。

|(0943)|

3-88. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-((二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶

1(2H)基)4甲基戊醯胺基)3(2,4,4'三氟2',6'二甲基5(三氟甲基)[1,1'聯苯]3基)丙酸(化合物IR-P1及IR-P2)

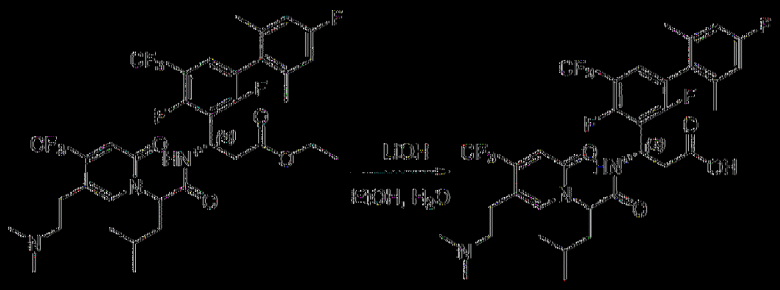
步驟1：(3S)3(2(5(2(二甲胺基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2H)基)4甲基戊醯胺基)3(2,4,4'三氟2',6'二甲基5(三氟甲基)[1,1'聯苯]3基)丙酸乙酯



將(S)3胺基3(2,4,4'三氟2',6'二甲基5(三氟甲基)[1,1'聯苯]3基)丙酸乙酯(100 mg，0.24 mmol)、2(5(2(二甲胺基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2H)基)4甲基戊酸(100 mg，0.29 mmol)、TCFH (150 mg，0.52 mmol)及NMI (106 mg，1.3 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3S)3(2(5(2(二甲胺基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2H)基)4甲基戊醯胺基)3(2,4,4'三氟2',6'二甲基5(三氟甲基)[1,1'聯苯]3基)丙酸乙酯(110 mg)。61.1%產率(ESI 750.3 $[M+H]^+$)。

|(0944)|

步驟2：(3S)3(2(5(2(二甲胺基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2H)基)4甲基戊醯胺基)3(2,4,4'三氟2',6'二甲基5(三氟甲基)[1,1'聯苯]3基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (13 mg，0.3 mmol)之EtOH (2 mL)及H_2O (0.5 mL)處理(3*S*) 3-(2,4-二氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(110 mg，0.15 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (35%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固態狀之非對映異構混合物IR-P1 (32 mg)及IR-P2 (39 mg)。

[0945] IR-P1 ESI *m/z* 722.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.79-5.62 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.85-2.68 (m, 7H), 2.11-1.84 (m, 8H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 6H)。

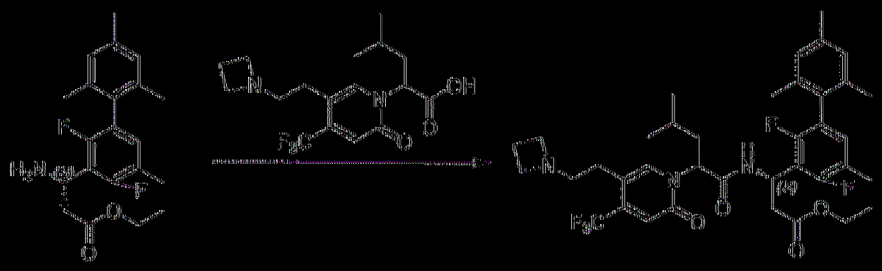
[0946] IR-P2 ESI *m/z* 722.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 5.80 (dd, *J* = 9.9, 5.6 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.91-2.73 (m, 7H), 2.67 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 0.95-0.79 (m, 6H)。

[0947]

3-89. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲

基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物IS-P1及IS-P2)

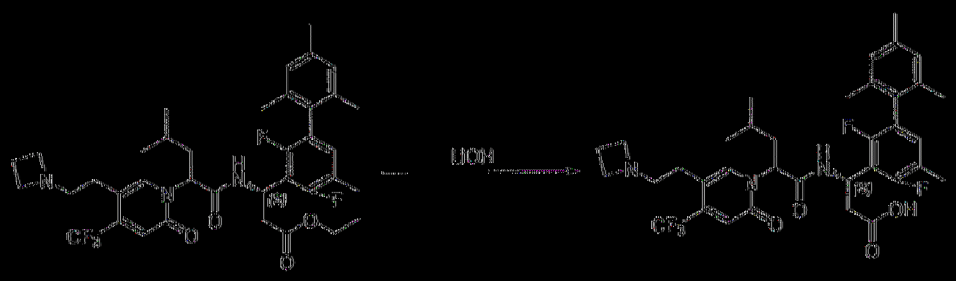
步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(240 mg，0.66 mmol)、3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(240 mg，0.66 mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (378 mg，1.35 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-90% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(290 mg)。62%產率(ESI 704.3 [M+H]+)。

|(0948)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (86 mg，2.05 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (0.5 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(290 mg，0.41 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-70% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IS-P1 (66.0 mg)及IS-P2 (93.0 mg)。

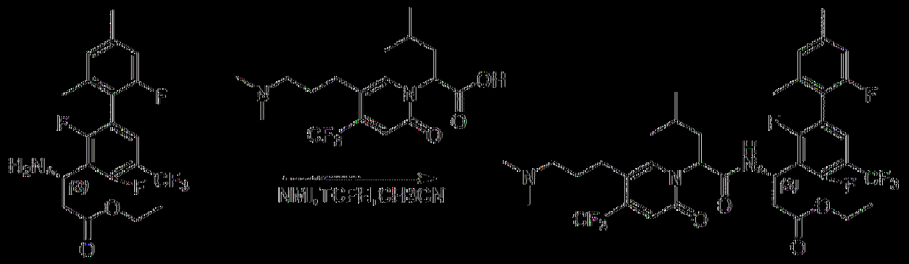
[0949] IS-P1 ESI 675.9(M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.83 - 5.71 (m, 1H), 5.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 15.9 Hz, 6H), 2.06 - 1.93 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

[0950] IS-P2 ESI 676.0 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.02 - 6.85 (m, 4H), 5.97 - 5.87 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.54 - 2.39 (m, 3H), 2.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.00 - 1.87 (m, 7H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 1H), 0.94 - 0.80 (m, 6H)。

[0951]

3-90. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物LT-P1及LT-P2)

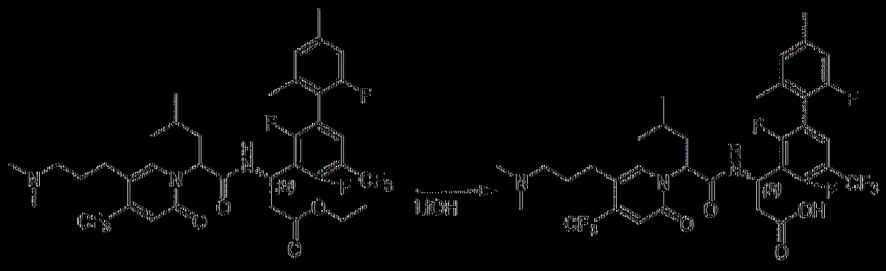
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*)-3-胺基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0 mg，0.29 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(105.0 mg，0.29 mmol)、TCFH (123.2 mg，0.44 mmol)及NMI (118.9 mg，1.45 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0 mg)。73%產率(ESI 764.3 [M+H]+)。

|(0952)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (26.5 mg，0.63 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0 mg，0.21 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IT-P1 (30.0 mg)及IT-P2 (49.0 mg)。

|0953| IT-P1 ESI 736.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 - 6.75 (m, 2H), 5.84 - 5.67 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.55 (m, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 1.82 (m, 7H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 6H)。

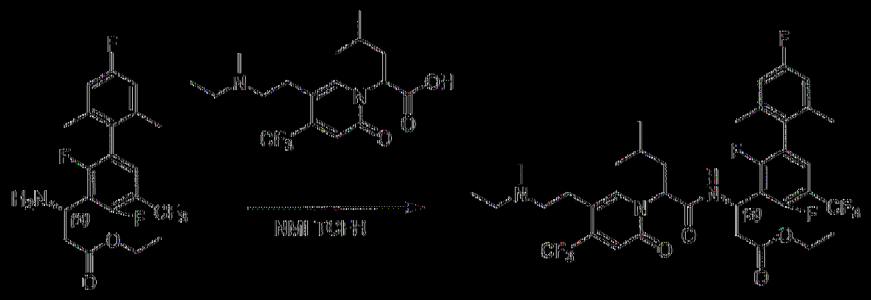
|0954| IT-P2 ESI 736.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 2H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 7H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.15 - 1.84 (m, 6H), 1.75 - 1.55 (m, 1H), 1.37 - 1.15 (m, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 6H)。

|0955|

3-91. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟

甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物IU-P1及IU-P2)

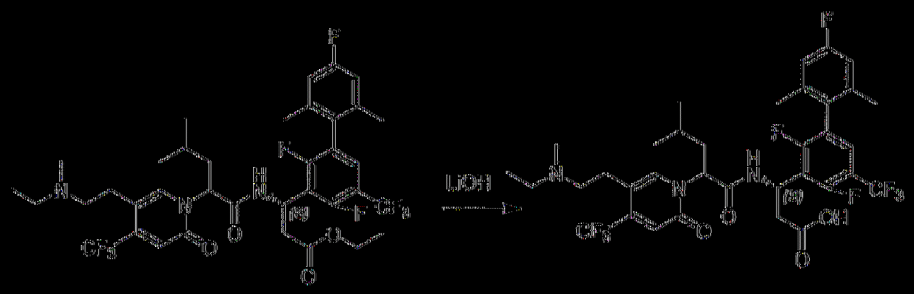
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120mg, 0.29 mmol)、2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(100 mg，0.29 mmol)、TCFH (162.4 mg，0.58 mmol)及NMI (119.0 mg，1.45 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，20%~90%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0 mg)。73%產率(ESI 764.3 [M+H]+)。

|(0956)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (26.5 mg，0.63 mmol)之EtOH (3 mL)及水(1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(乙基(甲基)胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0 mg，0.21 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-90% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IU-P1 (34.0 mg)及IU-P2 (32.0 mg)。

|0957|　IU-P1 ESI *m/z* 736.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.75 (m, 3H), 5.78-5.65 (m, 2H), 3.22-3.04 (m, 4H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.83-2.70 (m, 4H), 2.07-1.86 (m, 8H), 1.43-1.23 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

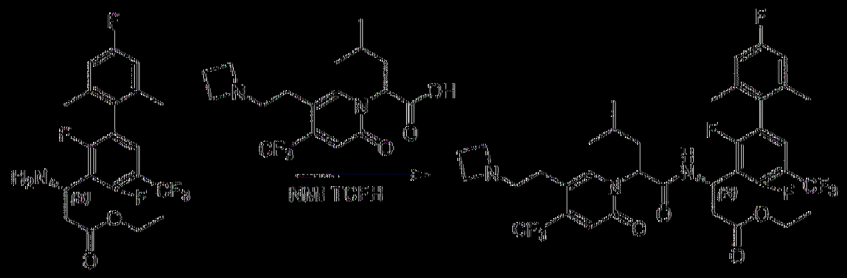
|0958|　IU-P2 ESI *m/z* 736.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96-6.81 (m, 3H), 5.83-5.74 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.27-3.09 (m, 4H), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.92-2.63 (m, 5H), 2.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 6H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 4H), 0.94-0.81 (m, 6H)。

|0959|

3-92.　製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟

甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物IV-P1及IV-P2)

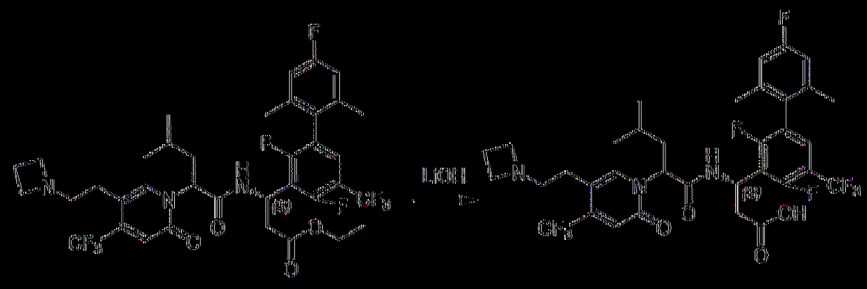
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(120.0 mg，0.29 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(103.0 mg，0.29 mmol)、TCFH (162.4 mg，0.58 mmol)及NMI (118.9 mg，1.45 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，20%~80%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(180.0 mg)。82.6%產率(ESI 762.3 [M+H]+)。

|(0960)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (30.2 mg，0.72 mmol)之EtOH (3 mL)及水(1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(180.0 mg，0.24 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-90% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IV-P1 (34.0 mg)及IV-P2 (27.0 mg)。

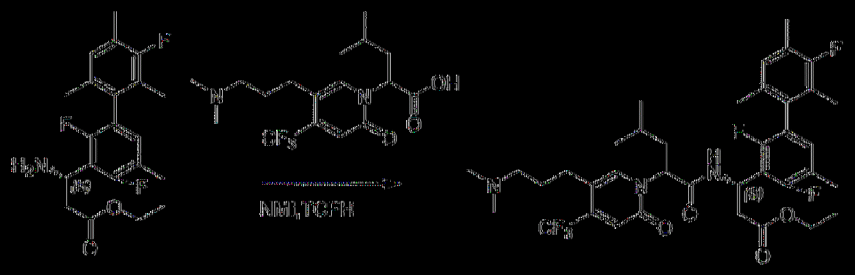
|0961| IV-P1 ESI *m/z* 734.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.78 (m, 3H), 5.78 - 5.60 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.53 - 2.38 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 8H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|0962| IV-P2 ESI *m/z* 734.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 3H), 5.95 - 5.85 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.96 - 2.73 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 6H)。

|0963|

3-93. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物IW-P1及IW-P2)

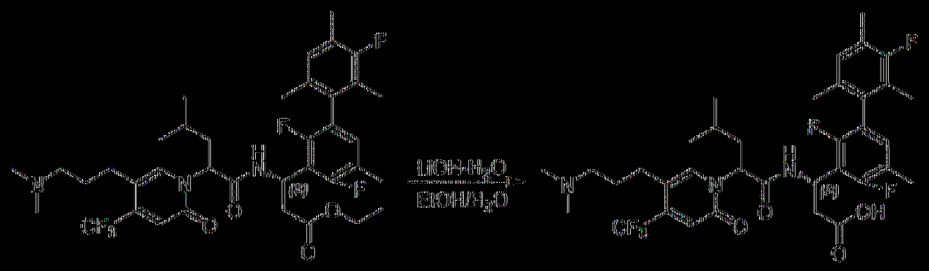
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*)-3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(170 mg，0.45 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(151 mg，0.54 mmol)、*TCFH* (213.2 mg，0.76 mmol)及NMI (177 mg，2.16 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，20%~95%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0 mg)。65%產率(ESI 724.2 [M+H]+)。

|0964|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H$_2$O (36.5 mg，0.87 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(210.0 mg，0.29 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (20%-85% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IW-P1 (68 mg)及IW-P2 (52 mg)。

|(0965)| IW-P1 ESI 696.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 6.98-6.80 (m, 3H), 5.83-5.69 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 2.15-1.78 (m, 10H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

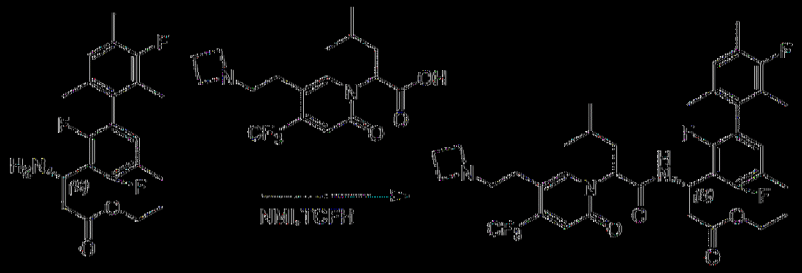
|(0966)| IW-P2 ESI 696.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.02-6.79 (m, 3H), 5.89-5.79 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.91-2.71 (m, 7H), 2.70-2.47 (m, 3H), 2.32-2.19 (m, 6H), 2.07-1.83 (m, 9H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 6H)。

|(0967)|

3-94. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-

[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物IX-P1及IX-P2)

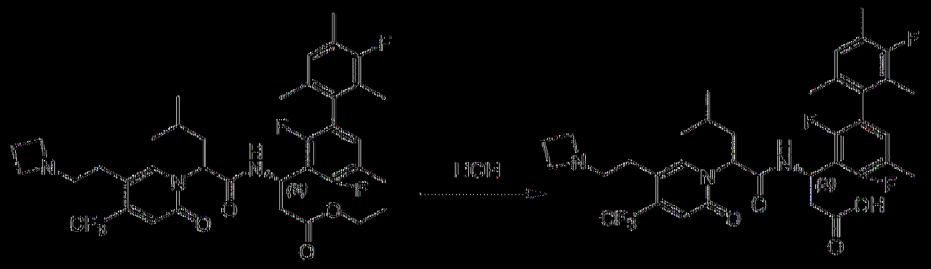
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*)-3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(170 mg，0.45 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(162 mg，0.45mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (241 mg，0.86 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (50%-80% CH3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg)。62%產率(ESI 722.1 [M+H]+)。

|(0968)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (35 mg，0.84mmol)之MeOH (3.0 mL)及H_2O (1.0 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg，0.28 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (50%-80% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IX-P1 (42.0 mg)及IX-P2 (53.0 mg)。

|(0969)| IX-P1 ESI 694.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.01 - 6.77 (m, 3H), 5.84 - 5.58 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H), 2.04 - 1.80 (m, 8H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

|(0970)| IX-P2 ESI 694.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 3H), 5.97 - 5.85 (m,1H), 5.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.47 - 3.34 (m, 2H), 2.96 - 2.73 (m, 3H), 2.57 - 2.37 (m, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 6H), 1.99 - 1.84 (m, 7H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 6H)。

|(0971)|

3-95. 製備((3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟

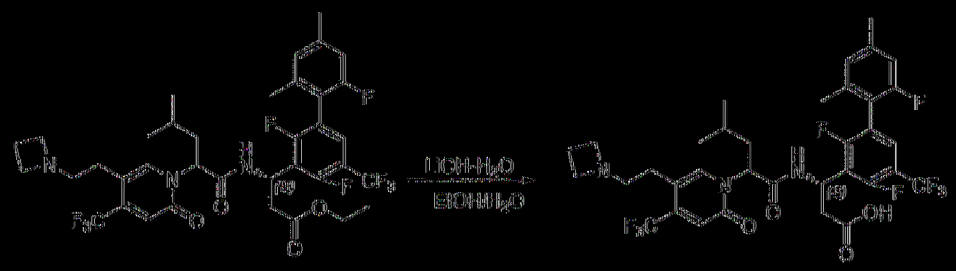
甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物IY-P1及IY-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯

將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(115 mg，0.32 mmol)、3-胺基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg，0.29 mmol)、NMI (71 mg，0.87 mmol)及TCFH (98 mg，0.35 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(140 mg)。64%產率(ESI 762.3 $[M+H]^+$)。

|(0972)|

步驟2：((3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (32 mg，0.76 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(140 mg，0.19 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IY-P1 (36 mg)及IY-P2 (51 mg)。

|(09'3)| IY-P1 ESI 734.2 $(M+H)^+$。^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 5.79 - 5.67 (m, 2H),4.12 - 3.97 (m, 4H), 3.35 - 3.12 (m, 2H), 3.00 - 2.66 (m, 4H), 2.52 - 2.27 (m, 5H), 2.16 - 1.88 (m, 5H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 0.98 - 0.90 (m, 6H)。

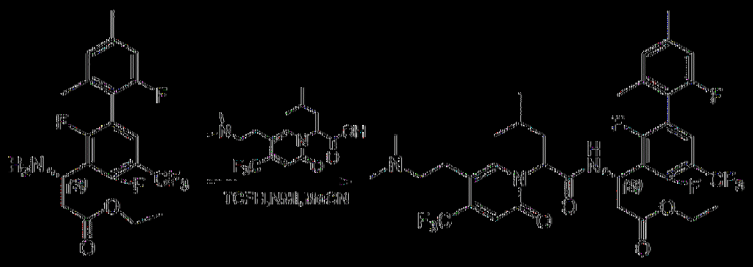
|(09'4)| IY-P2 ESI 734.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 5.97 - 5.82 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 2.97 - 2.76 (m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 0.95 - 0.81 (m, 6H)。

|(09'5)|

3-96. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶

-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物IZ-P1及IZ-P2)

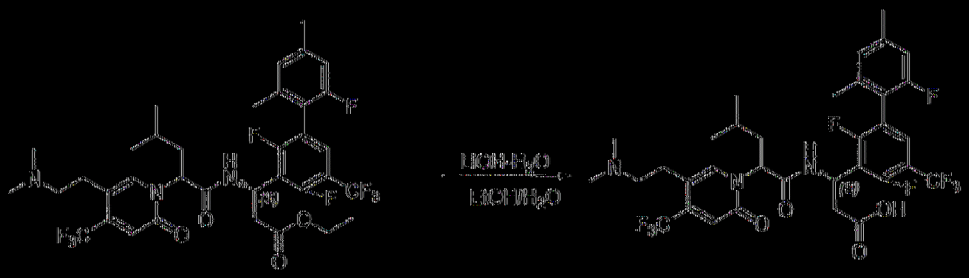
步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(110 mg，0.32 mmol)、3-胺基-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg，0.29 mmol)、NMI (71 mg，0.87 mmol)及TCFH (98 mg，0.35 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(140 mg)。65%產率(ESI 750.3 [M+H]+)。

|(0976)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (32 mg，0.76 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,2',4-三氟-4',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(140 mg，0.19 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物IZ-P1 (38 mg)及IZ-P2 (52 mg)。

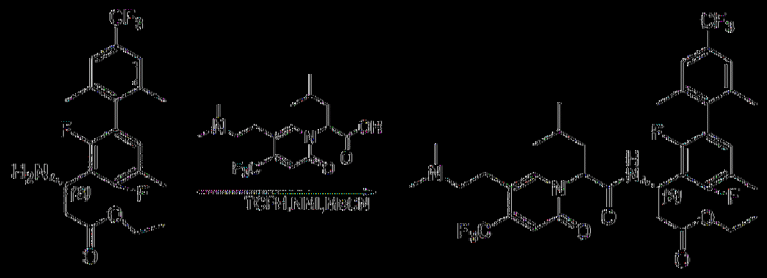
|(09'77)| IZ-P1 ESI 722.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 5.79 - 5.64 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.12 - 1.90 (m, 5H), 1.48 - 1.31 (m, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 6H)。

|(09'78)| IZ-P2 ESI 722.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 3.27 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 7H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.97 - 1.63 (m, 2H), 1.43 - 1.20 (m, 1H), 0.98 - 0.82 (m, 6H)。

|(09'79)|

3.97. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物JA-P1及JA-P2)

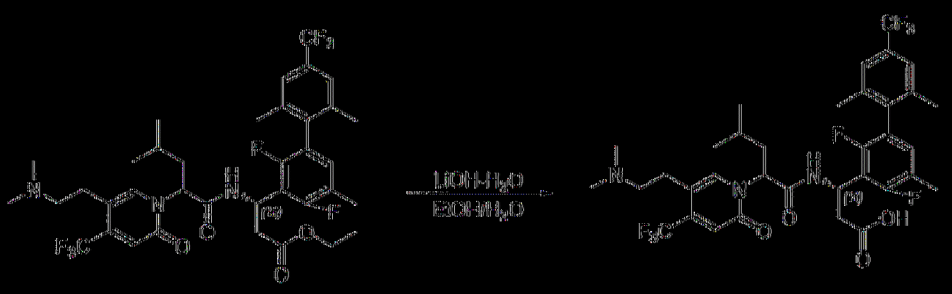
步驟1：3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(170 mg，0.41 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(140 mg，0.41 mmol)、NMI (100 mg，1.23 mmol)及TCFH (140 mg，0.49 mmol)於CH_3CN (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(200 mg)。66%產率(ESI 746.1 [M+H]$^+$)。

|(0980)|

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (45 mg，1.08 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(3*S*)-乙酯(200 mg，0.27 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JA-P1 (56 mg)及JA-P2 (65 mg)。

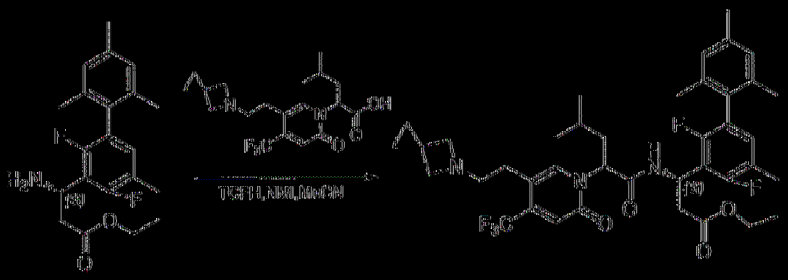
|(0981)| JA-P1 ESI *m/z* 718.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 2H), 3.17 - 2.83 (m, 5H), 2.82 - 2.65 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 5H), 1.54 - 1.27 (m, 1H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。

|(0982)| JA-P2 ESI *m/z* 718.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.88 - 5.84 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 7H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H), 1.95 - 1.68 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 6H)。

|(0983)|

3.98. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物JB-P1及JB-P2)

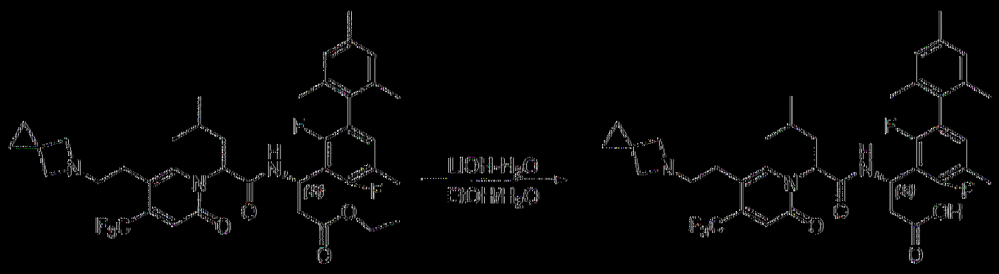
步驟1：3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(160 mg，0.43 mmol)、2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.39 mmol)、NMI (100 mg，1.17 mmol)及TCFH (130 mg，0.47 mmol)於CH_3CN (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(210 mg)。75%產率(ESI 730.3 $[M+H]^+$)。

|(0984)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (37 mg，0.87 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(5-氨螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(210 mg，0.29 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JB-P1 (50 mg)及JB-P2 (55 mg)。

|(0985)| JB-P1 ESI 702.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.97 - 6.76 (m, 4H), 5.80 - 5.61 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.12 - 2.81 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.58 - 1.26 (m, 1H), 0.98 - 0.89 (m, 6H), 0.72 (s, 4H)。

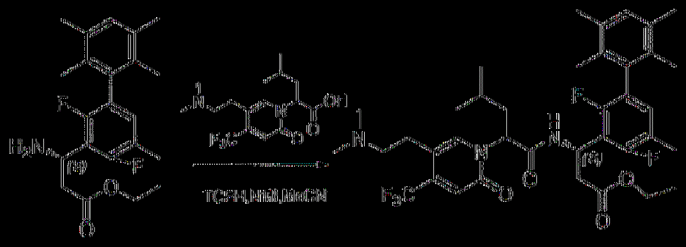
|(0986)| JB-P2 ESI 702.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.07 - 6.86 (m, 4H), 5.96 - 5.89(m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.02 (m, 4H), 3.66 - 3.37 (m, 2H), 3.11 - 2.71 (m, 3H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 6H), 2.10 - 1.87 (m, 7H), 1.77 - 1.60 (m, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 1.00 - 0.64 (m, 10H)。

|(0987)|

3-99. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)

丙酸(化合物JC-P1及JC-P2)

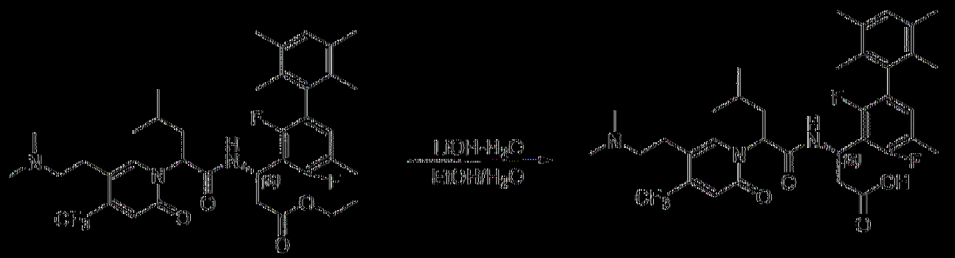
步驟1：3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(160 mg，0.43 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.43 mmol)、NMI (110 mg，1.29 mmol)及TCFH (150 mg，0.52 mmol)於CH_3CN (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(200 mg)。69%產率(ESI 706.2 [M+H]+)。

[0988]

步驟2：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (47 mg，1.12 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O

(1 mL)處理3-(2,4-二氟-2',3',5,5',6'-五甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(200 mg，0.28 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JC-P1** (56 mg)及**JC-P2** (64 mg)。

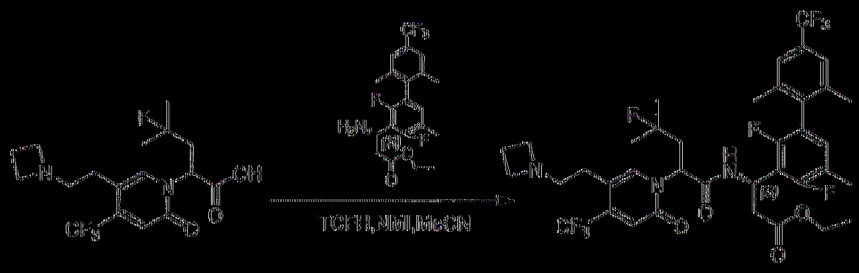
【0989】 **JC-P1** ESI 678.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 5.84 - 5.63 (m, 2H), 3.18 - 2.89 (m, 5H), 2.79 - 2.65 (m, 7H), 2.32 - 2.17 (m, 9H), 1.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

【0990】 **JC-P2** ESI 678.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 5.91 - 5.84 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.89 - 2.73 (m, 7H), 2.70 - 2.52 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.99 - 1.82 (m, 7H), 1.83 - 1.61 (m, 1H), 1.49 - 1.25 (m, 1H), 0.94- 0.84 (m, 6H)。

【0991】

3-100. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物JD-P1及JD-P2)

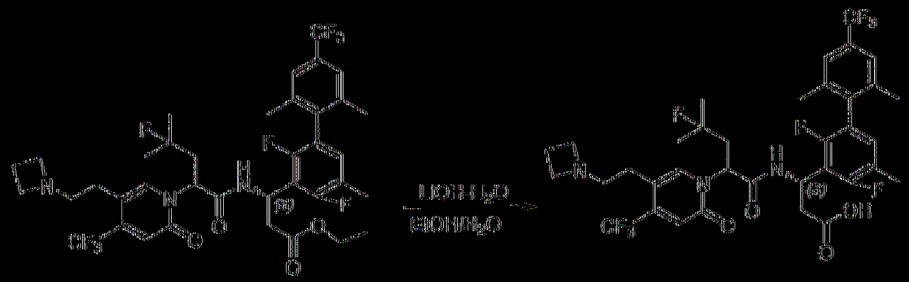
步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊酸(100 mg，0.26 mmol)、3-胺基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)內酸(S)-乙酯(120 mg，0.29 mmol)、NMI (64 mg，0.78 mmol)及TCFH (90 mg，0.32 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)內酸(3*S*)-乙酯(80 mg)。39%產率(ESI 776.1 [M+H]+)。

|0992|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)內酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (17 mg，0.40 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡

啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(80 mg，0.10 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JD-P1** (17 mg)及**JD-P2** (15 mg)。

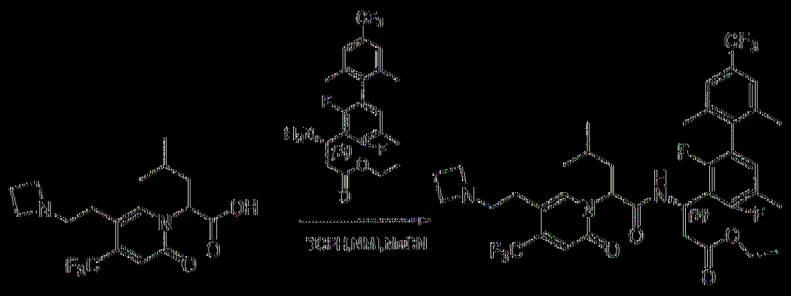
【0993】 **JD-P1** ESI 748.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.08 - 5.62 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.30 - 3.18 (m, 3H), 2.98 - 2.75 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.45 - 1.28 (m, 6H)。

【0994】 **JD-P2** ESI 748.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.95 - 5.88 (m, 1H), 5.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 3.00 - 2.69 (m, 3H), 2.64 - 2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.36 - 1.24 (m, 6H)。

【0995】

3-101. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物JE-P1及JE-P2)

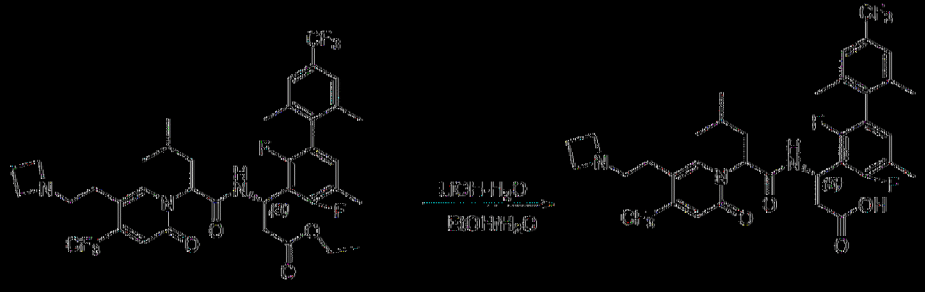
步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(160 mg，0.44 mmol)、3-胺基-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(180 mg，0.44 mmol)、NMI (110 mg，1.32 mmol)及TCFH (150 mg，0.53 mmol)於CH_3CN (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(180 mg)。54%產率(ESI/758.2 [M+H]+)。

|0996|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (30 mg，0.72 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡

啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(180 mg，0.24 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JE-P1** (48 mg)及**JE-P2** (55 mg)。

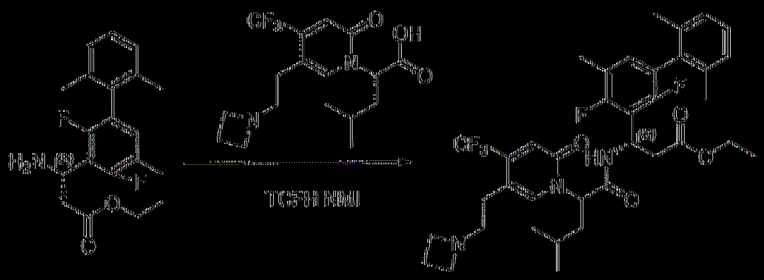
【0997】 **JE-P1** ESI 730.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 2H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 5H), 1.50 - 1.28 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

【0998】 **JE-P2** ESI 730.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.96 - 5.88 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.46 - 3.31 (m, 2H), 2.97 - 2.73 (m, 3H), 2.60 - 2.38 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.51 - 1.22 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 6H)。

【0999】

3-102. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JF-P1及JF-P2)

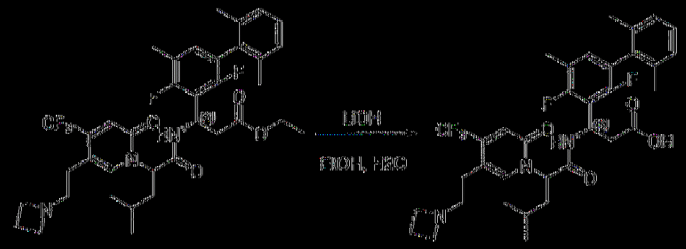
步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(240 mg，0.6 mmol)、2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(253 mg，0.66 mmol)、TCFH (336 mg，1.2 mmol)及NMI (246 mg，3.0 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在60℃下攪拌30 min。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(280 mg)。67.7%產率(ESI 690.3 [M+H]+)。

[(1000)]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (50 mg，1.2 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯

苯]-3-基)丙酸乙酯(280 mg，0.41 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (35%-58% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JF-P1** (74 mg)及**JF-P2** (81 mg)。

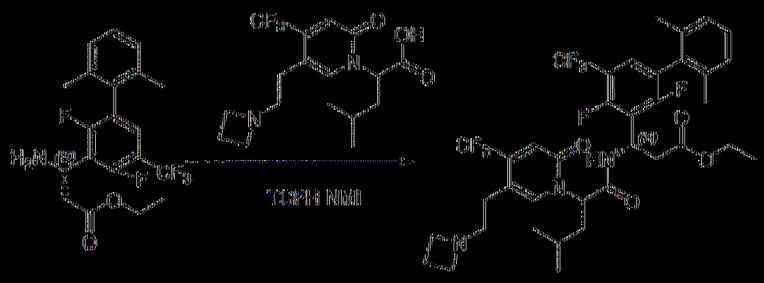
【1001】 **JF-P1** ESI 662.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 2.94 - 2.79 (m, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 1.88 (m, 8H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

【1002】 **JF-P2** ESI 662.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 5.97 - 5.88 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 3H), 2.59 - 2.40 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 6H)。

【1003】

3-103. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JG-P1及JG-P2)

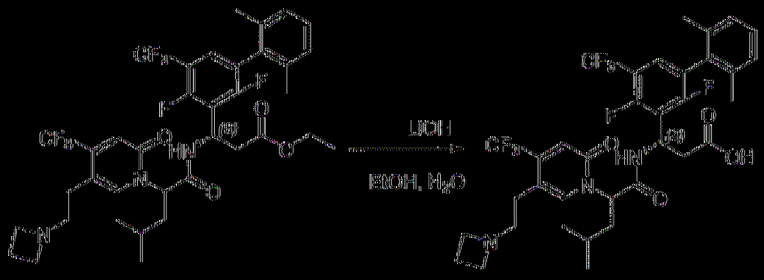
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(240 mg，0.6 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(230 mg，0.58 mmol)、TCFH (325 mg，1.16 mmol)及NMI (238 mg，2.9 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在50℃下攪拌30 min。藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化反應物，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(250 mg)。58.0%產率(ESI 744.3 $[M+H]^+$)。

|(1004)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH-H_2O (58 mg，1.37 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲

基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(250 mg，0.34 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (40%-61% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JG-P1** (72 mg)及**JG-P2** (78 mg)。

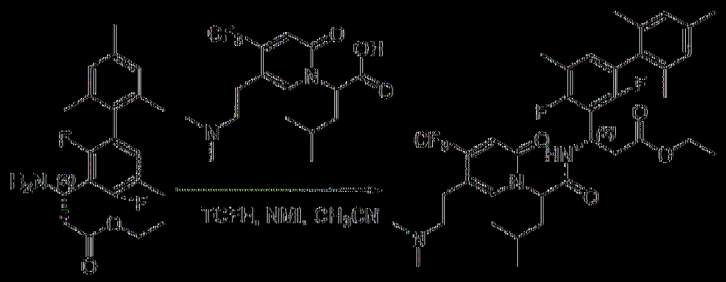
【1005】 **JG-P1** ESI 716.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.77 - 5.66 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.92 (M, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 5H), 1.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 1.38 (s, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

【1006】 **JG-P2** ESI 716.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.91 (M, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 6H)。

【1007】

3-104. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物JH-P1及JH-P2)

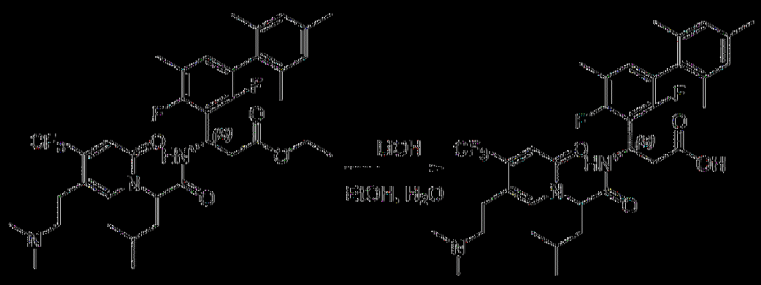
步驟1：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(220 mg，0.61 mmol)、2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(250 mg，0.65 mmol)、TCFH (364 mg，1.3 mmol)及NMI (266 mg，3.25 mmol)於CH_3CN (4.5 mL)中之混合物在60℃下攪拌30 min。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~80%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3*S*) 3 (2,4 二氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(300 mg)。71.1%產率(ESI 692.3 [M+H]+)。

[1008]

步驟2：(3*S*) 3 (2,4 二氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (56 mg，1.34 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*) 3 (2,4 二氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺

基)丙酸乙酯(300 mg，0.43 mmol) 1小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (35%-62% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JH-P1** (113 mg)及**JH-P2** (87 mg)。

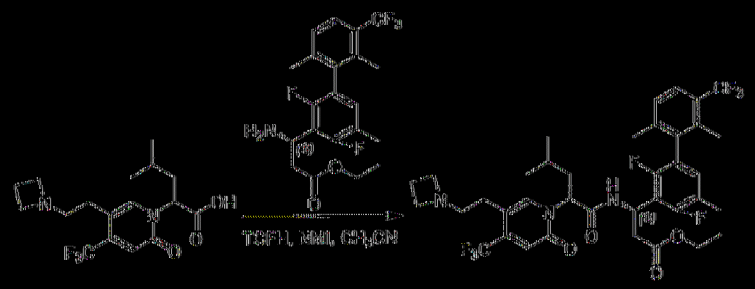
【1009】 **JH-P1** ESI 664.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 4H), 5.81 - 5.63 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 21.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 3H), 2.76 - 2.63 (m, 7H), 2.25 (d, *J* = 19.9 Hz, 6H), 2.01 - 1.92 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

【1010】 **JH-P2** ESI 664.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 4H), 5.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.77 (s, 7H), 2.55 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 10.3 Hz, 6H), 1.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 0.93 - 0.81 (m, 6H)。

【1011】

3-105. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JI-P1及JI-P2)

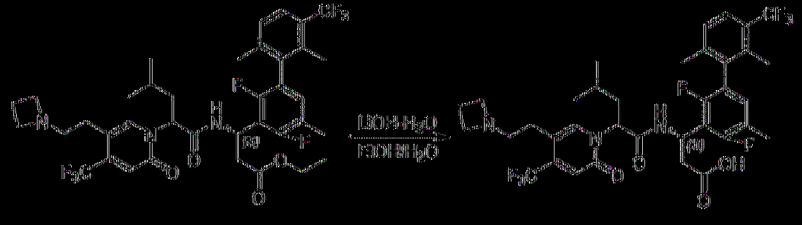
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(174.5 mg，0.42 mmol)、2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(150.0 mg，0.42 mmol)、TCFH (140.3 mg，0.50 mmol)及NMI (137.9 mg，1.68 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A： 水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(160.0 mg)。51%產率(ESI 758.3 [M+H]+)。

|(1012)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (26.4 mg，0.63 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟

甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(160.0 mg，0.21 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至PH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JI-P1** (39.5 mg)及**JI-P2** (53.3 mg)。

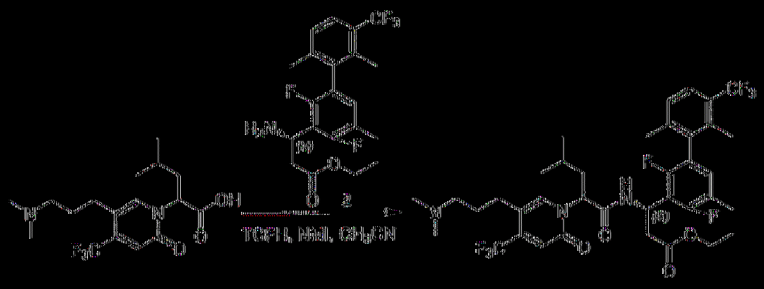
【1013】 **JI-P1** ESI 730.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.79 - 5.61 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 8H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

【1014】 **JI-P2** ESI 730.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.94 - 5.88 (m, 1H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 3H), 2.58 - 2.37 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 6H)。

【1015】

3-106. 製備(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物JJ-P1及JJ-P2)

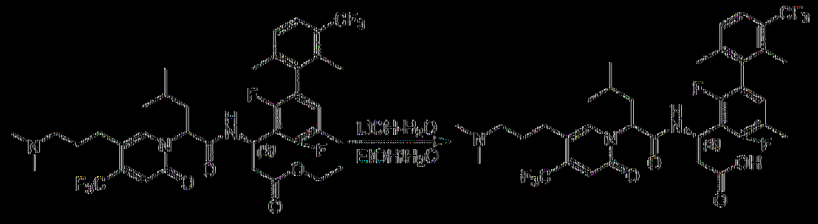
步驟1：(3*S*)-3-(2,4-二氟-2',5,6'-三甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯



將(3*S*) 3 胺基 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(114.6 mg，0.28 mmol)、2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(100.0 mg，0.28 mmol)、TCFH (95.4 mg，0.34 mmol)及NMI (92.0 mg，1.12 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(100.0 mg)。48%產率(ESI 760.3 [M+H]+)。

|(1016)|

步驟2：(3*S*) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH H_2O (16.4 mg，0.39 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*) 3 (2,4 二氟 2',5,6' 三甲基 3' (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (3 (二甲胺基)丙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4

甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(100.0 mg，0.13 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JJ-P1** (6.0 mg)及**JJ-P2** (36.5 mg)。

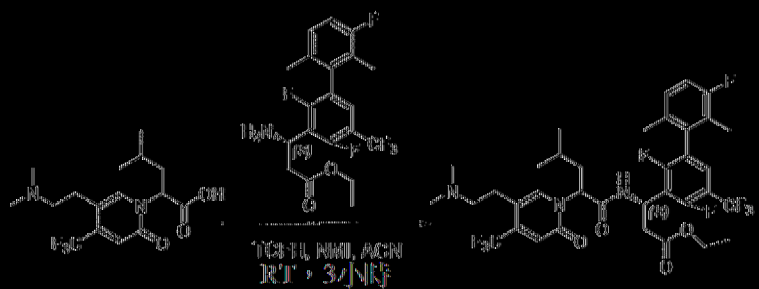
【1017】 **JJ-P1** ESI 732.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.72 - 2.58 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 - 1.81 (m, 10H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

【1018】 **JJ-P2** ESI 732.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.86 - 5.80 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m, 1H), 3.11 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.70 - 2.51 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 6H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 6H)。

【1019】

3-107. 製備(*3S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物JK-P1及JK-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(*3S*)-乙酯



將3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg，0.29 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(100 mg，0.29 mmol)、TCFH (157 mg，0.56 mmol)及NMI (69 mg，0.84 mmol)於MeCN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(9/1:3 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg)。55%產率(ESI 750.3 (M+H)$^+$)。

|(1020)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸

在室溫下用含$LiOH\cdot H_2O$ (27 mg，0.65 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯

-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(100 mg，0.13 mmol) 3小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JK-P1** (30.3 mg)及**JK-P2** (23.1 mg)。

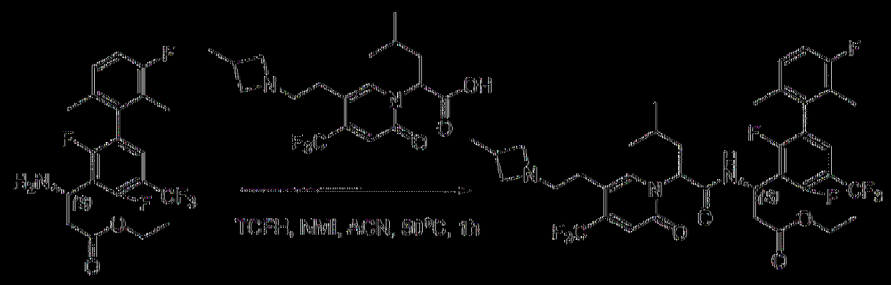
【1021】 **JK-P1** ESI 722.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.96 - 1.73 (m, 8H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 6H)。

【1022】 **JK-P2** ESI 722.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 7H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.97 - 1.92 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 1H), 0.88 -0.85(m, 6H)。

【1023】

3-108. 製備(3S)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物JL-P1及JL-P2)

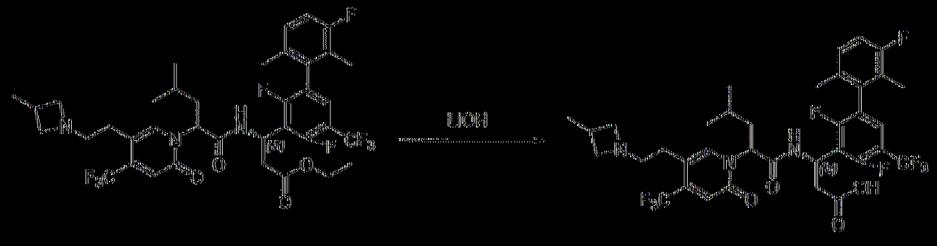
步驟1：3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯



將3-胺基-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(120 mg，0.28 mmol)、4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(105 mg，0.28 mmol)、NMI (69 mg，0.84 mmol)及TCFH (117 mg，0.42 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(151 mg)，68.0%產率(ESI 776.3 [M+H]+)。

|(1024)|

步驟2：(3S)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (24.5 mg，0.58 mmol)之EtOH (3 mL)及水(1 mL)處理3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)-3-(2,3',4-三氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(151 mg，0.19 mmol) 1小時。將反應混合

物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (20%-70% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JL-P1** (49 mg)及**JL-P2** (51 mg)。

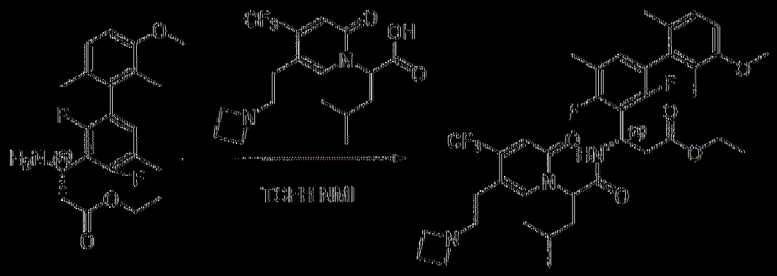
【1025】 **JL-P1** ESI 748.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.77 - 5.65 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 5H), 2.04 - 1.83 (m, 8H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

【1026】 **JL-P2** ESI 748.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.89 - 5.81 (m, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 4H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 6H)。

【1027】

3-109. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JM-P1及JM-P2)

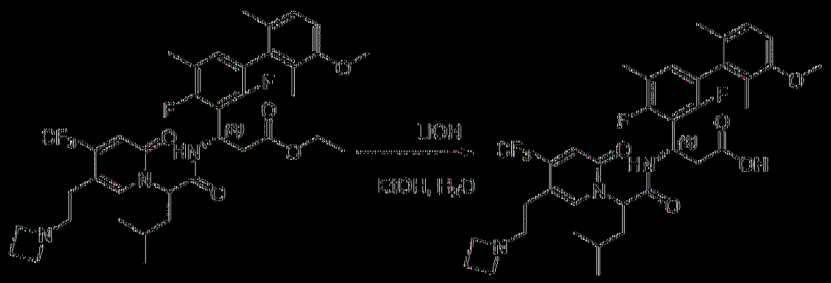
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3S) 3 胺基 3 (2,4 二氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(190 mg，0.5 mmol)、2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(198 mg，0.55 mmol)、TCFH (302 mg，1.08 mmol)及NMI (220 mg，2.7 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在25℃下攪拌1小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~90%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(250 mg)，69.4%產率(ESI 720.3 [M+H]+)。

|(1028)|

步驟2：(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2,4 二氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (42 mg，1 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)

吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4-二氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(250 mg，0.35 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC A (35%-65% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JM-P1** (68 mg)及**JM-P2** (86 mg)。

【1029】 **JM-P1** ESI 692.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 3H), 5.77 - 5.63 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 6H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

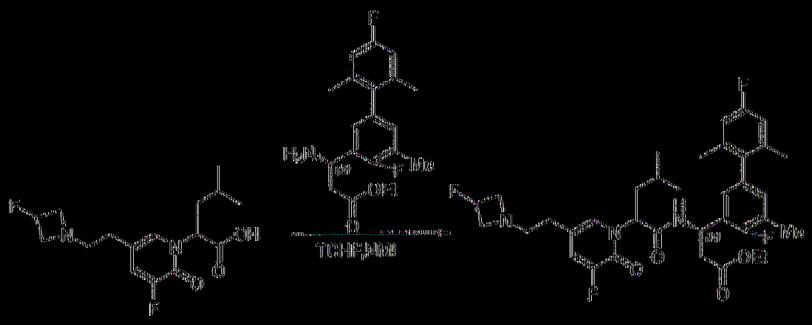
【1030】 **JM-P2** ESI 692.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 3H), 5.95 - 5.87 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 2.98 - 2.73 (m, 3H), 2.56 - 2.40 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 0.88 (dd, *J* = 10.5, 6.6 Hz, 6H)。

【1031】

3-110. 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(JN-P1及JN-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺

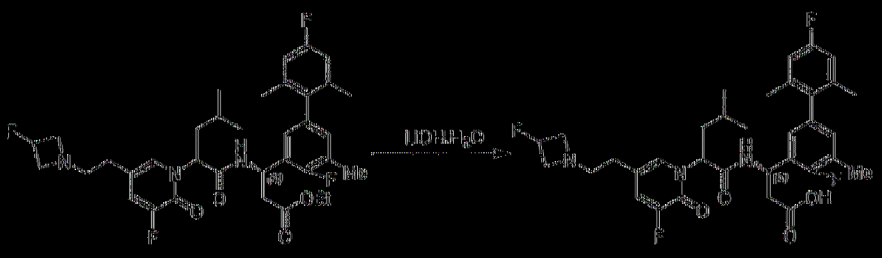
基)內酸乙酯



將2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(200.0 mg，0.61 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸乙酯(260.0 mg，0.61 mmol)、TCHF (205.0 mg，0.73 mmol)及NMI (150.0 mg，1.83 mmol)於CH_3CN (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸乙酯(210.0 mg)，52.5%產率(ESI 658.3 [M+H]+)。

|(1032)|

步驟2：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸



在30℃下用含$LiOH·H_2O$ (150.0 mg，3.2 mmol)之THF (4 mL)及水(2 mL)處理(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-

5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(210.0 mg，0.32 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JN-P1** (81 mg)及**JN-P2** (83 mg)。

【1033】 **JN-P1** ESI 630.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.30 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 3H), 5.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.37 (m, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 6H)。

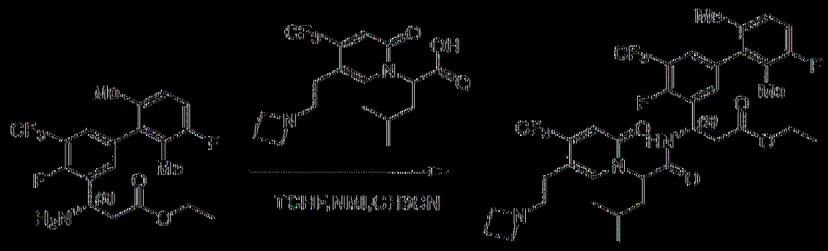
【1034】 **JN-P2** ESI 630.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.56 - 5.49 (m, 2H), 5.28 - 5.11 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.64 - 2.35 (m, 4H), 2.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 7H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.83 - 0.78 (m, 6H)。

【1035】

3-111. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲

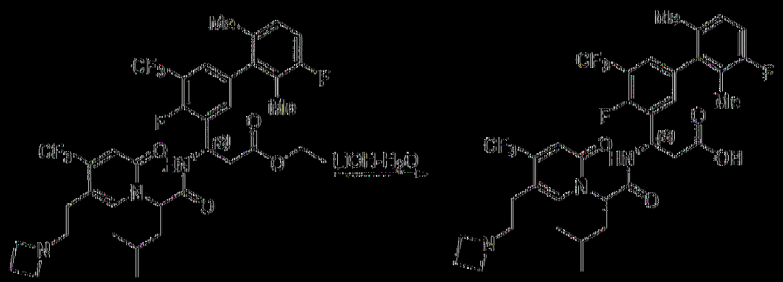
基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(230mg，0.57 mmol)、2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(205 mg，0.57 mmol)、NMI (0.6 mL)及TCFH (241 mg，0.86 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌2.0小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (50%-80% CH3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(320 mg)。76%產率(ESI 744.2 [M+H]+)。

[1036]

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (35 mg，0.84mmol)之MeOH (3.0 mL)及H_2O (1.0 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-

(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(320 mg，0.43 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (50%-80% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JO - P1** (100 mg)及**JO - P2** (102 mg)。

【1037】 **JO-P1** ESI 716.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.18 - 7.03 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.70 - 5.50 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.87 - 2.65 (m, 4H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 5H), 1.83 - 1.68 (m, 3H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 6H)。

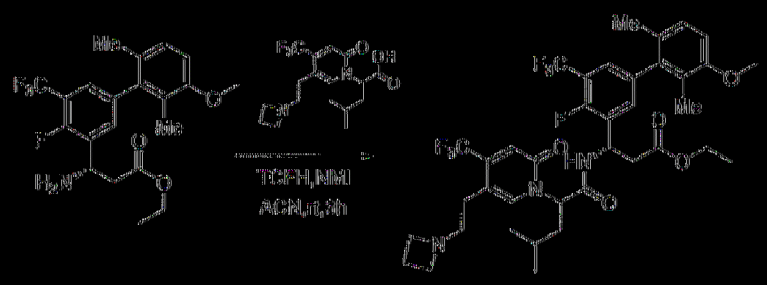
【1038】 **JO-P2** ESI 716.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 2.97 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.40 (m, 4H), 2.05 - 1.85 (m, 7H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.26 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

【1039】

3-112. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物JP-P1及JP-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)

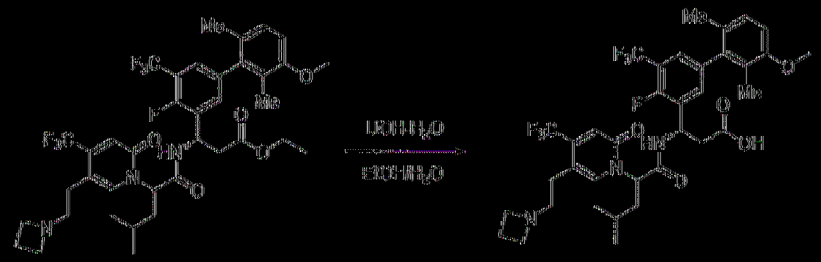
聯苯 3 基)丙酸(3S) 乙酯



將3 胺基 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)丙酸(S) 乙酯(200 mg，0.48 mmol)、2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊酸(173 mg，0.48 mmol)、NMI (120 mg，1.44 mmol)及TCFH (160 mg，0.58 mmol)於CH_3CN (8 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH4HCO3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)丙酸(3S) 乙酯(270 mg)。72%產率(ESI 756.2 [M+H]+)。

|(1040)|

步驟2：(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基)聯苯 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (60 mg，1.44mmol)之EtOH (3mL)及H_2O

(1 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(270 mg，0.36 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JP-P1** (75 mg)及**JP-P2** (85 mg)。

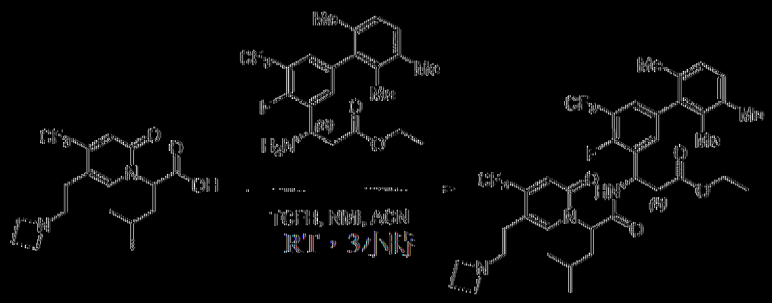
【1041】 **JP-P1** ESI 727.8 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 5.64 - 5.59 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 6H), 1.43 - 1.37 (m, 1H), 0.94 - 0.90 (m, 6H)。

【1042】 **JP-P2** ESI 727.8 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 2H), 5.81 - 5.78 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.94 - 2.42 (m, 6H), 2.00 - 1.84 (m, 7H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 0.87 - 0.85 (m, 6H)。

【1043】

3-113. 製備(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物JQ-P1及JQ-P2)

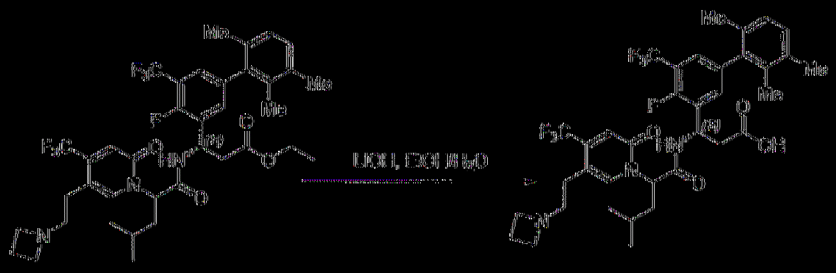
步驟1：3-((S)-2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯



將3-胺基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(170 mg，0.43 mmol)、2-(5-(2-(氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(155 mg，0.43 mmol)、TCFH (241 mg，0.86 mmol)及NMI (106 mg，1.3 mmol)於MeCN (5mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-((S)-2-(5-(2-(氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(200 mg)。63%產率(ESI 740.3 (M+H)+)。

|(1044)|

步驟2：(S)-3-((S)-2-(5-(2-(氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (53 mg，1.27 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-((S)-2-(5-(2-(氫雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)

聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(200 mg，0.27 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JQ-P1** (62 mg)及**JQ-P2** (87 mg)。

【1045】 **JQ-P1** ESI 712.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.62-5.60 (m, 2H), 4.05 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.83 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H)。

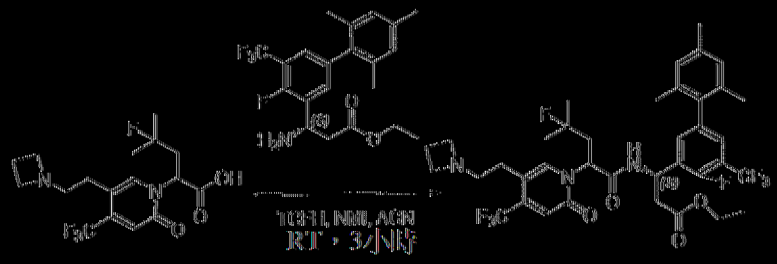
【1046】 **JQ-P2** ESI 712.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.58 - 2.38 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 7H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 1H), 0.87 (s, 6H)。

【1047】

3-114. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(化合物JR-P1及JR-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

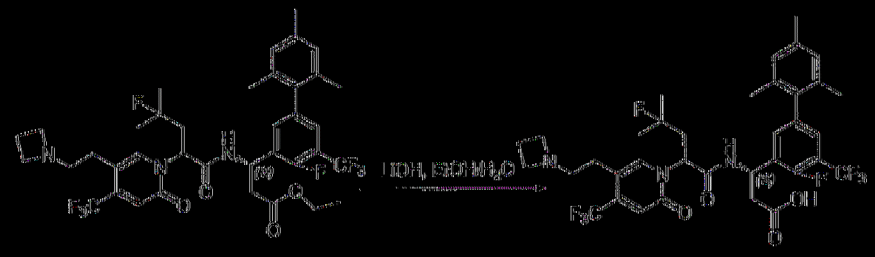
1(2H)基)4氟4甲基戊醯胺基)3(4氟2',4',6'三甲基5(三氟甲基)聯苯3基)丙酸(3S)乙酯



將3胺基3(4氟2',4',6'三甲基5(三氟甲基)聯苯3基)丙酸(S)乙酯(170 mg，0.43 mmol)、2(5(2(氮雜環丁烷1基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2H)基)4氟4甲基戊酸(163 mg，0.43 mmol)、TCFH (241 mg，0.86 mmol)及NMI (106 mg，1.3 mmol)於MeCN (5mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(97:3 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3(2(5(2(氮雜環丁烷1基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2H)基)4氟4甲基戊醯胺基)3(4氟2',4',6'三甲基5(三氟甲基)聯苯3基)丙酸(3S)乙酯(100 mg)。31%產率(ESI 758.3 $(M+H)^+$)。

|(1048)|

步驟2：(3S)3(2(5(2(氮雜環丁烷1基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2H)基)4氟4甲基戊醯胺基)3(4氟2',4',6'三甲基5(三氟甲基)聯苯3基)丙酸



在室溫下用含LiOH H_2O (27 mg，0.65 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3(2(5(2(氮雜環丁烷1基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡

啶-1(2H)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(100 mg，0.13 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JR-P1** (36 mg)及**JR-P2** (22 mg)。

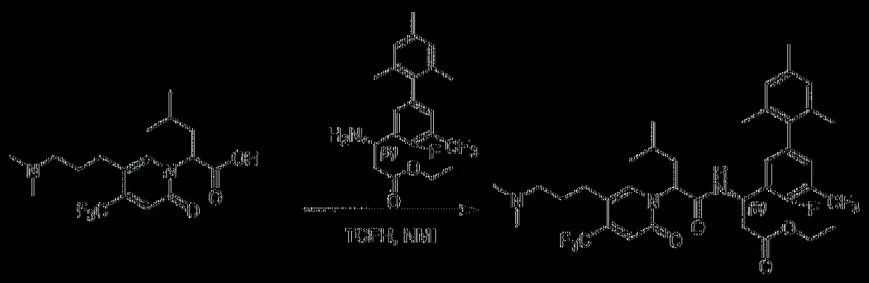
【1049】 **JR-P1** ESI 730.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.40 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.84 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 6H)。

【1050】 **JR-P2** ESI 730.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.92 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.42 (m, 5H), 2.30 (s, 3H),2.16- 2.13 (m, 1H), 1.95 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.34-1.31 (m, 6H)。

【1051】

3-115. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JS-P1及JS-P2)

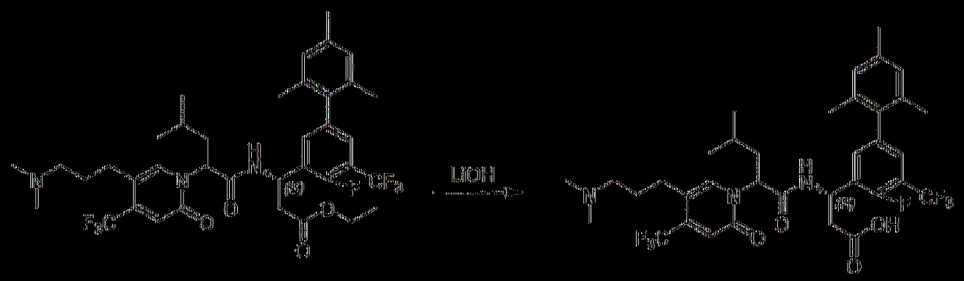
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(290 mg，0.73 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(240 mg，0.662 mmol)、*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(278 mg，0.993 mmol)及1-甲基咪唑(217 mg，2.65 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(370 mg)。75%產率(ESI 742.2 (M+H)+)。

|(1052)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (84 mg，2.0 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(370 mg，0.50 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JS-P1** (123 mg)及**JS-P2** (91 mg)。

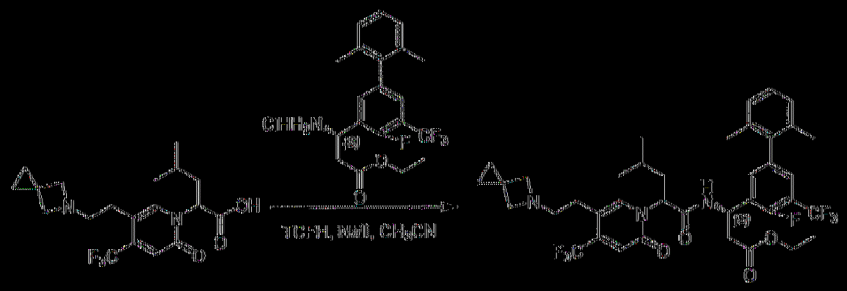
【1053】 **JS-P1** ESI 713.9 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.91 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 5.59 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.74-2.63(m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 7H), 1.78 (s, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 0.94 - 0.91(m, 6H)。

【1054】 **JS-P2** ESI 713.9 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.30(m, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.76 - 5.72 (m, 1H), 5.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.74 - 2.49 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 9H), 1.67 - 1.60(m, 1H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 0.86 - 0.83 (m, 6H)。

【1055】

3-116. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JT-P1及JT-P2)

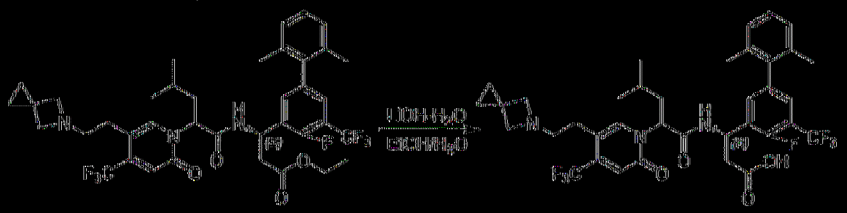
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*) 3 胺基 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯鹽酸鹽(150 mg，0.36 mmol)、2 (5 (2 (5 氮螺[2.3]壬 5 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊酸(139.0 mg，0.36 mmol)、TCHF (120.6 mg，0.43 mmol)及NMI (88.7 mg，1.08 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (5 氮螺[2.3]壬 5 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(100 mg)。37%產率(ESI 752.3 [M+H]+)。

|(1056)|

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (5 氮螺[2.3]壬 5 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (16.4 mg，0.39 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (5 氮螺[2.3]壬 5 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲

基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(100.0 mg，0.13 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**JT-P1** (29 mg)及**JT-P2** (38 mg)。

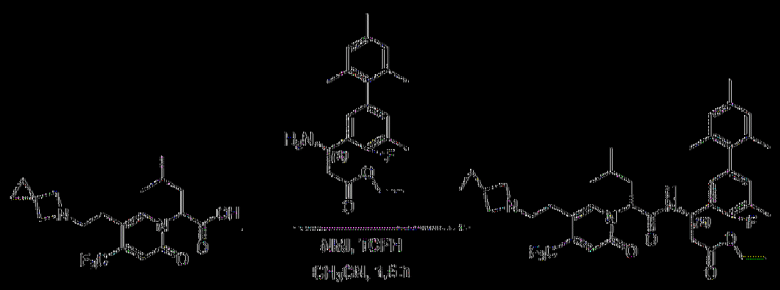
【1057】 **JT-P1** ESI 724.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.67 - 5.60 (m, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.00 - 0.88 (m, 6H), 0.75 (s, 4H)。

【1058】 **JT-P2** ESI 724.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.81 - 5.76 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 4H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.03 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 7H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.90 - 0.86 (m, 6H), 0.83 - 0.72 (m, 4H)。

【1059】

3-117. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物JU-P1及JU-P2)

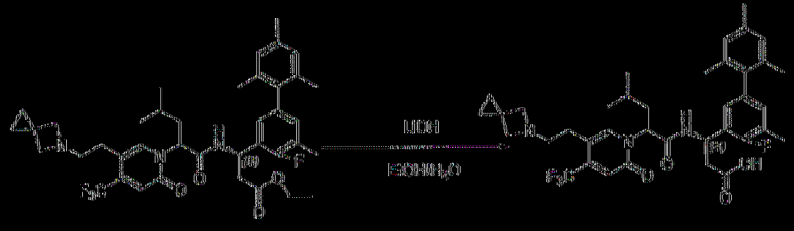
步驟1：3-(2-(5-(2-(5-氮螺[2.3]己-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯



將2-(5-(2-(5-氧螺[2.3]𠰌-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.39 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(133 mg，0.39 mmol)、NMI (160 mg，1.96 mmol)及TCHF (218 mg，0.78 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(9:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(5-(2-(5-氧螺[2.3]𠰌-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(180 mg)，65%產率(ESI+ 712.3 [M+H]+)。

|(1060)|

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(2-(5-氧螺[2.3]𠰌-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (53 mg，1.27 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(5-氧螺[2.3]𠰌-5-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(180 mg，0.25 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純

化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JU-P1 (51 mg)及JU-P2 (60 mg)。

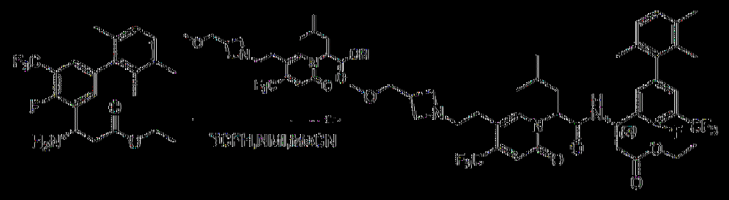
|(1061)| JU-P1 ESI 684.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 5H), 5.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 4.27 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 2.98 - 2.53 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 7H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 1H), 1.09 - 0.69 (m, 10H)。

|(1062)| JU-P2 ESI 684.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.00 - 6.80 (m, 5H), 5.74-5.70 (m, 1H), 5.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 2.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.29 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 2.03-1.97 (m, 7H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 1H), 0.88 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 0.77 (t, J = 10.3 Hz, 4H)。

|(1063)|

3-118. 製備(3S)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物JV-P1及JV-P2)

步驟1：3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯

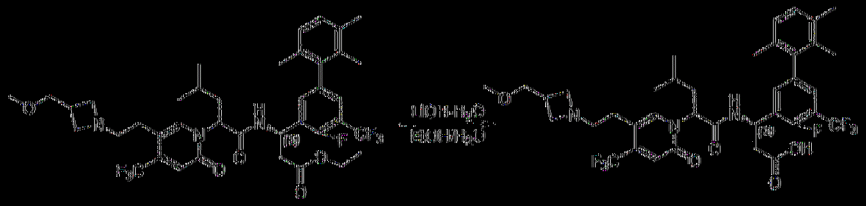


將3-胺基-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(S)-乙

酯(240 mg，0.60 mmol)、2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(242 mg，0.60 mmol)、NMI (197 mg，1.8 mmol)及TCFH (252 mg，0.9 mmol)於CH_3CN (8 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(270 mg)。57%產率(ESI 784.0 $[M+H]^+$)。

|(1064)|

步驟2：(3S)-3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH-H_2O (57 mg，1.36 mmol)之EtOH (3mL)及H_2O (1 mL)處理3-(4-氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(270 mg，0.34 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JV-P1 (67 mg)及JV-P2 (90 mg)。

|(1065)| JV-P1 ESI 755.9 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

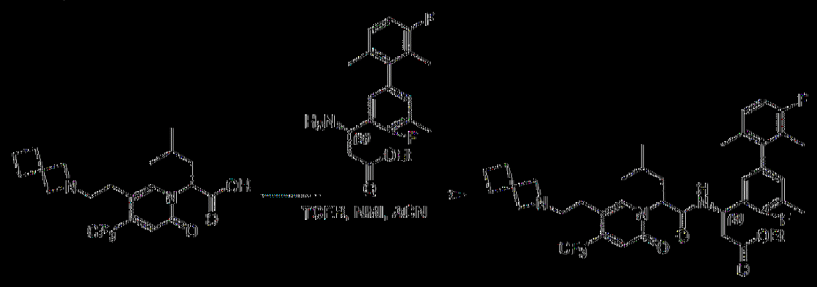
7.83 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 5H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (s, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 4H), 2.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 5H), 1.76 - 1.75 (m, 3H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.94 - 0.91 (m, 6H)。

|(1066)| JV-P2 ESI 755.9 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.81 - 5.78 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 5H), 3.11 - 3.02 (m,1H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 7H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 0.88 - 0.86 (m, 6H)。

|(1067)|

3-119. 製備(S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-氨螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JW-P1及JW-P2)

步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氨螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

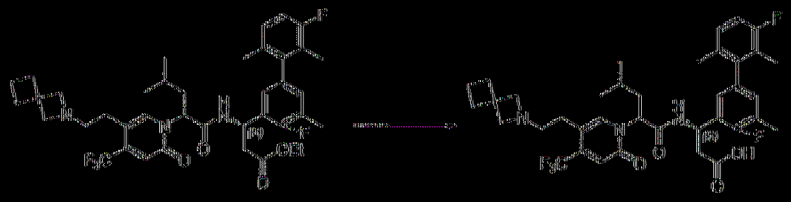


將2-(5-(2-(2-氨螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(250.0 mg，0.63 mmol)、(S)-3-胺基-3-(3',4-二氟-

2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(218.0 mg，0.63 mmol)、TCHF (210.0 mg，0.75 mmol)及NMI (155.0 mg，1.89 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH3CN，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(300.0 mg)。66.1%產率(ESI 730.0 [M+H]+)。

|(1068)|

步驟2：(S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在30℃下用含LiOH·H_2O (86.0 mg，2.05 mmol)之EtOH (4 mL)及水(2 mL)處理(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氮螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(300.0 mg，0.41 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JW-P1 (64 mg)及JW-P2 (85 mg)。

|(1069)| JW-P1 ESI 702.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 6.0 Hz,

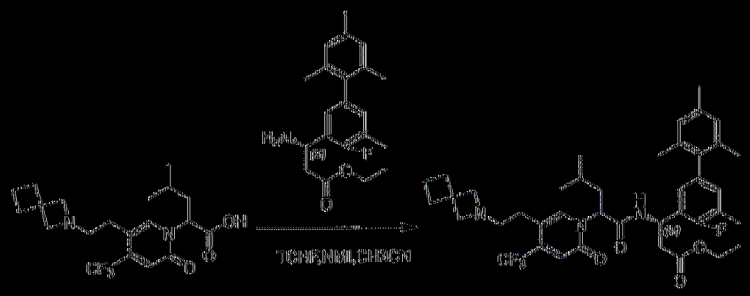
1H), 5.65 -5.59 (m, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 4H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 7H), 2.00 - 1.73 (m, 10H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 0.94 -0.91 (m, 6H)。

|(10'0)| JW-P2 ESI 702.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 4H), 5.73 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 5.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.12 -4.09 (m, 4H), 3.32 -3.3 (m, 2H), 2.88 -2.85 (m, 2H), 2.60 -2.45 (m, 2H), 2.39 - 2.19 (m, 7H), 2.03 - 1.78 (m, 9H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.43 -1.38 (m, 1H), 0.90 -0.88 (m, 6H)。

|(10'1)|

3-120. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JX-P1及JX-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

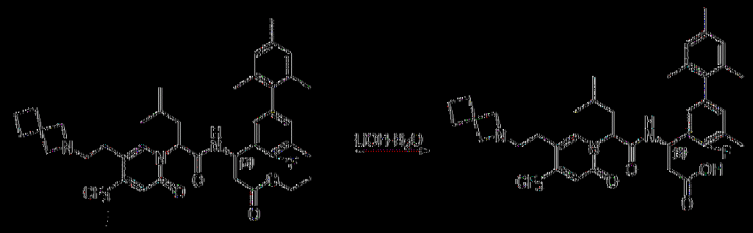


將2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(250 mg，0.63 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(216 mg，0.63 mmol)、NMI (0.6 mL)及TCFH (213 mg，0.76 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (50%-70%

CH3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (2 氧螺[3.3]庚 2 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(280 mg)，62%產率(ESI 726.2 [M+H]+)。

[(1072)]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (2 氧螺[3.3]庚 2 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (33 mg，0.78 mmol)之MeOH (3.0 mL)及H_2O (1.0 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (2 氧螺[3.3]庚 2 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(280 mg，0.39mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (50% 80% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JX EP1 (57 mg)及JX EP2 (127 mg)。

[(1073)] JX EP1 ESI 698.3(M+H)+。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 4H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.33 – 2.15 (m, 10H), 2.03 – 1.90 (m, 5H), 1.87 – 1.73 (m, 5H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.2

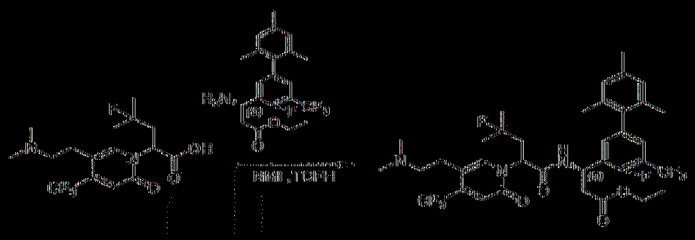
Hz, 6H)。

|(1074)| JX-P2 ESI 698.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 5H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 5.62 - 5.58 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 10H), 2.03 - 1.79 (m, 9H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1075)|

3-121. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JY-P1及JY-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

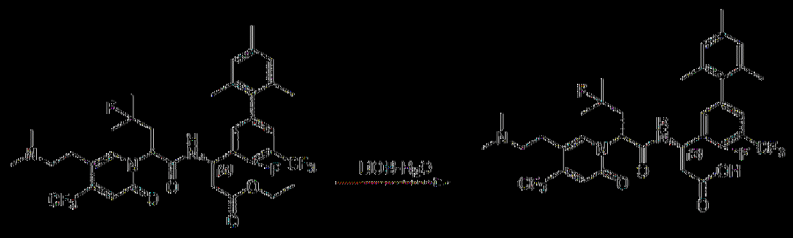


將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊酸(270 mg，0.74 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg，0.74 mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (294 mg，1.11 mmol)於CH_3CN (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (50%-80% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙

基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(300 mg)。55%產率(ESI 746.2 [M+H]+)。

[0076]

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (34 mg，0.80 mmol)之MeOH (3 mL)及H_2O (1.0 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-氟-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(300 mg，0.40mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (50%-80% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JY-P1 (111 mg)及JY-P2 (102 mg)。

[0077] JY-P1 ESI 717.9(M+H)+。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.57 (m, 8H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.43 - 1.25 (m, 6H)。

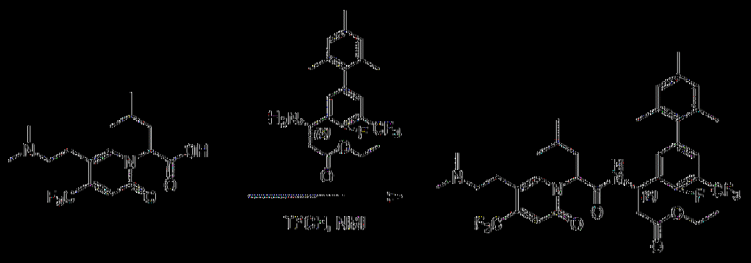
[0078] JY-P2 ESI 717.9 (M+H)+。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.83 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65 - 2.48 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.37 - 1.25 (m, 6H)。

|(1079)|

3-122. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物JZ-P1及JZ-P2)

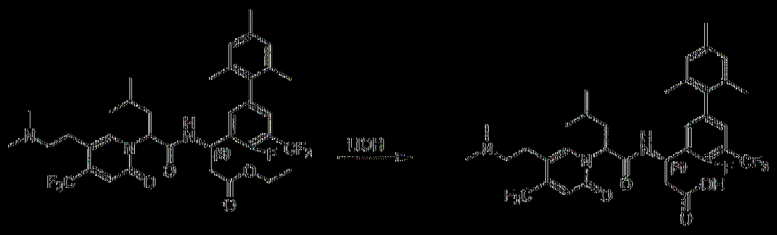
步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(301 mg，0.76 mmol)、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(240 mg，0.69 mmol)、TCHF (290 mg，1.04 mmol)及NMI (226 mg，2.76 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。藉由逆相HPLC在C18 / 40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化混合物，得到呈白色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(380 mg)。75.6%產率(ESI 728.1 $(M+H)^+$)。

[1080]

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (88 mg，2.1 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(380 mg，0.52 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物JZ-P1 (116 mg)及JZ-P2 (88 mg)。

[1081] JZ-P1 ESI 699.9 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.66 - 5.54 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 6H)。

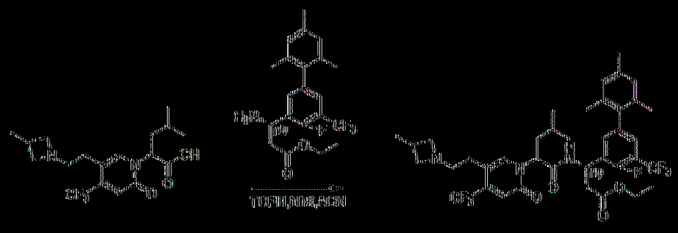
[1082] JZ-P2 ESI 699.9 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 5.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.18 - 3.28 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.68 - 2.52 (m, 2H),

2.30 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 7H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.40 – 1.33 (m, 1H), 0.88 – 0.86 (m, 6H)。

|(1083)|

3-123. 製備(3*S*)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸(化合物KA-P1及KA-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯



將乙基(*S*)-4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊酸(190.7 mg，0.51 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(202.5 mg，0.51 mmol)、TCFH (285.6 mg，1.02 mmol)及NMI (167.3 mg，2.04 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑，矽膠管柱(4:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到白色固體狀之(3*S*)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯(250 mg)。65%產率(ESI 754.3 $(M+H)^+$)。

|(1084)|

步驟2：(3*S*)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-

(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)內酸

在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (54.6 mg，1.3 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3*S*)-3-(4-氟-2',4',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)內酸乙酯(250.0 mg，0.33 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KA-P1 (96 mg)及KA-P2 (87 mg)。

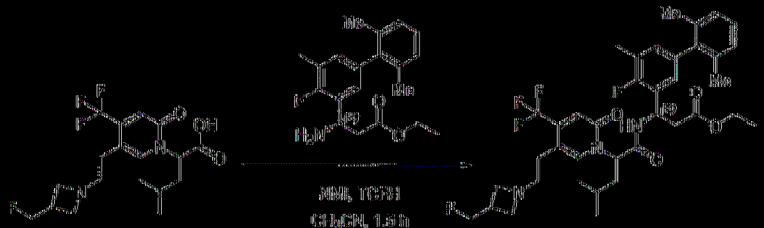
[1085] KA-P1 ESI 726.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.69 - 5.53 (m, 2H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 3H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 1.49 - 1.31 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 - 0.81 (m, 6H)。

[1086] KA-P2 ESI 726.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 27.6 Hz, 3H), 5.83 - 5.73 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 7H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.19 (m, 4H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

[(1087)]

3.124. 製備(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物KB-P1及KB-P2)

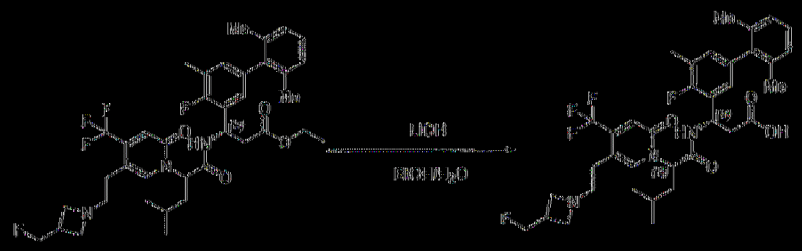
步驟1：3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯



將2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(180 mg，0.46 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(151 mg，0.46 mmol)、NMI (160 mg，1.96 mmol)及TCFH (252 mg，0.9 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(9:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(230 mg)。71%產率(ESI 704.3 $[M+H]^+$)。

[(1088)]

步驟2：3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (69 mg，1.64 mmol)之EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(230 mg，0.33 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KB-P1 (50 mg)及KB-P2 (101 mg)。

|(1089)| KB-P1 ESI 676.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.70-5.55 (m, 2H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 3H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.02-1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.41-1.39 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 6H)。

|(1090)| KB-P2 ESI 676.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.15-7.00 (m, 3H), 7.00-6.82 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 5.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 4.04-3.84 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.04-1.84 (m, 7H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(1091)|

3.125. 製備(3S) 3 (4' 環內其 4 氟 2',5,6' 三甲其聯苯 3 其) 3 (2 (5 (2 (二甲胺其)乙其) 2 側氧其 4 (三氟甲其)吡啶 1(2H) 其) 4 甲其戊醯胺其)內酸(化合物KC P1及KC P2)

步驟1：3 (5 溴 2 氟 3 甲苯其) 3 ((S) 2 (5 (2 (二甲胺其)乙其) 2 側氧其 4 (三氟甲其)吡啶 1(2H) 其) 4 甲其戊醯胺其)內酸(S) 乙酯

將3 胺其 3 (5 溴 2 氟 3 甲苯其)內酸(S) 乙酯(8.6 g，28.0 mmol)、2 (5 (2 (二甲胺其)乙其) 2 側氧其 4 (三氟甲其)吡啶 1(2H) 其) 4 甲其戊酸(9.8 g，28.0 mmol)、TCFH (9.4 g，34.0mmol)及NMI (6.9 g，84.0 mmol)於MeCN (5mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(97:3 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3 (5 溴 2 氟 3 甲苯其) 3 (5 (2 (二甲胺其)乙其) 2 側氧其 4 (三氟甲其)吡啶 1(2H) 其) 4 甲其戊醯胺其)內酸(S) 乙酯(12.2 g)。68%產率(ESI 634.3 $(M+H)^+$)。

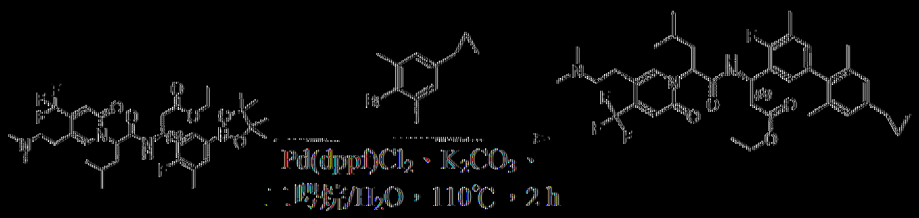
|(1092)|

步驟2：3 (2 (5 (2 (二甲胺其)乙其) 2 側氧其 4 (三氟甲其)吡啶 1(2H) 其) 4 甲其戊醯胺其) 3 (2 氟 3 甲其 5 (4,4,5,5 四甲其 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 其)苯其)內酸(S) 乙酯

向3-(5-溴-2-氟-3-甲苯基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(S)-乙酯(633 mg，1.0 mmol)於二㗁烷(5 mL)中之混合物中添加B_2Pin_2 (508 mg，2.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg，0.1 mmol)及KOAc (294 mg，3.0 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。添加水(20 mL)且用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到呈暗色固體狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸(S)-乙酯(600 mg)。88%產率(ESI 682.1 [M+H]+)。

|(1093)|

步驟3：3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯



向2-溴-5-環丙基-1,3-二甲基苯(100 mg，0.45 mmol)、3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)丙酸(3S)-乙酯(300 mg，0.45 mmol)於二㗁烷(10 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg，0.05 mmol)及K_2CO_3 (207 mg，1.5 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下加熱至110℃達2小時。添加水(20 mL)且

用EtOAc (20 mL × 3)萃取溶液。在真空中濃縮合併有機相且藉由矽膠管柱(2:1石油醚:EtOAc)純化殘餘物，得到3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(150 mg)。48%產率(ESI+ 700.1 [M+H]+)。

|(1094)|

步驟4：(3S)-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

在室溫下用$LiOH \cdot H_2O$ (42 mg，1.0 mmol)處理3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯於EtOH (3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KC-P1 (39 mg)及KC-P2 (35 mg)。

|(1095)| KC-P1 ESI+ 672.1 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.61 - 5.48 (m, 1H), 3.07 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 9.8 Hz, 8H), 2.27 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 5H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.00 - 0.87 (m, 8H), 0.70 - 0.63 (m, 2H)。

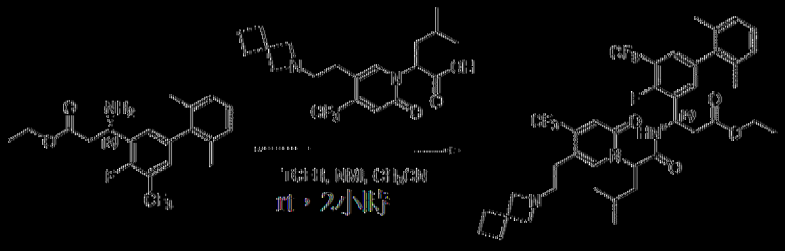
|(1096)| KC-P2 ESI+ 672.1 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 6.69 (s, 2H), 5.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.48 2.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.87 1.85 (m, 7H), 1.76 1.73 (m, 1H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 6H), 0.63 - 0.52 (m, 2H)。

[(1097)]

3-126. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(KD-P1及KD-P2)

步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

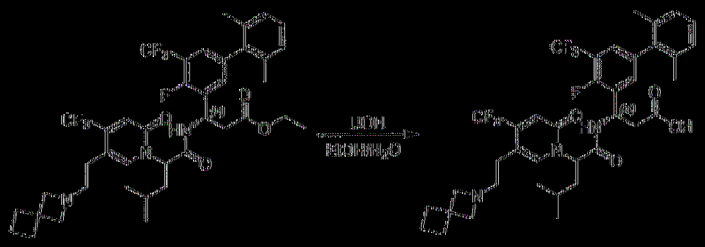


將(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(220 mg，0.57 mmol)、2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(228 mg，0.57 mmol)、TCFH (319 mg，1.14 mmol)及NMI (234 mg，2.85 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3OH，0~80%)上純化，得到(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-

聯苯]-3-基)丙酸乙酯(290 mg)，66.4%產率(ESI 766.3 [M+H]⁺)。

[1098]

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H₂O(48 mg，1.14 mmol)之EtOH (4 mL)及H₂O (1 mL)處理(3S)-3-(2-(5-(2-(2-氧螺[3.3]庚-2-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(290 mg，0.38 mmol) 30 min，LCMS顯示反應完成。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑，藉由製備型HPLC A (35%-63% CH₃CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KD-P1 (97 mg)及KD-P2 (114 mg)。

[1099] KD-P1 ESI 738.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.68 - 5.59 (m, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 5H), 1.88 - 1.78 (m, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

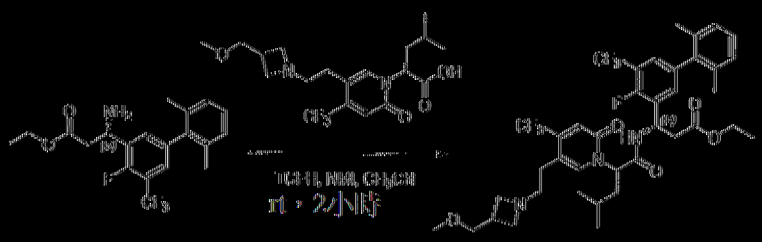
[1100] KD-P2 ESI 738.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.08

(m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.82 – 5.73 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.41 – 3.315 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.66 – 2.48 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 4H), 2.06 – 1.92 (m, 7H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.46 – 1.34(m, 1H), 0.93 – 0.84 (m, 6H)。

|(1101)|

3-127. 製備(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(KE-P1及KE-P2)

步驟1：(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

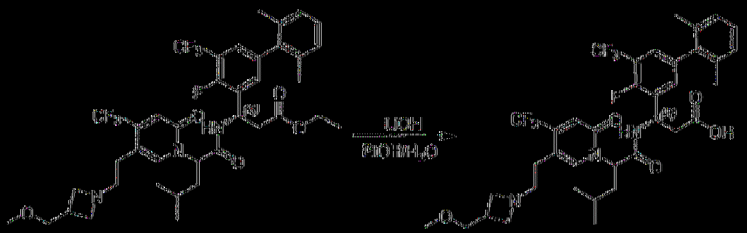


將(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(200 mg，0.52 mmol)、2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(210 mg，0.52 mmol)、TCFH (291 mg，1.04 mmol)及NMI (213 mg，2.6 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3OH，0~85%)上純化，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-

4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(250 mg)。62.4%產率(ESI 770.3 [M+H]+)。

|(1102)|

步驟2：(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (40 mg，0.96 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(250 mg，0.32 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-65% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KE-P1 (91 mg)及KE-P2 (104 mg)。

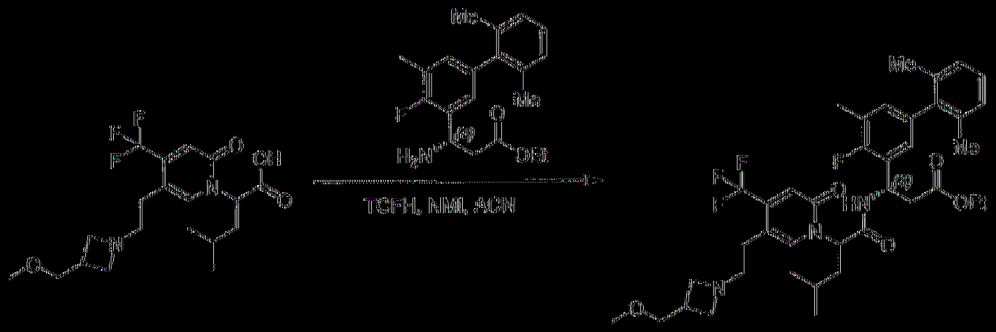
|(1103)| KE-P1 ESI 742.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.98 - 0.85 (m, 6H)。

[1104] KE-P2, ESI+ 742.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 2H), 7.3 - 7.01 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.90 - 5.71 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 3.80 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 7H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

[1105]

3-128. 製備(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物KF-P1及KF-P2)

步驟1：(S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯

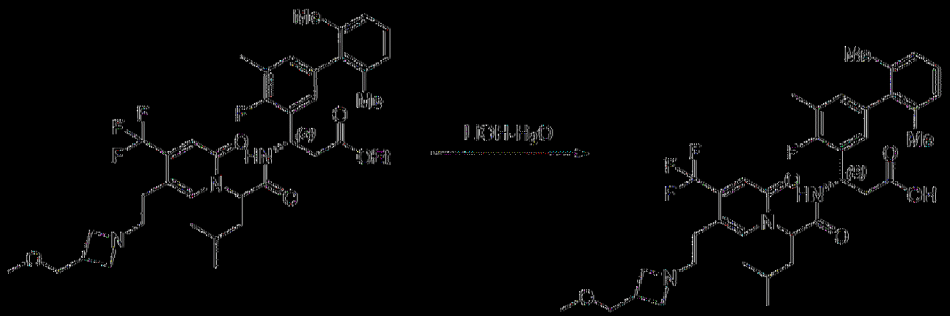


將(S)-2-(5-(2-(3-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(277.0 mg，0.68 mmol)、(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(230.0 mg，0.70 mmol)、TCHF (211.0 mg，0.84 mmol)及NMI (115.0 mg，1.4 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5 h。在真空中濃縮混合物且藉

山逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到(S) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 ((S) 2 (5 (2 (3 (甲氧基甲基)氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(300 mg)。61.2%產率(ESI 715.9 [M+H]⁺)。

|(1106)|

步驟2：(3S) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (3 (甲氧基甲基)氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸



在30℃下用含LiOH·H_2O (88.0 mg，2.1 mmol)之EtOH (4 mL)及水(2 mL)處理(S) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基) 3 ((S) 2 (5 (2 (3 (甲氧基甲基)氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基)丙酸乙酯(300.0 mg，0.42 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KF EP1 (66 mg)及KF EP2 (113 mg)。

|(1107)| KF EP1 ESI 688.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.13 6.98 (m, 3H), 6.87 (dd, *J* 13.1, 6.8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.68 5.52 (m, 2H), 4.08 (t, *J* 9.6 Hz, 2H), 3.84 3.77 (m, 2H), 3.49

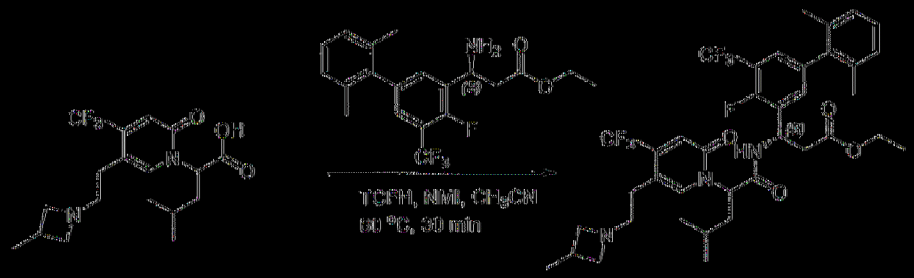
- 3.37 (m, 5H), 3.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 6H)。

|(1108)| KF-P2 ESI 688.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.98 - 6.83 (m, 3H), 5.75 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 17.0, 7.5 Hz, 2H), 3.94 (dd, *J* = 23.0, 13.3 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 5H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.65-2.60(dd, *J* = 15.5, 3.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.5, 11.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 7H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 0.88-0.86 (m, 6H)。

|(1109)|

3-129. 製備(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(化合物KG-P1及KG-P2)

步驟1：(3S)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯

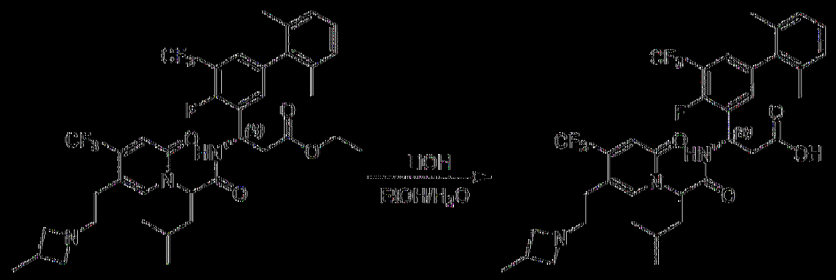


將(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(250 mg，0.65 mmol)、4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(243 mg，0.65 mmol)、

TCFH (364 mg，1.3 mmol)及NMI (267 mg，3.25 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在60℃下攪拌1.5小時。藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3CN，0~100%)上純化反應混合物，得到呈黃色固體狀之(3S) 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (4 甲基 2 (5 (2 (3 甲基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊醯胺基)丙酸乙酯(300 mg)。62.4%產率(ESI 739.3 [M+H]+)。

[1110]

步驟2：(3S) 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (4 甲基 2 (5 (2 (3 甲基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (52 mg，1.23 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S) 3 (4 氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (4 甲基 2 (5 (2 (3 甲基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊醯胺基)丙酸乙酯(300 mg，0.41 mmol) 30 min。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KG P1 (88 mg)及KG P2 (106 mg)。

[1111] KG P1 ESI 711.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

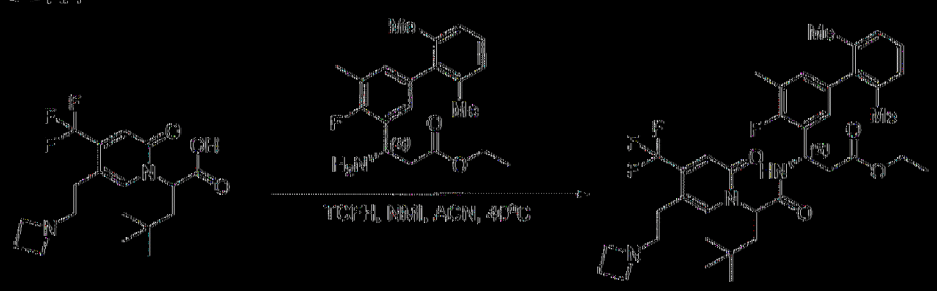
7.82 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.295 - 3.25 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.85(s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.9 - 0.88 (m, 6H)。

|(1112)| KG-P2 ESI 711.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.69-2.47 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 7H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1113)|

3-130. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物KH-P1及KH-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯

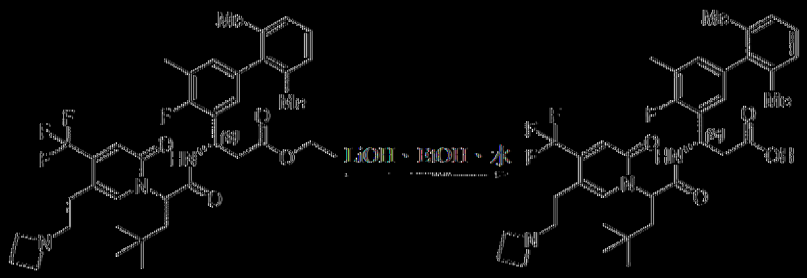


將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-

1(2*H*)基)4,4二甲基戊酸(300 mg，0.80 mmol)、3胺基3(4氟2',5,6'三甲基聯苯3基)丙酸(S)乙酯(264 mg，0.80 mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (336 mg，1.20 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 90% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3(2(5(2(氮雜環丁烷1基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2*H*)基)4,4二甲基戊醯胺基)3(4氟2',5,6'三甲基聯苯3基)丙酸(3S)乙酯(250 mg)。45%產率(ESI 686.3 $[M+H]^+$)。

|(1114)|

步驟2：(3S)3(2(5(2(氮雜環丁烷1基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2*H*)基)4,4二甲基戊醯胺基)3(4氟2',5,6'三甲基聯苯3基)丙酸



在室溫下用含LiOH H_2O (76 mg，1.80 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (0.5 mL)處理3(2(5(2(氮雜環丁烷1基)乙基)2側氧基4(三氟甲基)吡啶1(2*H*)基)4,4二甲基戊醯胺基)3(4氟2',5,6'三甲基聯苯3基)丙酸(3S)乙酯(250 mg，0.36 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KH-P1 (72 mg)及KH-P2 (75 mg)。

|(1115)| KH-P1 ESI 658.3$(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H),

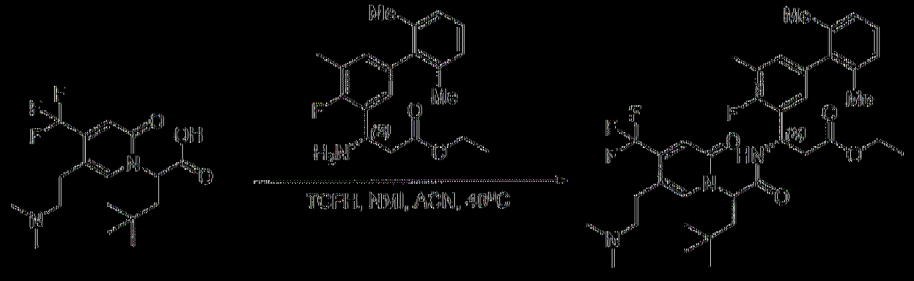
5.68 (s, 1H), 5.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

|(1116)| KII-P2 ESI 658.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 7.02 - 6.85 (m, 3H), 5.87 - 5.72 (m, 1H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.01 - 2.75 (m, 2H), 2.71 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.27 (m, 4H), 2.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H)。

|(1117)|

3-131. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物KI-P1及KI-P2)

步驟1：3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯

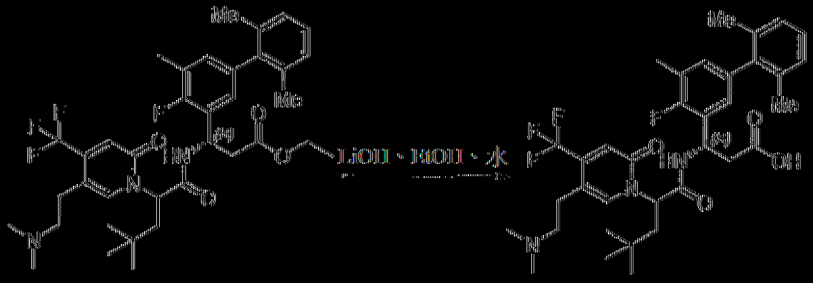


將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊酸(250 mg，0.69 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(227 mg，0.69 mmol)、NMI (0.5 mL)及TCFH (291 mg，1.04 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-90% CH_3CN)純化殘餘物，得

到呈白色固體狀之3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(200 mg)。43%產率(ESI 674.2 $[M+H]^+$)。

|(1118)|

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH-H_2O (63 mg，1.50 mmol)之MeOH (5 mL)及H_2O (0.5 mL)處理3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4,4-二甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3S)-乙酯(200 mg，0.30 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KI-P1 (67 mg)及KI-P2 (62 mg)。

|(1119)| KI-P1 ESI 646.3$(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (s, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.58 - 5.44 (m, 1H), 3.12 - 2.84 (m, 4H), 2.77 - 2.64 (m, 8H), 2.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

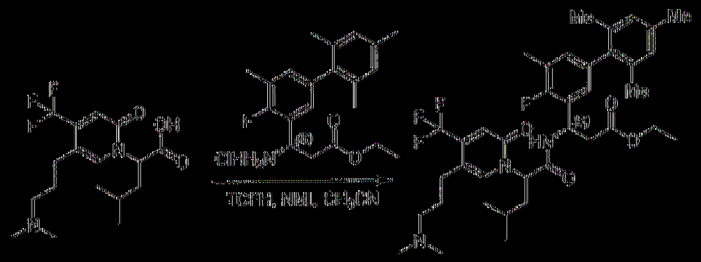
|(1120)| KI-P2 ESI 646.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.87 (s, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 7.00 – 6.85 (m, 3H), 5.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.66 – 5.56 (m, 1H), 3.32 – 3.15 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.66 – 2.44 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H)。

|(1121)|

3-132. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物MRT-2045-P1及MRT-2045-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

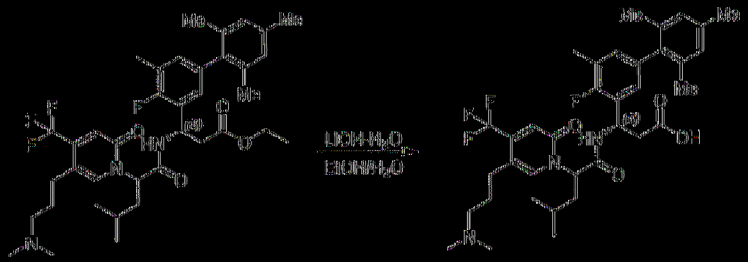


將(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(239.3 mg，0.63 mmol)、2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(230.0 mg，0.63 mmol)、TCHF (213.2 mg，0.76 mmol)及NMI (206.9 mg，2.52 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯

苯|-3-基)丙酸乙酯(270.0 mg)。62%產率(ESI 688.3 [M+H]$^+$)。

|(1122)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (49.1 mg，1.17 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*)-3-(2-(5-(3-(二甲胺基)丙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(270.0 mg，0.39 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至PH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KJ-P1 (84 mg)及KJ-P2 (74 mg)。

|(1123)| KJ-P1 ESI 660.0 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 6.95 - 6.78 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.75 - 5.69 (m, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.72 - 2.62 (m, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 6H), 2.05 - 1.88 (m, 7H), 1.80 (s, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 0.96 - 0.92 (m, 6H)。

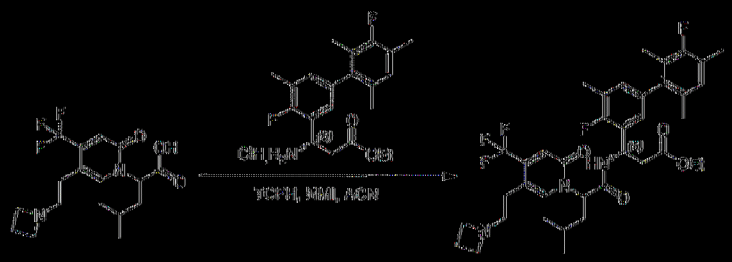
|(1124)| KJ-P2 ESI 660.0 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.73 - 2.45 (m, 4H), 2.36

- 2.26 (m, 6H), 2.10 - 1.85 (m, 9H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 0.87 - 0.81 (m, 6H)。

|(1125)|

3-133. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物KK-P1及KK-P2)

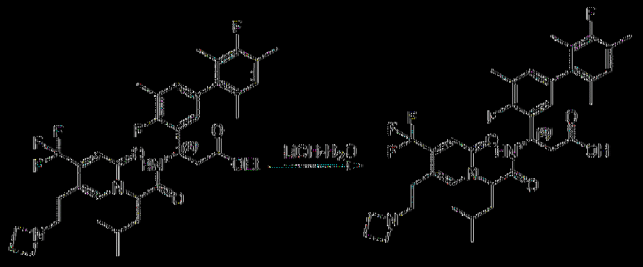
步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(230.0 mg，0.64 mmol)、(S)-3-胺基-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(230.0 mg，0.64 mmol)、TCHF (214.0 mg，0.76 mmol)及NMI (105.0 mg，1.28 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(220 mg)，50.1%產率(ESI 704.3 [M+H]+)。

|(1126)|

步驟2：(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (3',4 二氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在30℃下用含LiOH·H_2O (66.0 mg，1.55 mmol)之EtOH (4 mL)及水(2 mL)處理(3S) 3 (2 (5 (2 (氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (3',4 二氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(220.0 mg，0.31 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KK P1 (85 mg)及KK P2 (84 mg)。

|(1127)| KK P1 ESI 676.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.94 6.76 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.68 5.54 (m, 2H), 4.07 4.02 (s, 4H), 3.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.71 2.68 (m,, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.95 1.88 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 1.42 1.41 (m, 1H), 0.96 0.92 (m, 6H)。

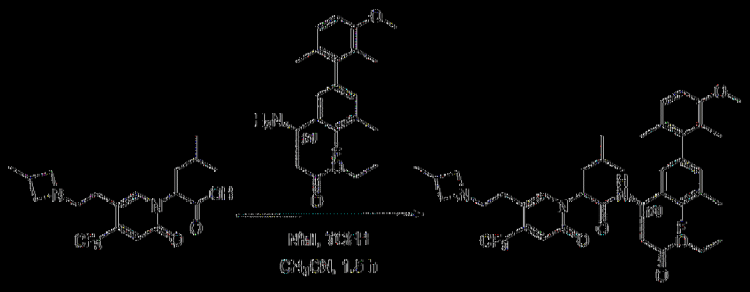
|(1128)| KK P2 ESI 676.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 6.84 6.78 (m, 4H), 5.64 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.04 3.99 (m, 4H), 3.31 3.21 (m, 2H), 2.84 2.69 (m, 2H), 2.55 2.50 (m, 1H), 2.44 2.29 (m, 3H), 2.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.14 (d,

J = 1.6 Hz, 3H), 1.91-1.78 (m, 7H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 0.80 - 0.73 (m, 6H)。

|(1129)|

3-134. 製備(3S)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(化合物KL-P1及KL-P2)

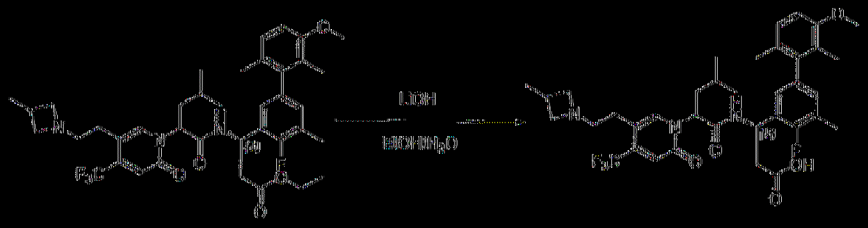
步驟1：3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯



將4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(170 mg，0.45 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(163 mg，0.45 mmol)、NMI (160 mg，1.96 mmol)及TCFH (252 mg，0.9 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1.5小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(9:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(220 mg)。68%產率(ESI 716.3 $[M+H]^+$)。

|(1130)|

步驟2：(3S) 3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基) 3 (4 甲基 2 (5 (2 (3 甲基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊醯胺基)內酸



在室溫下用含LiOH·H$_2$O (64 mg，1.53 mmol)之EtOH (3 mL)及H$_2$O (1 mL)處理3 (4 氟 3' 甲氧基 2',5,6' 三甲基聯苯 3 基) 3 (4 甲基 2 (5 (2 (3 甲基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2H) 基)戊醯胺基)內酸(3S) 乙酯(220 mg，0.31 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 80% CH$_3$CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KL P1 (73 mg)及KL P2 (100 mg)。

|(1131)| KL P1 ESI 688.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 6.67 (m, 4H), 5.73 5.51 (m, 2H), 4.18 4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 3.55 (m, 2H), 3.31 3.22 (m, 2H), 3.01 2.79 (m, 3H), 2.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 25.7 Hz, 3H), 1.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 1.80 (m, 6H), 1.49 1.37 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 0.90 (m, 6H)。

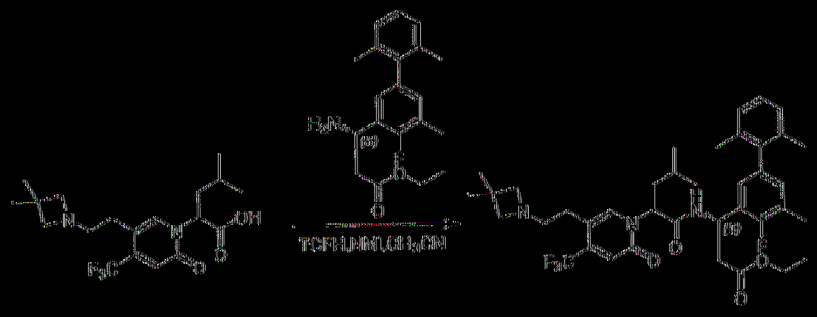
|(1132)| KL P2 ESI 688.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 6.84 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 5.75 (m, 1H), 5.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.80 3.67 (m, 2H), 3.46 3.35 (m,

2H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.48 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(1133)|

3-135. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物KM-P1及KM-P2)

步驟1：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

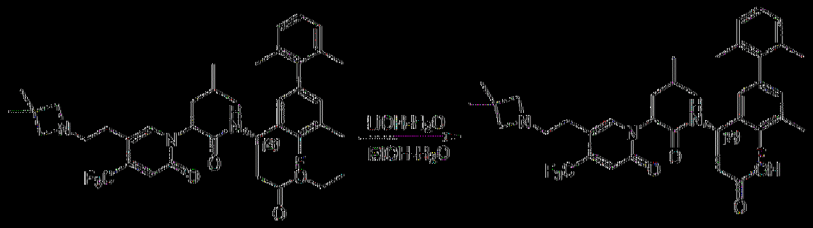


將(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(216.6 mg，0.59 mmol)、2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(230.0 mg，0.59 mmol)、TCHF (199.2 mg，0.71 mmol)及NMI (145.3 mg，1.77 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在40℃下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之(3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基

戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(270.0 mg)。65%產率(ESI 700.3 [M+H]⁺)。

[1134]

步驟2：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (3,3 二甲基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (49.1 mg，1.17 mmol)之EtOH (2 mL)及H_2O (0.5 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (3,3 二甲基氮雜環丁烷 1 基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',5,6' 三甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(270.0 mg，0.39 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KM P1 (83 mg)及KM P2 (96 mg)。

[1135] KM P1 ESI 672.3 (M+H)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.15 7.02 (m, 3H), 6.94 6.84 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.72 5.61 (m, 2H), 3.84 3.71 (m, 4H), 3.32 3.20 (m, 2H), 2.85 (t, *J* 7.1 Hz, 2H), 2.78 2.66 (m, 2H), 2.29 (d, *J* 1.4 Hz, 3H), 2.04 1.94 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.45 1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 0.94 (t, *J* 6.6 Hz, 6H)。

[1136] KM P2 ESI 672.3 (M+H)⁺。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.73 (s, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 3H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.00 – 2.74 (m, 2H), 2.66 – 2.46 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 7H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 7H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1137)|

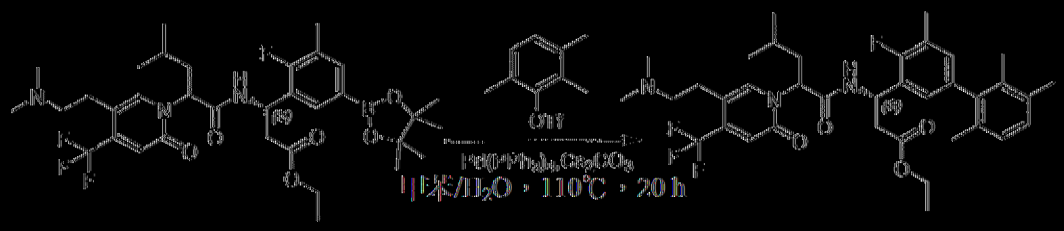
3-136. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物KN-P1及KN-P2)

步驟1：三氟甲磺酸2,3,6-三甲苯酯

在0℃下冷卻2,3,6-三甲基酚(5.0 g，36.7 mmol)及三乙胺(11.1 g，110.1 mmol)於DCM (100 mL)中之溫合物。將三氟甲磺酸酐(15.5 g，55.1 mmol)逐滴添加至反應溫合物中且將溫合物在0℃下攪拌3小時。用NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅溫合物。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(石油醚)純化殘餘物，得到呈無色油狀之三氟甲磺酸2,3,6-三甲苯酯(8.0 g)。81%產率(無質量)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (dd, *J* = 19.3, 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H)。

|(1138)|

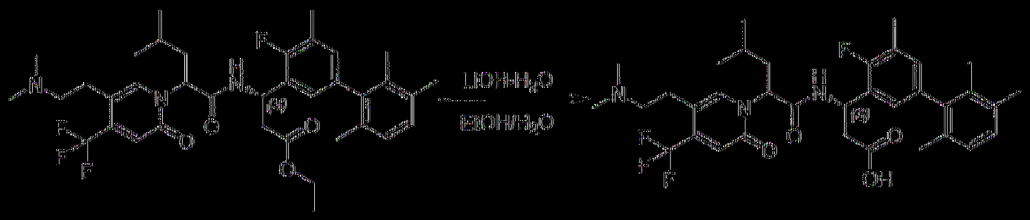
步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',3',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯



將(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (2 氟 3 甲基 5 (4,4,5,5 四甲基 1,3,2 二氧雜硼雜環戊 2 基)苯基)丙酸乙酯(250.0 mg，0.37 mmol)、三氟甲磺酸 2,3,6 三甲苯酯(119.1 mg，0.44 mmol)、Cs_2CO_3 (361.6 mg，1.11 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (42.7 mg，0.037 mmol)於甲苯(6 mL)及H_2O (0.6 mL)中之混合物在氮氣氛圍下在110℃下攪拌20小時。LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱(EtOAc)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',3',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(110 mg)。45%產率(ESI 674.3 (M+H)⁺)。

|(1139)|

步驟3：(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',3',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含$LiOH·H_2O$ (35.6 mg，0.80 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基) 4 甲基戊醯胺基) 3 (4 氟 2',3',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(110.0 mg，0.16 mmol) 1小時。將反應混合物用2 N HCl酸化

至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物**KN-P1** (47 mg)及**KN-P2** (39 mg)。

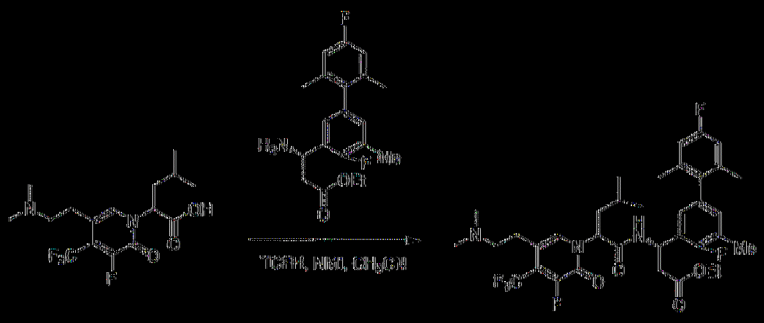
【1140】 **KN-P1** ESI 646.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.72 (m, 4H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 5.58 - 5.54 (m, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 8H), 2.32 - 2.21 (m, 6H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 1.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 0.96 - 0.91(m, 6H)。

【1141】 **KN-P2** ESI 646.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 3H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 7H), 1.74 - 1.65 (m 1H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 6H)。

【1142】

3-137. 製備(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物KO-P1及KO-P2)

步驟1：3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯



將2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(150 mg，0.41 mmol)、3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(142 mg，0.41 mmol)、TCFH (230 mg，0.82 mmol)及NMI (67 mg，0.82 mmol)於CH_3CN (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg)。42%產率(ESI 696.1 $(M+H)^+$)。

|(1143)|

步驟2：(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

在室溫下用含LiOH·H_2O (36 mg，0.85 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(3*S*)-乙酯(120 mg，0.17 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至

pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KO-P1 (42 mg)及KO-P2 (47 mg)。

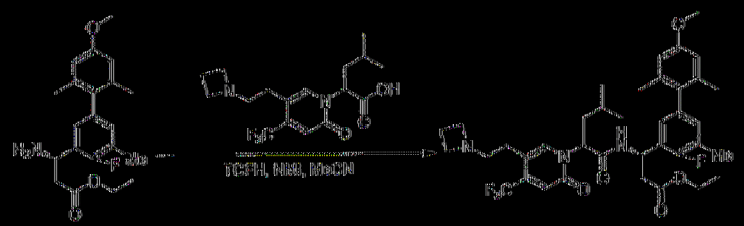
|(1144)| KO-P1 ESI 668.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 4H), 5.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 0.96 - 0.92 (m, , 6H)。

|(1145)| KO-P2 ESI 668.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 7H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.42 - 1.37 (m, 1H), 0.90 - 0.85 (m, 6H)。

|(1146)|

3-138. 製備(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(化合物KP-P1及KP-P2)

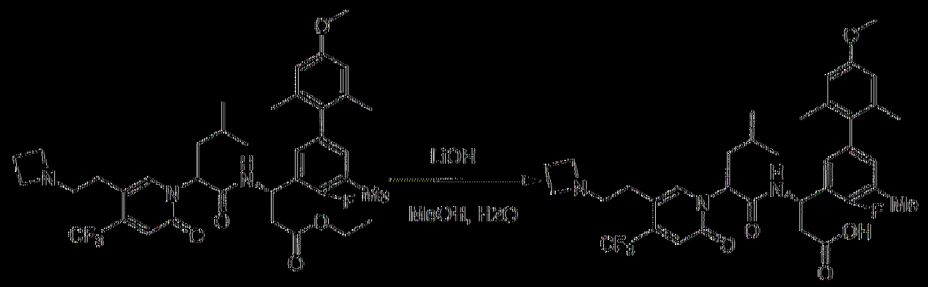
步驟1：3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯



將3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(*S*)-乙酯(170 mg，0.47 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊酸(169 mg，0.47 mmol)、TCFH (263 mg，0.94 mmol)及NMI (241 mg，2.94 mmol)於CH_3CN (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由矽膠管柱(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(140 mg)。42%產率(ESI 702.2 (M+H)$^+$)。

|(1147)|

步驟2：(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸



在室溫下用含$LiOH \cdot H_2O$ (42 mg，1 mmol)之MeOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(3*S*)-乙酯(140 mg，0.2 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KP-P1 (48 mg)及KP-P2 (47 mg)。

【1148】 **KP-P1** ESI 674.2$(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.67 - 5.57 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.53 - 2.38 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.51 - 1.29 (m, 1H), 0.96 - 0.92 (m, 6H)。

【1149】 **KP-P2** ESI 674.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.46 - 3.41(m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.84 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.63(m, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 3H), 2.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 7H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.90 - 0.88 (m, 6H)。

【1150】

3-139. 製備(3*S*)-3-(3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物KQ-P1及KQ-P2)

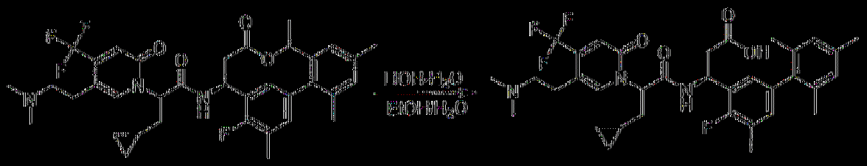
步驟1：(3*S*)-3-(3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

將(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(162.4 mg，0.47 mmol)、3-環丙基-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)丙酸(150.0 mg，0.43 mmol)、TCHF (144.8 mg，0.52 mmol)及NMI (105.9 mg，1.29 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混

合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且藉由逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：MeOH，0~100%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3*S*) 3 (3 環丙基 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)丙醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(120.0 mg)。41.2%產率(ESI 672.3 [M+H]+)。

|(1151)|

步驟2：(3*S*) 3 (3 環丙基 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)丙醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (18.9 mg，0.45 mmol)之EtOH (2 mL)及水(0.5 mL)處理(3*S*) 3 (3 環丙基 2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 2 側氧基 4 (三氟甲基)吡啶 1(2*H*) 基)丙醯胺基) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基 [1,1' 聯苯] 3 基)丙酸乙酯(100.0 mg，0.15 mmol) 0.5小時。將反應混合物用2 N HCl酸化至pH 6~7。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30% 80% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KQ P1 (22 mg)及KQ P2 (20 mg)。

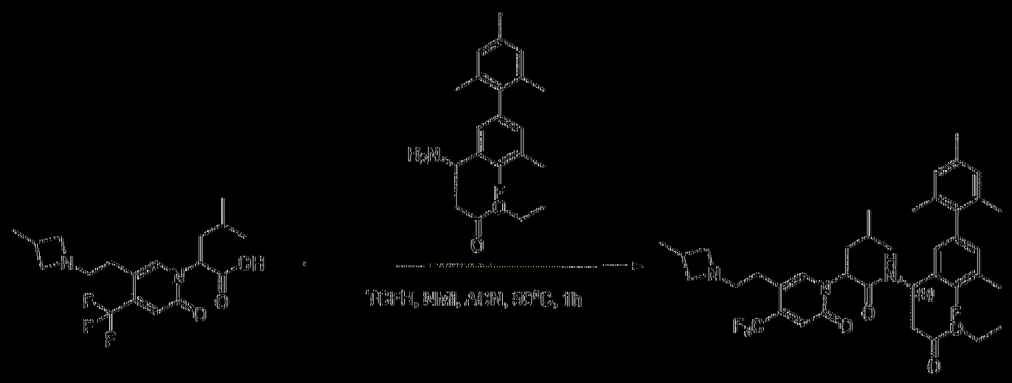
|(1152)| KQ P1 ESI 644.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 6.78 - 6.61 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.44 (m, 8H), 2.19 - 2.03 (m, 6H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 0.56 - 0.38 (m, 1H), 0.34 - 0.19 (m, 2H), 0.07 - -0.17 (m, 2H)。

|(1153)| KQ-P2 ESI 644.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 6.98 – 6.79 (m, 5H), 5.70 (dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.69 – 2.42 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 6H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 6H), 1.67 – 1.49 (m, 1H), 0.55 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 0.57 – 0.53 (m, 2H), 0.08 – -0.16 (m, 2H)。

|(1154)|

3-140. 製備(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(化合物KR-P1及KR-P2)

步驟1：3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯

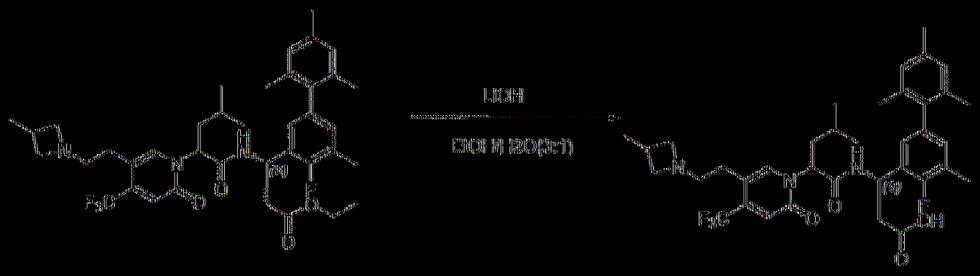


將4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(240 mg，0.58 mmol)、3-胺基-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(S)-乙酯(200 mg，0.58 mmol)、NMI (142 mg，1.74 mmol)及TCFH (243 mg，0.87 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱(15:1

DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(310 mg)，75.7%產率(ESI 700.3 [M+H]⁺)。

|(1155)|

步驟2：(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (56 mg，1.33 mmol)之EtOH (2 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(310 mg，0.44 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-70% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KR-P1 (60 mg)及KR-P2 (118 mg)。

|(1156)| KR-P1 ESI 672.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.66 - 5.64 (m, 1H), 5.61 - 5.53 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.01 - 1.90 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94

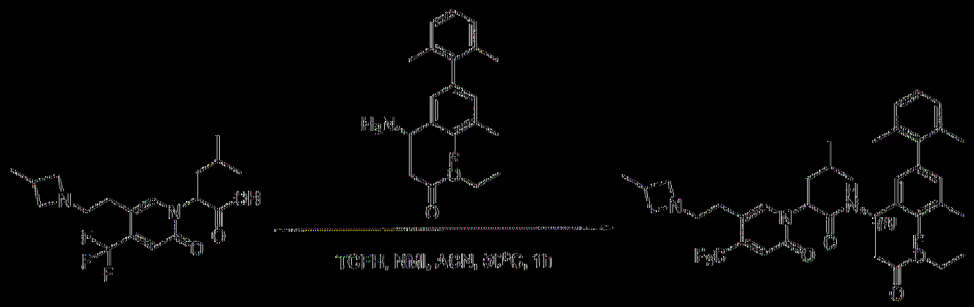
(1, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

|(1157)| KR-P2: ESI 672.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 5H), 5.78 - 5.76 (m, 1H), 5.61 - 5.59 (m, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 6H), 2.01 - 1.86 (m, 7H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 - 0.80 (m, 6H)。

|(1158)|

3-141. 製備(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(化合物KS-P1及KS-P2)

步驟1：3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯

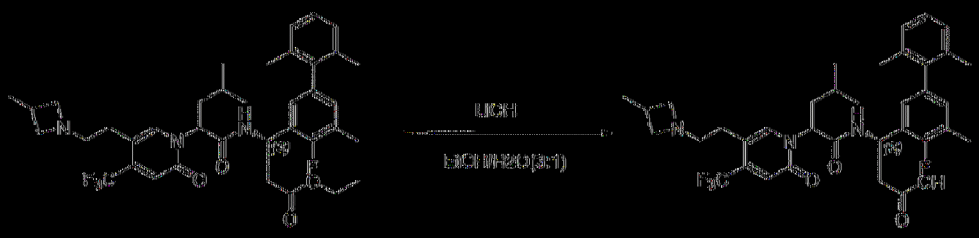


將4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊酸(250 mg，0.61 mmol)、(*S*)-3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(201 mg，0.61 mmol)、NMI (150 mg，1.83 mmol)及TCFH (256 mg，0.91 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。在真空中濃縮溶劑且藉由矽膠管柱

(10:1 DCM:MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(320 mg)，76.6%產率(ESI 686.2 [M+H]+)。

|(1159)|

步驟2：(3S)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸



在室溫下用含LiOH·H_2O (59 mg，1.41 mmol)之EtOH (2 mL)及H_2O (1 mL)處理3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(4-甲基-2-(5-(2-(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸(3S)-乙酯(320 mg，0.47 mmol) 30 min。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 4~5。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-60% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KS-P1 (75 mg)及KS-P2 (132 mg)。

|(1160)| KS-P1 ESI 658.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 6.94 - 6.81 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.61 - 5.63 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.62 (m, 2H), 3.22 - 3.24 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.28 - 2.29 (m, 2H)、2.03 - 1.93 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.41 - 1.42 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz,

3H), 0.97 - 0.88 (m, 6H)。

|(1161)| KS-P2 ESI 658.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 3H), 6.98 - 6.81 (m, 3H), 5.77 - 5.75 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.63 (m, 1H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 7H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 - 0.82 (m, 6H)。

|(1162)|

3-142. 製備(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物MRT-KT-P1及KT-P2)

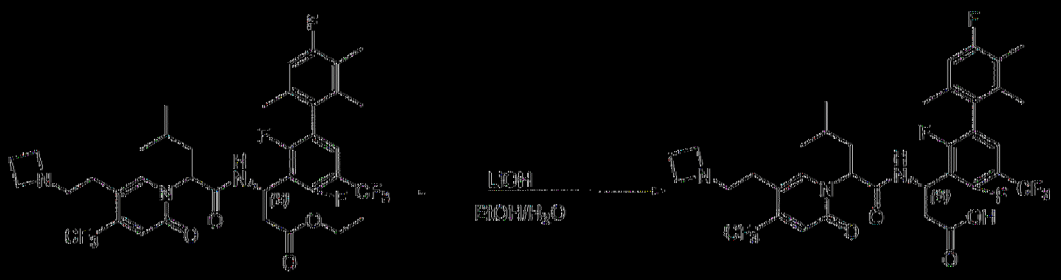
步驟1：(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯

將(3S)-3-胺基-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg，0.32 mmol)、2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸(116 mg，0.32 mmol)、TCFH (179 mg，0.64 mmol)及NMI (131 mg，1.6 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中移除溶劑且藉由

逆相HPLC在C18/40 g管柱(A：水10 mM NH_4HCO_3，B：CH_3OH，0~85%)上純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg)。56.4%產率(ESI 776.3 $[M+H]^+$)。

|(1163)|

步驟2：(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸



在室溫下用含LiOH H_2O (22 mg，0.54 mmol)之EtOH (4 mL)及H_2O (1 mL)處理(3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2,4,4'-三氟-2',3',6'-三甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(140 mg，0.18 mmol) 2小時。將反應混合物用1 N HCl酸化至pH 5~6。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC A (30%-65% CH_3CN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之非對映異構體產物KT-P1 (24 mg)及KT-P2 (30 mg)。

|(1164)| KT-P1 ESI 748.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.39 (m, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.80 (m, 2H), 5.71 (m, J = 9.2, 5.9 Hz, 2H), 4.12 (m, J = 8.1 Hz, 4H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 2.99 - 2.71 (m, 4H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.86

(s, 3H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 0.94 (m, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

|(1165)| KT-P2 ESI 748.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.44 (m, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.77 (m, 2H), 5.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.63 (m, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (m, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.39 (m, *J* = 19.1, 13.7 Hz, 2H), 2.86 (m, *J* = 14.4, 13.3 Hz, 3H), 2.60 (m, *J* = 15.6, 4.2 Hz, 1H), 2.45 (m, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (m, *J* = 21.4, 9.3, 4.8 Hz, 7H), 1.72 (m, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 1.33 (m, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.88 (m, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 6H)。

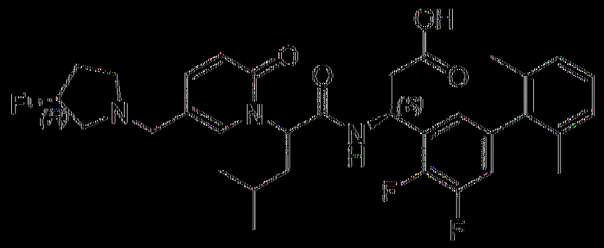
|(1166)|

實例4：表徵本發明之例示性化合物

使用與實例3中所使用之程序類似之程序合成以下化合物。

|(1167)|

4-1. (3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BB-P1及BB-P2)



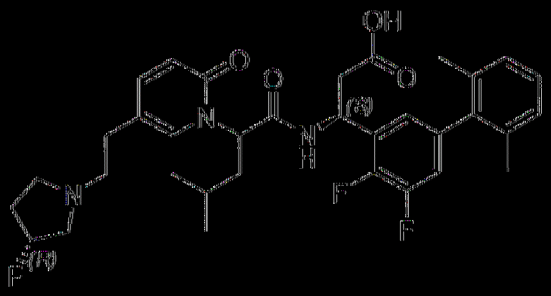
BB-P1 ESI 598.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.93 - 6.80 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.17 - 2.93 (m, 3H), 2.83 - 2.63 (m, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.92

(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.47 – 1.33 (m, 1H), 0.99 – 0.87 (m, 6H)。

|(1168)| BB-P2 ESI 598.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.16 – 7.01 (m, 3H), 6.99 – 6.84 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 1H), 5.51 – 5.45 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 54.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.31 (m, 4H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.42 – 2.18 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 7H), 1.58 – 1.36 (m, 2H), 0.84 (s, 6H)。

|(1169)|

4-2. (3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酯(非對映異構混合物BC-P1及BC-P2)

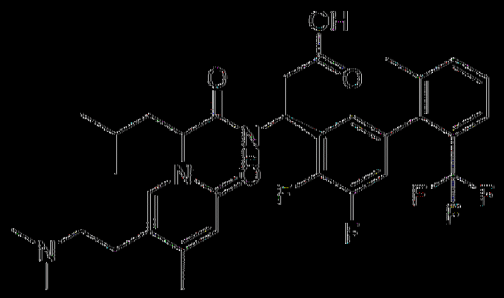


BC-P1 ESI 612.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 3H), 6.98 – 6.87 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.68 – 5.57 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 53.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.33 (m, 1H), 3.31 – 3.02 (m, 5H), 2.83 – 2.57 (m, 4H), 2.42 – 2.10 (m, 2H), 2.05 – 1.81 (m, 8H), 1.51 – 1.35 (m, 1H), 0.98 – 0.79 (m, 6H)。

|(11'0)| BC-P2 ESI 612.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.52 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 3.66 - 3.32 (m, 5H), 3.16 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.63 - 2.42 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 29.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 8H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

|(11'1)|

4-3. (3*S*)-3-(4,5-二氟-2'-甲基-6'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BD-P1及BD-P2)



BD-P1 ESI 636.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 - 7.46 (m, 4H), 7.03 - 6.87 (m, 2H), 6.30 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 5.55-5.52 (m, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 3H))、2.75(S,3H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H)。

|(11'2)| BD-P2 ESI 636.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.67 - 7.44 (m, 4H), 7.08 - 6.91 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 20.9 Hz, 1H), 5.70 - 5.51 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.99 - 2.74 (m, 8H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.28-2.26 (d, J = 10.0 Hz, 3H),

2.07-2.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 0.90-0.87 (m, 6H)。

|(1173)|

4-4. (3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BE-P1及BE-P2)

BE-P1 ESI 594.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 5.54 - 5.43 (m, 1H), 5.33 - 5.09 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.27 - 3.06 (m, 2H), 2.77 - 2.53 (m, 4H), 2.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 8H), 1.58 - 1.34 (m, 1H), 1.03 - 0.84 (m, 6H)。

|(1174)| BE-P2 ESI 594.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.67 - 5.57 (m, 2H), 5.46 - 5.17 (m, 1H), 4.50 - 4.24 (m, 2H), 4.08 - 3.89 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.86 - 2.60 (m, 3H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 7H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

|(1175)|

4-5. (3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BD-P1及BD-P2)

BD-P1 ESI 632.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.05 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 57.2, 4.2 Hz, 1H), 4.15 (dt, *J* = 44.5, 9.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.70 (m, 2H), 3.23 (dt, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.45 (m, 4H), 2.13 - 1.80 (m, 8H), 1.59 - 1.25 (m, 1H), 1.15 - 0.78 (m, 6H)。

|(1176)| BD-P2 ESI 632.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (dt, *J* = 12.8, 6.1 Hz, 5H), 5.87 - 5.52 (m, 2H), 5.30 (dt, *J* = 57.3, 4.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.75 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.40 (m, 4H), 2.17 - 1.85 (m, 7H), 1.88 - 1.67 (m, 1H), 1.50 - 1.22 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1177)|

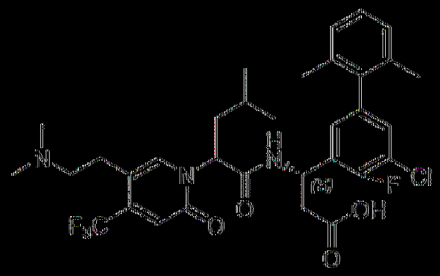
4-6. (3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BE-P1及BE-P2)

BE-P1 ESI 646.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 4H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 5.52 - 5.49 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 3.41 - 3.12 (m, 6H), 2.81 - 2.69 (m, 4H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 8H), 1.44 - 1.40 (m, 1H), 0.96 - 0.92 (m, 6H)。

|(11'8)| BE-P2 ESI 646.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 5H), 5.70 - 5.58 (m, 2H), 5.41 - 5.27 (m, 1H), 3.67 - 3.21 (m, 6H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 7H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(11'9)|

4-7. (3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-((5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BF-P1及BF-P2)



BF-P1 ESI 652.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.82 - 5.62 (m, 1H), 5.62 - 5.46 (m,

1H), 3.21 - 2.89 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1180)| BF-P2, ESI 652.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.24 - 7.04 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 5.66 - 5.62 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.09 - 2.98(m, 2H), 2.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 7H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 0.88 - 0.86 (m, 6H)。

|(1181)|

4-8. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)內酸(非對映異構體化合物BG-P1及BG-P2)

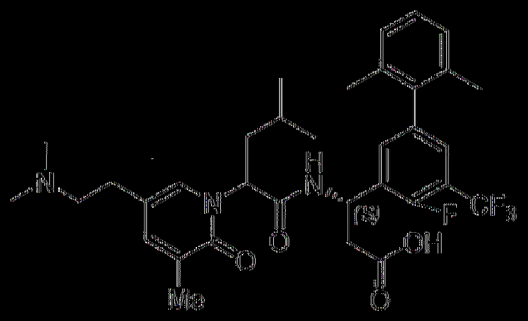
BG-P1, ESI 686.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.62 - 5.59 (m, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 6H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1182)| BG-P2, ESI 686.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.18

(m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.76 - 5.72(m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1183)|

4-9. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物BH-P1及BH-P2)



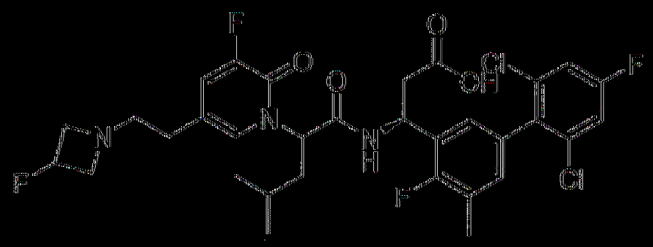
BH-P1 ESI 632.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 6H)。

|(1184)| BH-P2 ESI 632.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.76 - 5.72 (m, 1H), 5.64

(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1185)|

4-10. (3*S*)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基聯苯-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BI-P1及BI-P2)



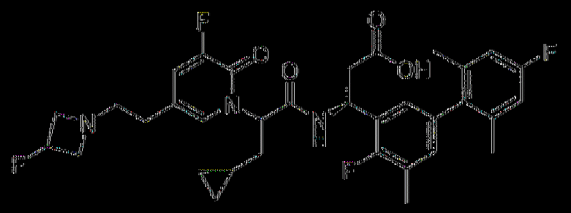
GI-P1 ESI 670.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.59 - 5.46 (m, 1H), 5.32 - 5.08 (m, 1H), 4.18 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.57 (m, 2H), 3.22 - 3.03 (m, 2H), 2.79 - 2.53 (m, 4H), 2.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 1H), 1.01 - 0.86 (m, 6H)。

|(1186)| GI-P2 ESI 670.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 5.75 - 5.61 (m, 2H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 3.85 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.80 - 2.44 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.47 - 1.30 (m, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 6H)。

|(1187)|

4-11. (3*S*)-3-(3-環丙基-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側

氧基吡啶-1(2*H*)-基)丙醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物BJ-P1及BJ-P2)

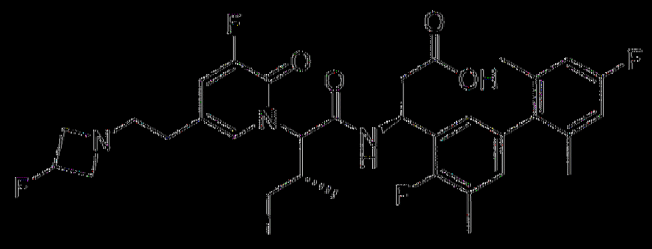


BJ-P1 ESI 628.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.64 (m, 4H), 5.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 57.3 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 5H), 1.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 0.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.13 - -0.07 (m, 2H)。

|(1188)| BJ-P2 ESI 628.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 - 7.28 (m, 2H), 7.03 - 6.71 (m, 4H), 5.75 - 5.55 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 57.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.17 (m, 2H), 4.12 - 3.75 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.82 - 2.46 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.18 - 1.91 (m, 7H), 1.77 - 1.60 (m, 1H), 0.58 (s, 1H), 0.42 - 0.23 (m, 2H), 0.15 - -0.07 (m, 2H)。

|(1189)|

4.12。 (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-((3*R*)-2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BK-P1及BK-P2)

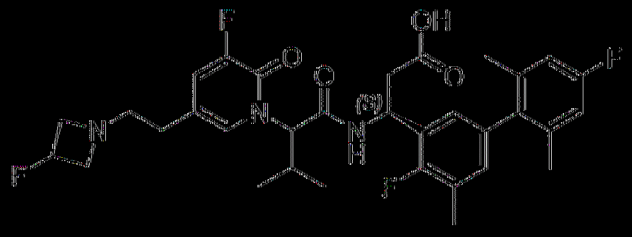


BK-P1 ESI 630.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 4H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 5.35-5.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.23-5.09 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.91-2.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.80 - 2.78 (m, 2H), 2.55-2.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.69-1.68 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.03-0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.75-0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

|(1190)| BK-P2 ESI 630.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.36-7.34 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.00-6.93 (dd, *J* = 20.7, 6.6 Hz, 2H), 6.86-6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.75-5.72 (dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 2H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 4.09 - 3.85 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.47 (m, 2H), 2.41 - 2.20 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.08 - 0.88 (m, 4H), 0.85-0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

|(1191)|

4-13. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BL-P1及BL-P2)



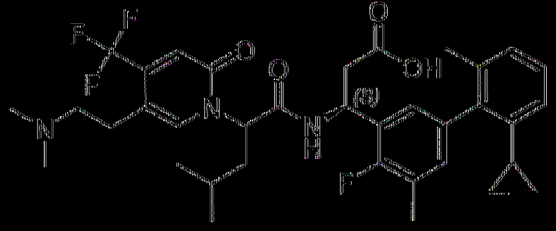
BL-P1 ESI 616.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.65 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 5.26 (d,

J = 11.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.78 (s, 5H), 2.48 (d, *J* = 31.1 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

|(1192)| BL-P2 ESI 616.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 1H), 7.02 – 6.72 (m, 4H), 5.88 – 5.62 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.66 – 2.39 (m, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

|(1193)|

4-14。(3*S*)-3-(2'-環丙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BM-P1及BM-P2)



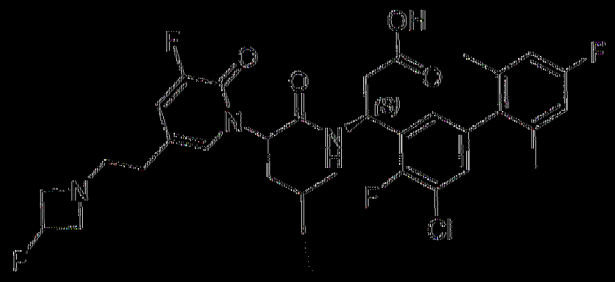
BM-P1 ESI 658.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 – 6.87 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 5.83 – 5.64 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.48 (m, 8H), 2.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 3H), 2.12 – 1.89 (m, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.57 – 1.26 (m, 2H), 1.02 – 0.83 (m, 6H), 0.75 – 0.61 (m, 1H), 0.60 – 0.22 (m, 3H)。

|(1194)| BM-P2 ESI 658.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.28 - 6.65 (m, 6H), 5.82 - 5.43 (m, 2H), 3.30 - 3.09 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 2.70 - 2.42 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.80 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.28 (m, 2H), 1.00 - 0.80 (m, 6H), 0.79 - 0.45 (m, 4H)。

|(1195)|

4-15. (3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BN-P1及BN-P2)

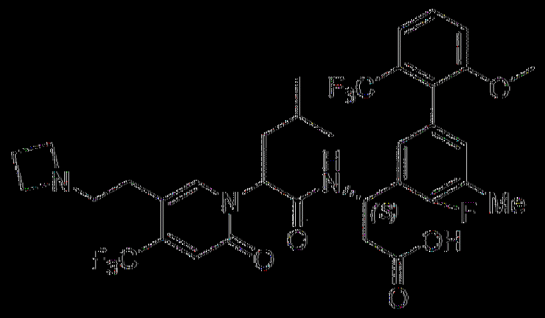


BN-P1 ESI 650.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.65 - 5.52 (m, 1H), 5.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 57.7 Hz, 1H), 4.14 - 3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.78 - 2.52 (m, 4H), 2.02 - 1.75 (m, 8H), 1.46 - 1.28 (m, 1H), 0.98 - 0.76 (m, 6H)。

|(1196)| BN-P2 ESI 650.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.70 - 5.51 (m, 2H), 5.27 (d, *J* = 57.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.76 - 2.35 (m, 4H), 1.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 1H), 0.96 - 0.63 (m, 6H)。

|(1197)|

4-16.　(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5-甲基-6'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(非對映異構混合物BO-P1及BO-P2)



BO-P1 ESI *m/z* 714.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.74 – 5.60 (m, 2H), 4.09 – 3.89 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 21.5 Hz, 3H), 3.32 – 3.19 (m, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.53 – 1.32 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 6H)。

|(1198)|　BO-P2 ESI *m/z* 714.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.85 – 5.72 (m, 1H), 5.63 – 5.59 (m, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 3.40 (d, *J* = 25.2 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 4.9 Hz, 6H)。

|(1199)|

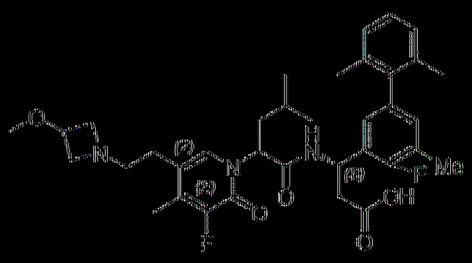
4-17。　(3*S*)-3-(3',4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BP-P1及BP-P2)

BP-P1 ESI 630.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.76 (m, 3H), 5.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 57.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 43.3 Hz, 2H), 3.76 - 3.45 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.84 - 2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.02 - 1.64 (m, 8H), 1.48 - 1.18 (m, 1H), 1.06 - 0.77 (m, 6H)。

|(1200)|　BP-P2 ESI 630.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 8.9 Hz, 3H), 5.75 - 5.52 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 57.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.31 - 3.14 (m, 2H), 2.84 - 2.42 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 7H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 1.50 - 1.21 (m, 1H), 0.99 - 0.75 (m, 6H)。

|(1201)|

4-18。　(3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(化合物BQ-P1及BQ-P2)

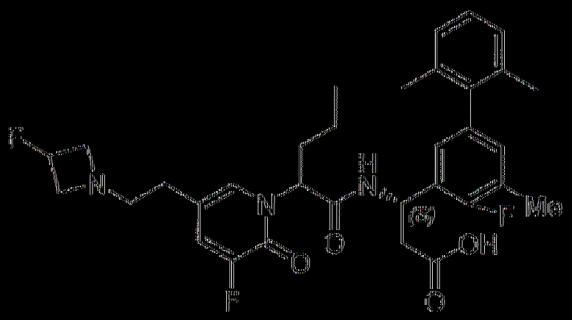


BQ-P1 ESI 638.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.39 (s, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.64-5.53 (m, 2H), 4.24-4.08 (m, 3H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 5H), 2.83 - 2.67 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 8H), 1.40-1.35 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 6H)。

|(1202)| BQ-P2 ESI 638.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.84-6.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.61 - 5.42 (m, 2H), 4.37 - 4.09 (m, 3H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.38-3.22(m,5H), 2.83 - 2.32(m,4H), 2.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 7H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 0.79-0.78 (m, 6H)。

|(1203)|

4-19. (3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物BR-P1及BR-P2)



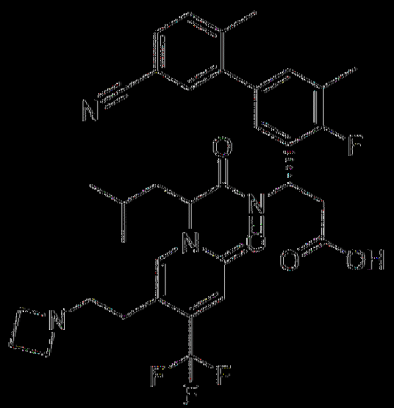
BR-P1 ESI 598.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 6.96 - 6.66 (m, 2H), 5.74 - 5.44 (m, 2H),

5.19 (d, *J* = 57.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.77 – 3.41 (m, 2H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.87 – 2.47 (m, 4H), 2.38 – 2.22 (m, 3H), 2.22 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.73 (m, 7H), 1.44 – 1.20 (m, 2H), 1.06 – 0.78 (m, 3H)。

|(1204)| BR-P2 ESI 598.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.18 – 7.01 (m, 3H), 6.99 – 6.79 (m, 2H), 5.73 – 5.49 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 57.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.75 – 2.48 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 2.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 6H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.35 – 1.12 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

|(1205)|

4-20。 (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5'-氰基-4-氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸(非對映異構混合物BS-P1及BS-P2)



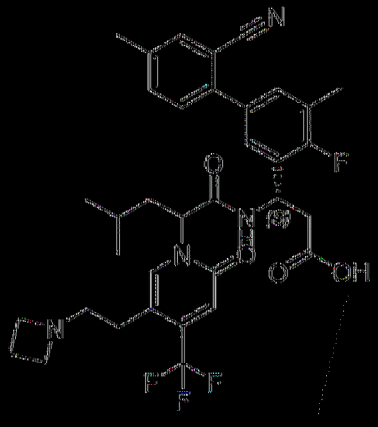
BS-P1 ESI 655.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.01 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.75 – 5.43 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.78 – 2.61 (m, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H), 2.11 – 1.90 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz,

1H), 0.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(1206)| BS-P2 ESI 655.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.83 - 5.71 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.26 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.55 - 1.29 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(1207)|

4-21. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-氰基-4-氟-4',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物BT-P1及BT-P2)



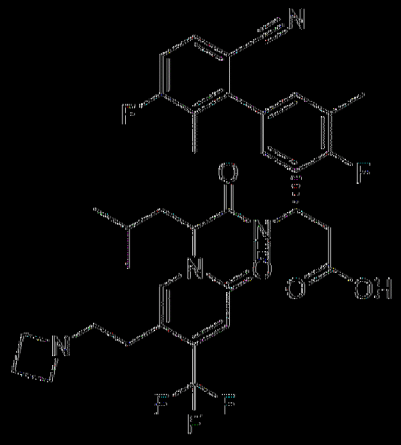
BT-P1 ESI 655.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.78 - 5.59 (m, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 4H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 5H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 1H), 0.99 - 0.96 (m, 6H)。

|(1208)| BT-P2 ESI 655.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.12 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 4H), 2.95 – 2.55 (m, 5H), 2.46 – 2.37 (m, 9H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 1H),)、0.94 – 0.92 (m, 6H)。

|(12.09)|

4-22。 (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(6'-氰基-3',4-二氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物BU-P1及BU-P2)

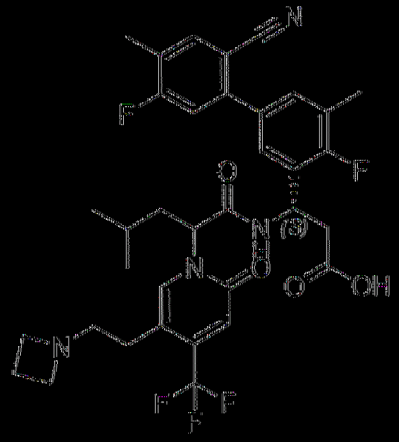


BU-P1 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.31-7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.80-6.75 (d, *J* = 22.1 Hz, 1H), 5.76-5.62 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 4H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.95 – 2.60 (m, 4H), 2.51 – 2.25 (m, 5H), 2.11 – 1.93 (m, 5H), 1.45-1.44 (m, 1H), 0.97-0.96 (m, 6H)。

|(12.10)| BU-P2 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.37 – 7.08 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.85 – 5.56 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.43-3.42 (m, 2H), 3.02 – 2.75 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.62 – 2.30 (m, 6H), 2.18 – 1.95 (m, 4H), 1.80 – 1.64 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 0.92-0.91 (m, 6H)。

|(1211)|

4-23.　(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-氟基-4,5'-二氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)內酸(非對映異構體化合物BV-P1及BV-P2)



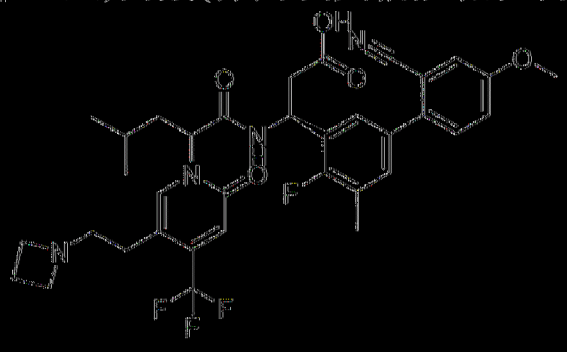
BV-P1 ESI 673.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 - 7.46 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.69 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.92 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.21 (m, 8H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.04 - 0.88 (m, 6H)。

|(1212)|　BV-P2 ESI 673.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.42 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.51 - 1.30 (m, 1H), 1.05 - 0.85 (m, 6H)。

|(1213)|

4-24.　(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-氟基-4-氟-4'-甲氧基-5-甲基-[1,1'-

聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物BW-P1及BW-P2)

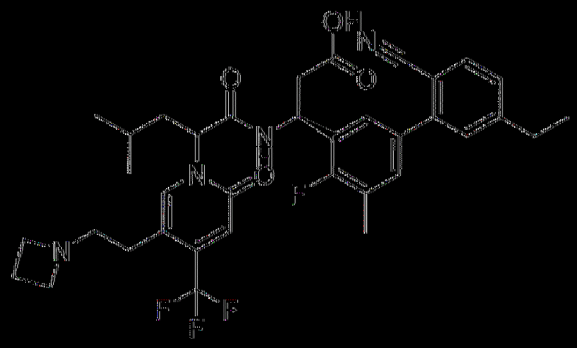


BW-P1 ESI 671.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 52.3 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 0.98 (m, 6H)。

|(1214)| BW-P2 ESI 671.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (ddm, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 0.93 (m, 6H)。

|(1215)|

4-25. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-氟基-5'-乙基-4-氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物BX-P1及BX-P2)



BX-P1 ESI 669.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.16 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.82 - 5.48 (m, 2H), 4.07 - 3.90 (m, 4H), 3.31 - 3.14 (m, 2H), 2.88 - 2.66 (m, 6H), 2.49 - 2.30 (m, 5H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.52 - 1.21 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(1216)| BX-P2 ESI 669.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.53 - 3.34 (m, 2H), 3.04 - 2.30 (m, 11H), 2.10 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.46 - 1.23 (m, 4H), 1.01 - 0.83 (m, 6H)。

|(1217)|

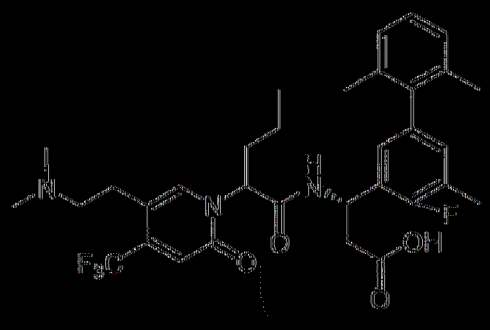
4-26。 (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氧雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)丙酸(非對映異構混合物BY-P1及BY-P2)

BY-P1 ESI 616.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 6.91 - 6.68 (m, 4H), 5.67 - 5.44 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 57.3 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 35.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.54 (m, 2H), 3.20 - 2.99 (m, 2H), 2.82 - 2.53 (m, 4H), 2.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.42 - 1.21 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

|(1218)| BY-P2 ESI 616.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.01 - 6.76 (m, 4H), 5.69 - 5.49 (m, 2H), 5.29 (d, *J* = 57.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.13 (m, 2H), 4.02 - 3.74 (m, 2H), 3.37 - 3.20 (m, 2H), 2.81 - 2.43 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.35 - 1.09 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

|(1219)|

4-(7-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構物化合物BZ-P1及BZ-P2)



BZ-P1 ESI 618.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 22.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.76

- 2.73 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

|(1220)| BZ-P2 ESI 618.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.14 - 7.65 (m, 3H), 6.95 - 6.89 (m, 3H), 5.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 7H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 0.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 3H)。

|(1221)|

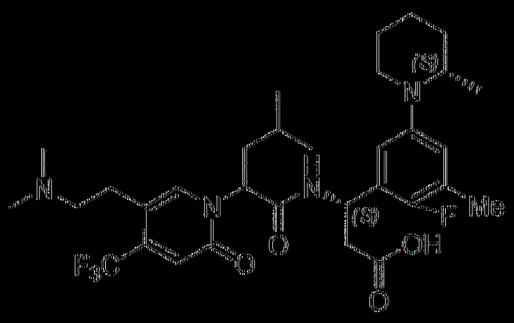
4-28. (3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CA-P1及CA-P2)

CA-P1 ESI 666.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.45 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.73 - 2.71 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H)。

|(1222)| CA-P2 ESI 666.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.71 - 5.68 (m, 1H), 5.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.16 - 0.99 (m, 2H), 0.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H)。

|(1223)|

4-29. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2-氟-3-甲基-5-((*S*)-2-甲基哌啶-1-基)苯基)丙酸(非對映異構體化合物CB-P1及CB-P2)



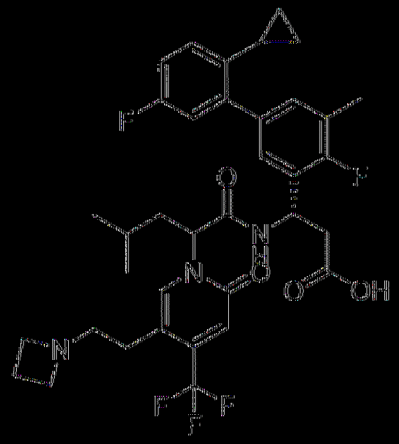
CB-P1 ESI 625.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 3H), 5.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.13 - 2.82 (m, 6H), 2.77 - 2.62 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.36 (m, 7H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

|(1224)| CB-P2 ESI 625.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.01 - 6.78 (m, 3H), 5.74 - 5.55 (m, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.62 - 2.42 (m, 2H),

2.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.04 - 1.35 (m, 9H), 0.99 - 0.86 (m, 9H)。

|(1225)|

4-30. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-環丙基-4,5'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物CC-P1及CC-P2)

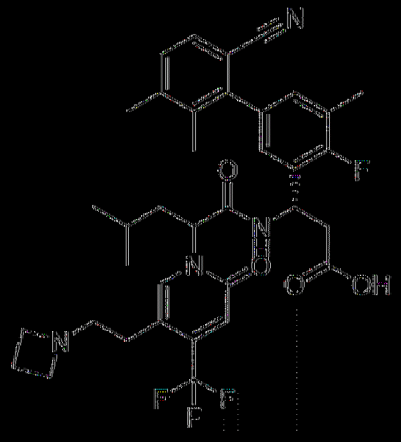


CC-P1 ESI 674.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 5.73 - 5.56 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.75 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.16 - 1.39 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.79 - 0.74 (m, 2H), 0.57 - 0.53 (m, 2H)。

|(1226)| CC-P2 ESI 674.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.05 - 6.91 (m, 4H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.67 - 2.45 (m, 4H), 2.35 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 6H), 0.84 - 0.79 (m, 2H), 0.63 - 0.59 (m, 2H)。

|(1227)|

4-31. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(6'-氰基-4-氟-2',3',5-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物CD-P1及CD-P2)

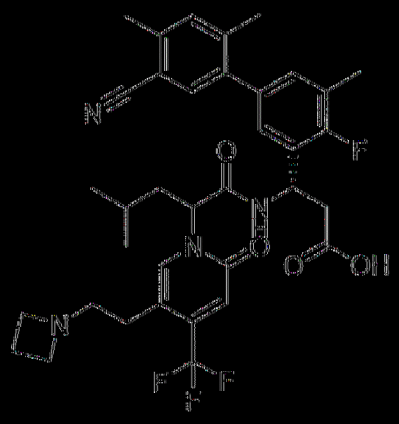


CD-P1 ESI 669.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.27 (m, 2H), 7.16 - 6.95 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 35.8 Hz, 1H), 5.80 - 5.43 (m, 2H), 4.11 - 3.86 (m, 4H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.94 - 2.60 (m, 4H), 2.51 - 2.24 (m, 8H), 2.15 - 1.89 (m, 5H), 1.56 - 1.38 (m, 1H), 1.09 - 0.83 (m, 6H)。

|(1228)| CD-P2 ESI 669.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.90 - 5.53 (m, 2H), 4.32 - 3.89 (m, 4H), 3.54 - 3.33 (m, 2H), 3.11 - 2.29 (m, 12H), 2.07 - 1.92 (m, 4H), 1.83 - 1.64 (m, 1H), 1.52 - 1.30 (m, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 6H)。

|(1229)|

4-32. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5'-氰基-4-氟-2',4',5-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物CE-P1及CE-P2)

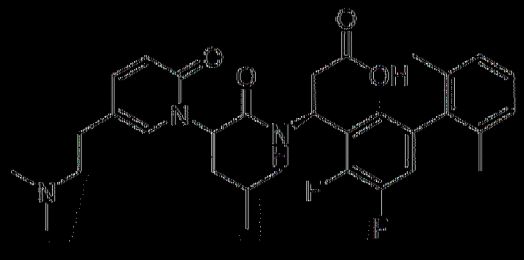


CE-P1 ESI 669.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.14 – 5.22 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 2.66 (dt, *J* = 11.9, 7.1 Hz, 4H), 2.49 – 2.19 (m, 5H), 2.15 (d, *J* = 20.6 Hz, 6H), 1.90 (m, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 2H), 1.47 – 1.10 (m, 1H), 0.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

|(1230)| CE-P2 ESI 669.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 42.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.92 – 5.45 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.52 – 2.41 (m, 6H), 2.40 – 2.18 (m, 6H), 2.12 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.53 (m, 1H), 1.53 – 1.20 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1231)|

4-33. (3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構混合物CE-P1及CE-P2)

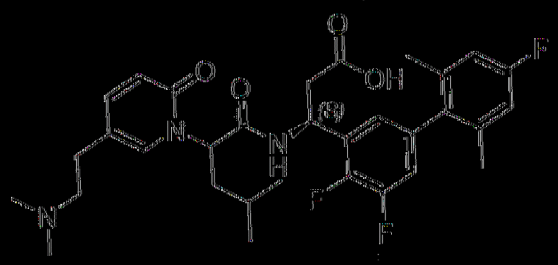


CF-P1 ESI 568.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.61 - 5.56 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (s, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 6H)。

|(1232)| CF-P2 ESI 568.2 (M+H)$^+$。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.52 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 7H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 7H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 6H)。

|(1233)|

4.34. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物CG-P1及CG-P2)



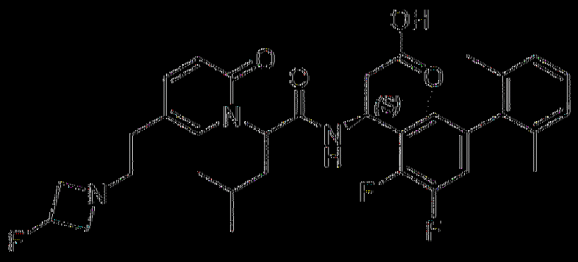
CG-P1 ESI 586.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H),

6.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 8H), 1.44 (s, 1H), 0.98 – 0.87 (m, 6H)。

|(1234)| CG-P2 ESI 586.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.64 – 5.54 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 7H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 7H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 0.96 – 0.86 (m, 6H)。

|(1235)|

4-35. (3*S*)-3-(4,5'-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CH-P1及CH-P2)



CH-P1 ESI 598.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.31 – 5.14 (m, 1H), 4.17 – 3.96 (m, 2H), 3.82 – 3.67 (m, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.78 – 2.58 (m, 4H), 2.03 – 1.89 (m, 8H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 0.97 – 0.88 (m,

6H)。

|(1236)| CE-P2, ESI 598.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.68 – 5.60 (m, 2H), 5.41 – 5.22 (m, 1H), 4.47 – 4.27 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.79 – 2.62 (m, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

|(1237)|

4-36. (3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CE-P1及CE-P2)

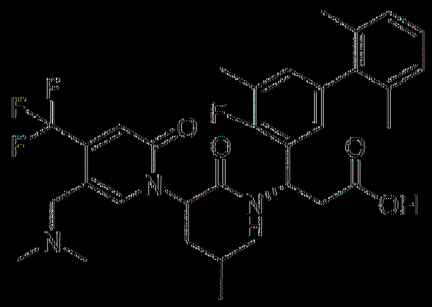
CE-P1, ESI 608.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 0.47HCOOH), 7.54 (s, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.68 – 5.48 (m, 2H), 5.40 – 5.14 (m, 1H), 4.35 – 4.13 (m, 2H), 4.06 – 3.86 (m, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 2.88 – 2.65 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 0.98 – 0.91 (m, 6H)。

|(1238)| CE-P2, ESI 608.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ

8.45 (s, 0.23HCOOH), 7.46 (s, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.75 - 5.54 (m, 2H), 5.34 (d, *J* = 57.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.16 - 3.96 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.63(m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 7H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 0.91 - 0.87 (m, 6H)。

|(1239)|

4-37. (3*S*)-3-(2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物CJ-P1及CJ-P2)



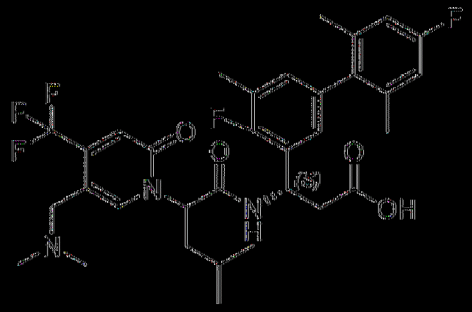
CJ-P1 ESI 618.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 1H), 3.83 - 3.59 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 6H)。

|(1240)| CJ-P2 ESI 618.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 3H), 7.00 - 6.84 (m, 3H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.63 - 5.46 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.55 (m, 8H), 2.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 7H), 1.71 -

1.61 (m, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 0.93 – 0.82 (m, 6H)。

|(1241)|

4-38. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構物化合物CK-P1及CK-P2)

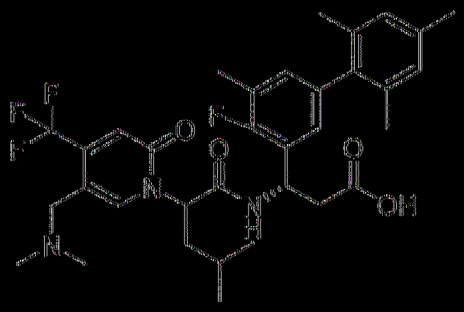


CK-P1 ESI 636.1 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 6.95 – 6.72 (m, 5H), 5.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.62 – 5.56 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 2.86 – 2.65 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.04 – 1.93 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

|(1242)| CK-P2 ESI 636.1 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 5.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.79 – 2.52 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 7H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 0.95 – 0.80 (m, 6H)。

|(1243)|

4-39. (3*S*)-3-(2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構物化合物CL-P1及CL-P2)

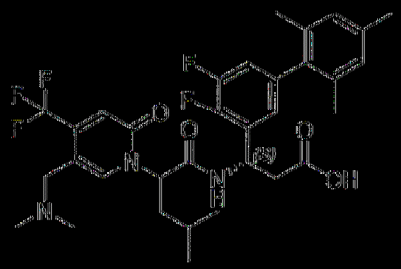


CL-P1 ESI 632.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 8.05 (s, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.50 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 2.88 - 2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.29 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.52 - 1.36 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

|(1244)| CL-P2 ESI 632.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 8.09 (s, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 5H), 5.81 - 5.68 (m, 1H), 5.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 8H), 2.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 6H), 1.97 (t, *J* = 9.1 Hz, 7H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(1245)|

4-40. (3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CM-P1及CM-P2)



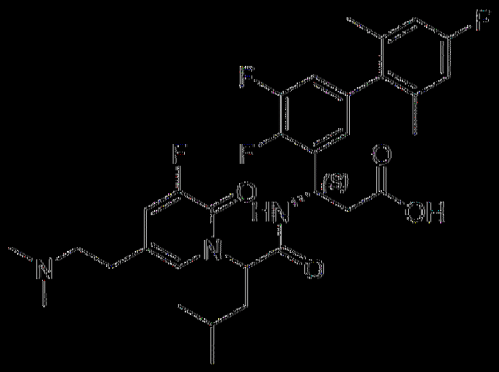
CM-P1 ESI 636.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.99 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.82 - 5.68 (m, 1H), 5.61 - 5.55

(m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 6H)。

|(1246)| CM-P2 ESI 636.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.02 - 6.84 (m, 5H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 7H), 1.74 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 6H)。

|(1247)|

4-41. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸(非對映異構混合物CN-P1及CN-P2)



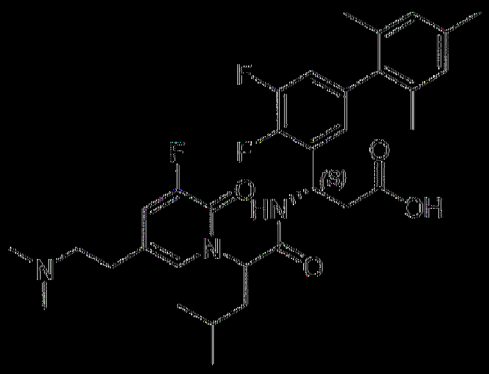
CN-P1 ESI 604.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 4H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 2.76 - 2.55 (m, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 6H)。

|(1248)| CN-P2 ESI 604.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 3H),

5.67 - 5.57 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 7H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 7H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 6H)。

|(1249)|

4-42。 (3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-((二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物CO-P1及CO-P2)



CO-P1 ESI 600.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49-7.44 (m, 2H), 6.92 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 6.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 7H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 9H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 6H)。

|(1250)| CO-P2 ESI 600.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37-7.29 (m, 2H), 6.87 - 6.71 (m, 4H), 5.57 - 5.42 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 7H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 7H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.81-0.79 (m, 6H)。

|1251|

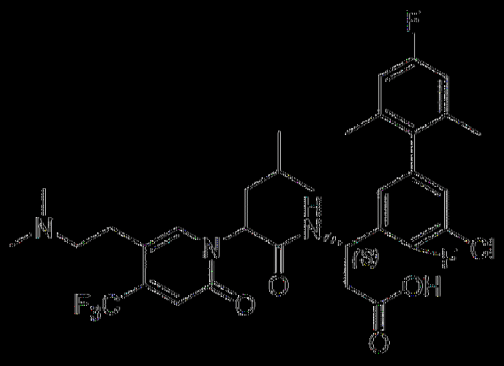
4.43. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-氟氧雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)內酸(非對映異構物化合物CP-P1及CP-P2)

CP-P1 ESI 630.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 2H), 5.40 - 5.10 (m, 1H), 4.14 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.55 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86 - 2.53 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.49 - 1.32 (m, 1H), 1.02 - 0.84 (m, 6H)。

|1252| CP-P2 ESI 630.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.09 - 6.86 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.72 - 5.55 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 57.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.87 - 2.50 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H)。

|1253|

4.44. (3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構物化合物CQ-P1及CQ-P2)



CQ-P1 ESI 670.2 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 5.57 - 5.53 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1254)| CQ-P2 ESI 670.2 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 5.73 - 5.67 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 7H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1255)|

4-45。(3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CR-P1及CR-P2)

CR-P1 ESI 646.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.64 - 5.49 (m, 2H), 5.32 - 5.18 (m, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.82 - 2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 5H), 1.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 0.96 - 0.92 (m, 6H)。

|(1256)| CR-P2 ESI 646.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 (s, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.73 - 5.53 (m, 2H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1257)|

4.46. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物CS-P1及CS-P2)

CS-P1 ESI 654.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 6.98 - 6.78 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 0.98 - 0.94 (m, 6H)。

|(1258)| CS-P2 ESI 654.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 4H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, , 1H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1259)|

4-47。(3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構混合物CT-P1及CT-P2)

CT-P1 ESI 632.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.83 - 2.58 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 6H)。

|(1260)| CT-P2 ESI 632.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.71 - 5.57 (m, 2H), 5.34 (d, *J* = 59.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.70 (d, *J* = 52.7 Hz, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 6H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.49 - 1.31 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

|(1261)|

4-48. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構混合物CU-P1及CU-P2)

CU-P1 ESI 600.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 1H), 5.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 6H)。

|(1262)| CU-P2 ESI 600.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.66 - 5.62 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 7H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 7H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 6H)。

|(1263)|

4-49. (3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CV-P1及CV-P2)

CV-P1 ESI 620.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m , 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 1.78 (m, 8H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 6H)。

|(12.64)| CV-P2 ESI 620.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.67 - 5.63 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H), 1.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 0.97 - 0.74 (m, 6H)。

|(12.65)|

4-50. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CW-P1及CW-P2)

CW-P1 ESI 596.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.70 - 5.56 (m, 1H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 6H), 2.07 - 1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 1H), 1.02 - 0.83 (m, 6H)。

|(1266)| CW-P2 ESI 596.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.99 - 6.78 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 5.71 - 5.53 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 6H), 2.05 - 1.89 (m, 7H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 5.2 Hz, 6H)。

|(1267)|

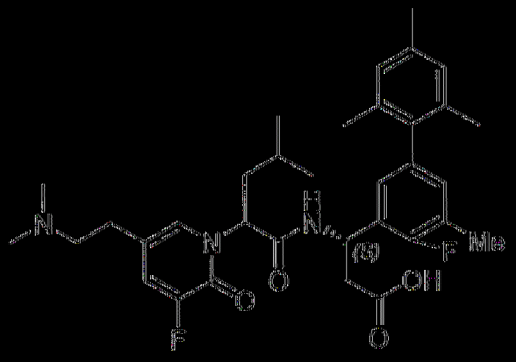
4-51. (3*S*)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CX-P1及CX-P2)

CX-P1 ESI 612.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61 - 5.41 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 6H), 2.05 - 1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 1.04 - 0.85 (m, 6H)。

|(1268)| CX-P2 ESI 612.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 2H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.99 - 2.76 (m, 8H), 2.64 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 6H), 2.03 - 1.90 (m, 7H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.47 - 1.28 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

|(1269)|

4-52. (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物CY-P1及CY-P2)



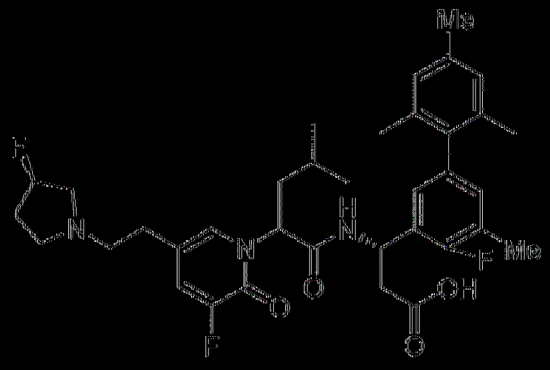
CY-P1 ESI 596.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 - 7.37 (m, 2H), 6.96 - 6.64 (m, 4H), 5.76 - 5.58 (m, 1H), 5.39 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.46 (m, 8H), 2.41 - 2.22 (m, 6H), 2.05 - 1.88 (m, 8H), 1.44 (m, *J* = 13.7, 6.7

Hz, 1H), 0.93 (m, *J* = 17.3, 6.6 Hz, 6H)。

|(1270)| CY-P2 ESI 596.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (m, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (m, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 4H), 5.62 (m, *J* = 14.0, 9.4, 5.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.93 (m, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 7H), 2.59 (m, *J* = 14.9, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (m, *J* = 14.8, 10.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 6H), 2.05 - 1.91 (m, 7H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.46 - 1.22 (m, 1H), 0.91 (m, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 6H)。

|(1271)|

4-53. (3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物CZ-P1及CZ-P2)



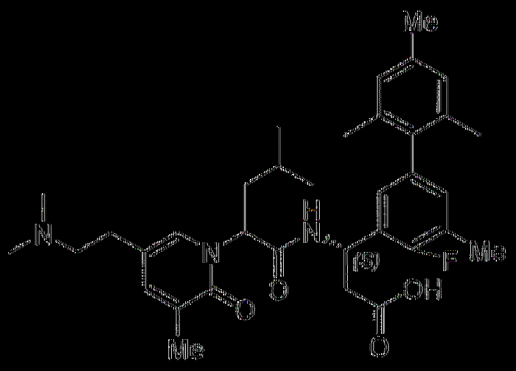
CZ-P1 ESI 640.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.00 (m, 5H), 2.88 - 2.56 (m, 4H), 2.41 - 2.13 (m, 9H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.53 - 1.26 (m, 1H), 1.05 - 0.80 (m, 6H)。

|(1272)| CZ-P2 ESI 640.2 $(M+H)^+$。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ

7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 5.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.38 (m, 5H), 3.28 (s, 1H), 2.97 - 2.76 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.41 - 2.19 (m, 6H), 2.07 - 1.88 (m, 7H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.51 - 1.20 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

|(1273)|

4-54. (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DA-P1及DA-P2)



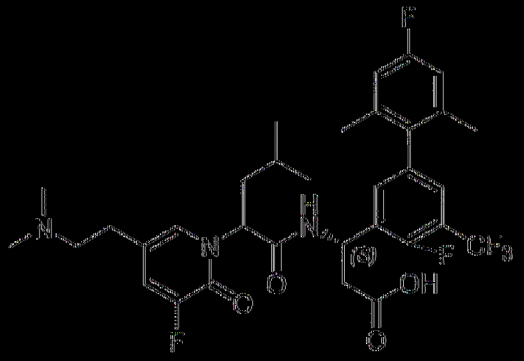
DA-P1 ESI 592.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35(S, 1H), 7.32(S, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.23 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 6H), 1.97 - 1.74 (m, 11H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 0.88 - 0.76 (m, 6H)。

|(1274)| DA-P2 ESI 592.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.20-3.14 (m,

1H), 2.85 - 2.61 (m, 8H), 2.49 2.44 (m, 1H), 2.33 2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.97 - 1.67 (m, 11H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 0.82 0.77 (m, 6H)。

|(12'5)|

4 55. (3S) 3 (4,4' 二氟 2',6' 二甲基 5 (三氟甲基) [1,1' 聯苯] 3 基) 3 (2 (5 (2 (二甲胺基)乙基) 3 氟 2 側氧基吡啶 1(2H) 基) 4 甲基戊醯胺基) 內酸(非對映異構體化合物DB P1及DB P2)



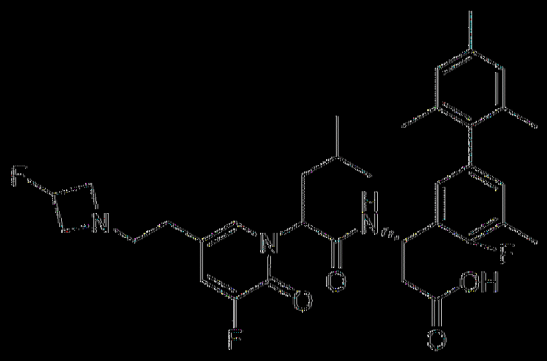
DB P1 ESI 654.3 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.73 - 5.55 (m, 1H), 5.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.11 - 0.79 (m, 6H)。

|(12'6)| DB P2 ESI 654.3 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.76 - 5.43 (m, 2H), 3.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 2.74 - 2.54 (m, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 6H), 1.93 - 1.72 (m, 1H), 1.52 - 1.27 (m, 1H), 0.92 (t, J = 6.5 Hz, 6H)。

|(12'7)|

4 56. (3S) 3 (4 氟 2',4',5,6' 四甲基聯苯 3 基) 3 (2 (3 氟 5 (2 (3 氟苯

雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DC-P1及DC-P2)

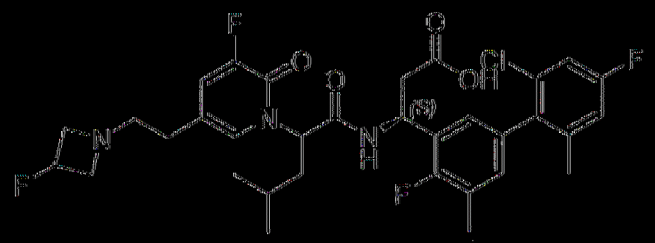


DC-P1 ESI 626.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 5.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.78 - 2.56 (m, 4H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.00 - 1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 0.98 - 0.86 (m, 6H)。

|(1278)| DC-P2 ESI 626.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 4H), 5.76 - 5.62 (m, 2H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 6H), 2.01 - 1.91 (m, 7H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.43 -1.36(m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 6H)。

|(1279)|

4-57. (3*S*)-3-(2'-氯-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DD-P1及DD-P2)



DD-P1 ESI 650.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 5.72 - 5.67 (m, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 5.32 - 5.09 (m, 1H), 4.15 - 3.65 (m, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 5H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

|(1280)| DD-P2 ESI 650.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.80 - 2.47 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 6H)。

|(1281)|

4-58. (3*S*)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2',4,4'-三氟-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DE-P1及DE-P2)

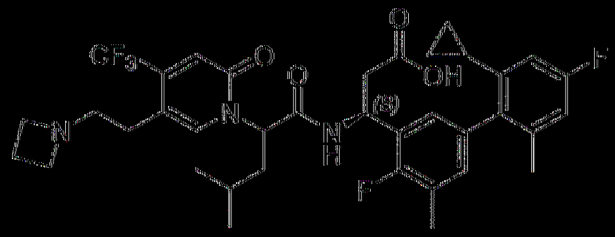
DE-P1 ESI 634.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m,

2H), 6.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 5.30 - 5.08 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1282)| DE-P2 ESI 634.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 5.39 - 5.24 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.10 - 3.88 (m, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.93 - 0.91(m, 6H)。

|(1283)|

4-59. (3S)-3-(2-(5-(2-(氨雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-環丙基-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DF-P1及DF-P2)



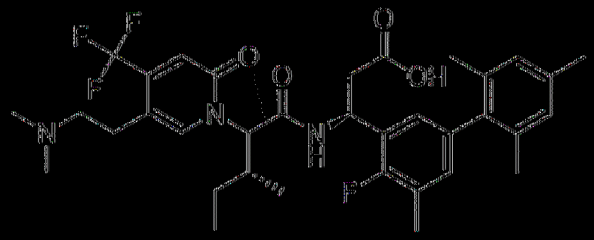
DF-P1 ESI 688.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 19.9, 7.2 Hz, 2H), 6.86 - 6.64 (m, 2H), 6.55 - 6.23 (m, 1H), 5.75 - 5.49 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 3.33 (m, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 2H), 3.13 (m, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.58 (m, 2H), 2.51 - 2.21 (m, 5H), 2.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.40 (s, 2H), 1.07 - 0.85 (m,

6H), 0.75 (m, *J* = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 0.66 - 0.43 (m, 3H)。

|(1284)| DF-P2 ESI 688.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.94 (m, *J* = 46.9, 28.6, 8.1 Hz, 4H), 6.50 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.78 (m, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (m, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.13 (m, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 3H), 2.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.05 - 1.79 (m, 4H), 1.65 (m, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.74 (m, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 2H), 0.60 (m, *J* = 6.4, 5.0 Hz, 2H)。

|(1285)|

4-60. (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DG-P1及DG-P2)

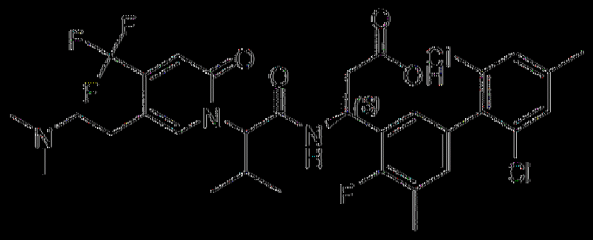


MRT-DG-P1 ESI 646.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.83 (m, 5H), 2.82 - 2.62 (m, 6H), 2.40 - 2.18 (m, 8H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 0.96 (m, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

|(1286)| DG-P2 ESI 646.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.92 (s, 1H), 6.91 - 6.72 (m, 5H), 5.69 - 5.52 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.14 - 2.79 (m, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.55 - 2.36 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 1.32 - 0.99 (m, 3H), 0.93 - 0.61 (m, 7H)。

[0287] 4-61. (3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DH-P1及DH-P2)

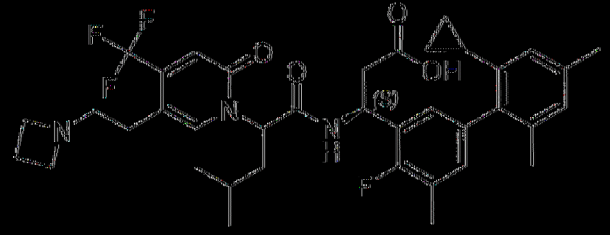


DH-P1 ESI 672.1 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 2.78 - 2.61 (m, 8H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

[0288] DH-P2 ESI 672.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

|(1289)|

4-62。 (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-環丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DI-P1及DI-P2)



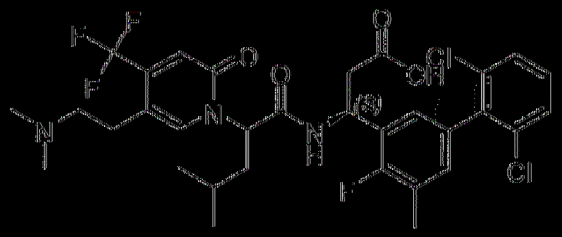
DI-P1 ESI 684.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.97 - 6.78 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H), 2.03 - 1.97 (m, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.48 - 1.31 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 6H), 0.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.59 - 0.44 (m, 3H)。

|(1290)| DI-P2 ESI 684.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.78 - 5.75 (m, 1H), 5.64 - 5.59 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.70 - 0.66 (m, 2H), 0.58 - 0.55 (m, 2H)。

|(1291)|

4-63. (3*S*)-3-(2',6'-二氟-4-氟-5-甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對

映異構體化合物DJ-P1及DJ-P2)

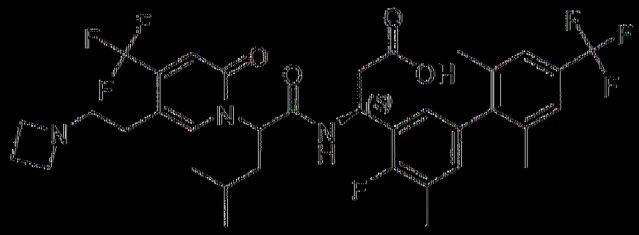


DJ-P1 ESI 672.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.72 - 5.68 (m, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 8H), 2.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

|(1292)| DJ-P2 ESI 672.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.91 - 5.88 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 0.86 - 0.84 (m, 6H)。

|(1293)|

4-64. (3S)-3-(2-(5-(2-(氨雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DK-P1及DK-P2)

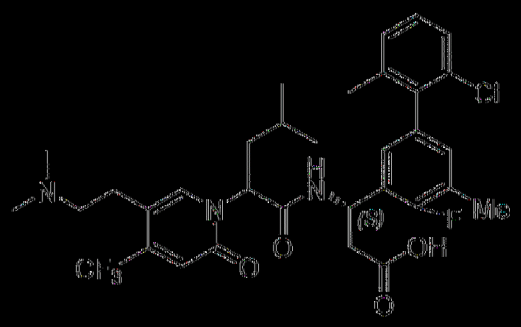


DK-P1 ESI 712.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H),)、0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

|(1294)| DK-P2 ESI 712.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 3H), 2.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。

|(1295)|

4-65。 (3S)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DL-P1及DL-P2)



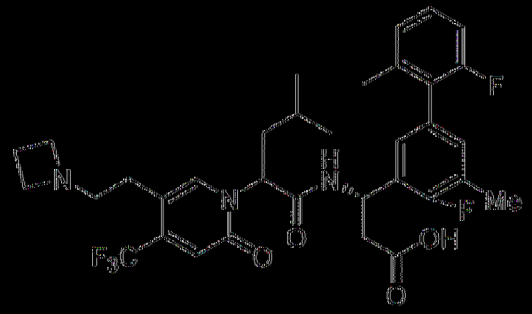
DL-P1 ESI 652.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.09 (m, 3H), 6.93 (m, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 2H), 6.75

(d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.68 (m, *J* = 30.2, 23.4 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 50.0 Hz, 4H), 2.73 (d, *J* = 14.3 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.13 – 1.83 (m, 5H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.96 (m, *J* = 12.9, 6.6, 2.5 Hz, 6H)。

|(1296)| DL-P2 ESI 652.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.34 – 7.09 (m, 3H), 7.11 – 6.51 (m, 3H), 5.69 (m, *J* = 21.6, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.88 – 2.53 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 0.89 (m, *J* = 6.4, 4.6 Hz, 6H)。

|(1297)|

4-66. (3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2',4'-二氟-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DM-P1及DM-P2)



DM-P1 ESI 648.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 7.06 – 6.92 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.71 – 5.60 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 6H)。

|(1298)| DM-P2 ESI 648.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD)

δ 7.75 (s, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.81 – 5.75 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 3H), 2.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 6H)。

|(1299)|

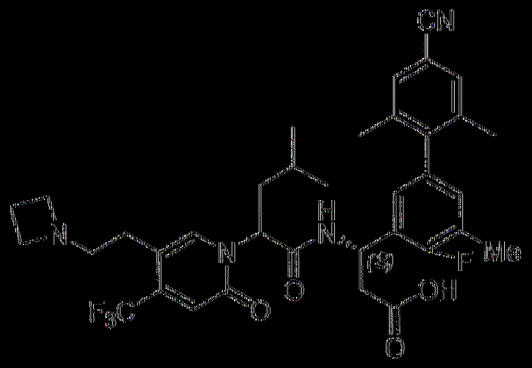
4-67。 (3*S*)-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DN-P1及DN-P2)

DN-P1 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.01 – 6.79 (m, 4H), 5.78 – 5.58 (m, 2H), 3.29 – 3.07 (m, 2H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.70 – 2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 – 1.83 (m, 7H), 1.81 – 1.60 (m, 1H), 1.52 – 1.30 (m, 1H), 1.02 – 0.81 (m, 6H)。

|(1300)| DN-P2 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 6.99 – 6.68 (m, 4H), 5.82 – 5.50 (m, 2H), 3.19 – 2.89 (m, 4H), 2.83 – 2.54 (m, 8H), 2.38 – 2.22 (m, 6H), 2.13 – 1.80 (m, 5H), 1.72 (d, *J* = 14.7 Hz, 3H), 1.51 – 1.36 (m, 1H), 1.06 – 0.84 (m, 6H)。

|(1301)|

4-68. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DO-P1及DO-P2)

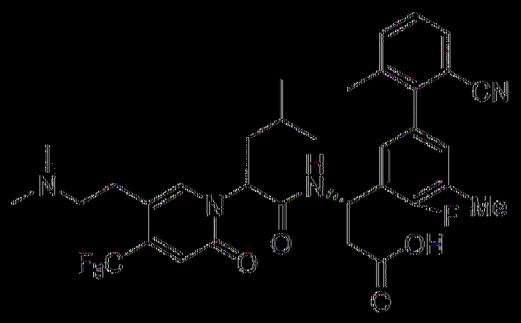


DO-P1 ESI 669.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.58 - 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 - 1.88 (m, 8H), 1.54 - 1.27 (m, 1H), 1.10 - 0.80 (m, 6H)。

|(1302)| DO-P2 ESI 669.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.06 - 6.84 (m, 3H), 5.90 - 5.71 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.09 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 1.89 (m, 7H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 6H)。

|(1303)|

4-69. (3S)-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(三甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DP-P1及DP-P2)



DP-P1 ESI 643.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 26.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 6H)。

|(1304)| DP-P1 ESI 643.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.77 - 5.59 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 0.99 - 0.91 (m, 6H)。

|(1305)|

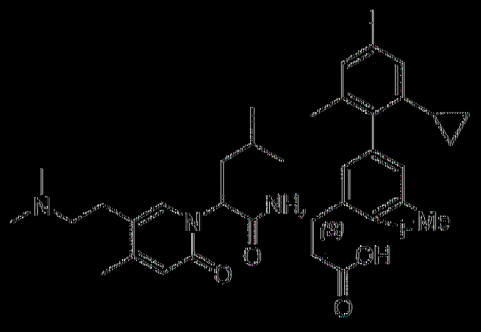
4-70。(3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DQ-P1及DQ-P2)

DQ-P1 ESI 660.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 5H), 5.70 - 5.62 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.88 - 2.85 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 5H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

|(1306)| DQ-P2 ESI 660.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 5H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.66 - 2.62(m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 3H), 2.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

|(1307)|

4-71. (3*S*)-3-(2'-環丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DR-P1及DR-P2)



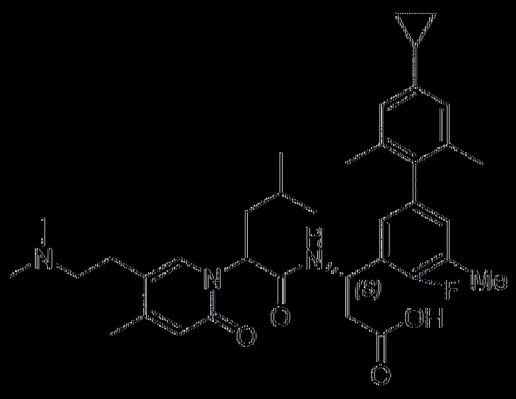
DR-P1 ESI 618.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, *J* = 1.8 Hz,1)、6.91 - 6.84 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.06

(m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 13.3 Hz, 9H), 2.04 – 1.87 (m, 5H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 6H), 0.72 – 0.67 (m, 1H), 0.63 – 0.55 (m, 1H), 0.53 – 0.48 (m, 2H)。

|(1308)| DR-P2: ESI 618.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.65 – 5.56 (m, 2H), 3.34 – 3.26 (m, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.246 (m, 9H), 1.99 – 1.92 (m, 4H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 1H), 0.92 – 0.85 (m, 6H), 0.68 – 0.63 (m, 2H), 0.58 – 0.51 (m, 2H)。

|(1309)|

4-72。 (3S)-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DS-P1及DS-P2)



DS-P1: ESI 618.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 6.84 – 6.65 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.78 – 2.74 (m, 3H), 2.60 (d, *J* = 25.4 Hz, 6H), 2.58 – 2.40 (m, 2H), 2.17 (s, 6H),

2.13(s, 3H), 1.95 – 1.73 (m, 5H), 1.34–1.28 (m, 2H), 0.86 – 0.73 (m, 6H), 0.62 – 0.32 (m, 4H)。

|(1310)| DS-P2: ESI 618.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43(s, 1H), 7.40(s, 1H), 6.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.52–5.44 (m, 2H), 3.09–3.06 (m, 1H), 2.88 – 2.67 (m, 8H), 2.51–2.45 (m, 1H), 2.37–2.29 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 9H), 1.85–1.81 (m, 4H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.39 – 1.16 (m, 2H), 0.78–0.76 (m, 6H), 0.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.45 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H)。

|(1311)|

4-(3*S*)-3-(2'-氯-4,4''-二氟-5,6''-二甲基-[1,1':聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DT-P1及DT-P2)

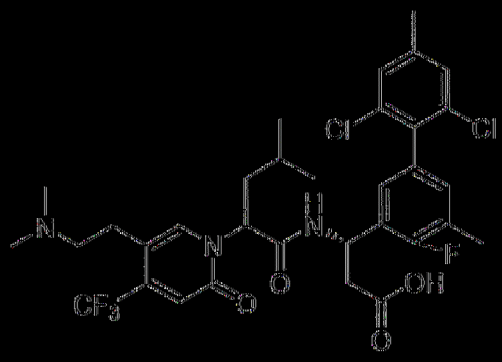
DT-P1: ESI 670.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.14 – 6.92 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 3.10 – 2.87 (m, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.09 – 1.91 (m, 5H), 1.47 – 1.41 (m, 1H), 1.00 – 0.92 (m, 6H)。

|(1312)| DT-P2: ESI 670.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.84 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.74 - 5.59(m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 2.67 - 2.49 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 6H)。

|(1313)|

4-74. (3*S*)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DU-P1及DU-P2)



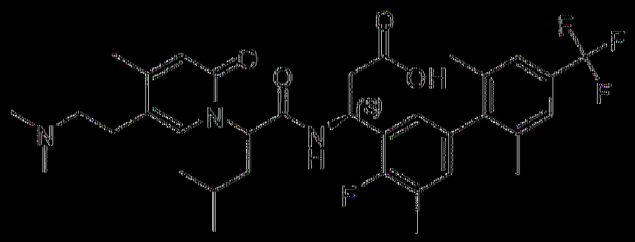
DU-P1 ESI 686.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 6H)。

|(1314)| DU-P2 ESI 686.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.5 Hz,

3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H)。

|(1315)|

4-75. (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DV-P1及DV-P2)

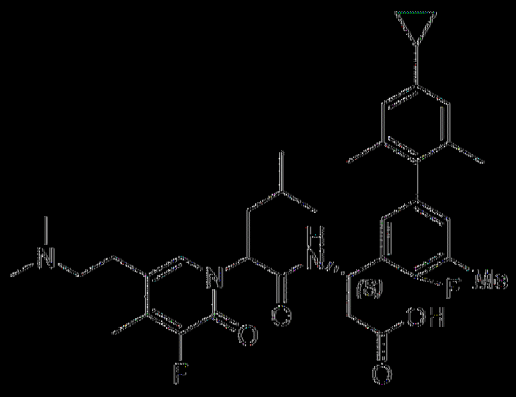


DV-P1 ESI 646.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 5H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

|(1316)| DV-P2 ESI 646.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.63 - 5.60 (m, 1H), 5.58 - 5.56 (m, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(1317)|

4.76. (3S)-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DW-P1及DW-P2)



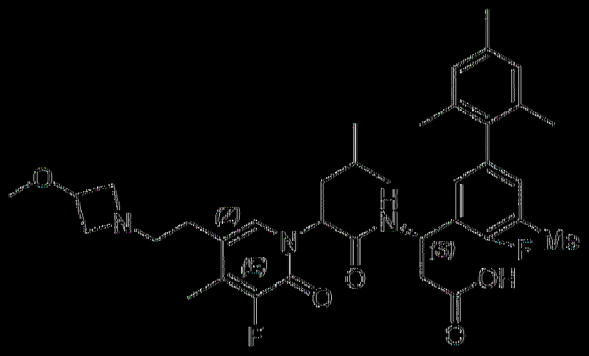
DW-P1 ESI 636.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 6.94 - 6.78 (m, 3H), 6.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.74 - 5.57 (m, 1H), 5.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.25-3.10(m, 2H), 2.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 9H), 1.99-1.88 (m, 5H), 1.46-1.39 (m, 2H), 0.97 - 0.86 (m, 6H), 0.72 - 0.43 (m, 4H)。

|(1318)| DW-P2 ESI 636.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.72 - 5.52 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67 - 2.38 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 9H), 2.00-1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.51 - 1.26 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.70 - 0.48 (m, 4H)。

|(1319)|

4.77. (3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基

戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物DX-P1及DX-P2)

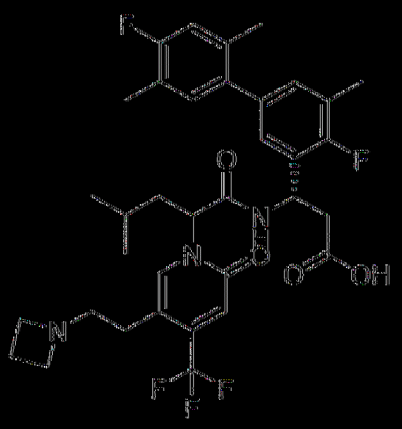


DX-P1 ESI 652.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.26 (s, 1H), 6.84 - 6.68 (m, 4H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 5.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.14-3.93 (m, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.25-3.16(m, 5H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.18(s, 6H),2.12 (d, *J* = 4.0 Hz , 3H), 1.88 - 1.74 (m, 8H), 1.29-1.25 (m, 1H), 0.83-0.78 (m, 6H)。

|(1320)| DX-P2 ESI 652.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.20 (s, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 5.61 - 5.43 (m, 2H), 4.36 - 4.08 (m, 3H), 3.84 - 3.61 (m, 2H), 3.32-3.22(m, 5H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 6H), 2.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 8H), 1.68 - 1.51 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.79-0.74 (m, 6H)。

|(1321)|

4-78. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,5'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物DY-P1及DY-P2)

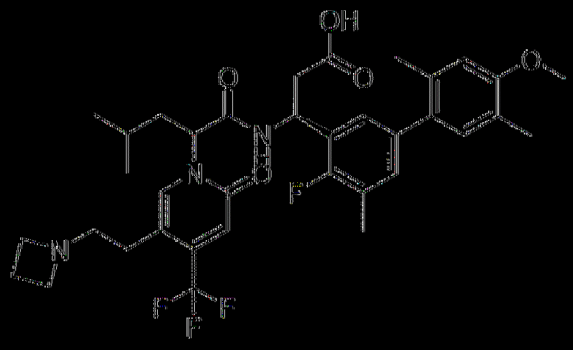


DY-P1 ESI 662.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42-2.39(m, 2H), 2.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02-2.19(m, 2H), 1.48-1.39 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 6H)。

|(1322)| DY-P2 ESI 662.2 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.82-2.80(m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

|(1323)|

4-79. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,5'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物MRT-1423-P1及MRT-1423-P2)

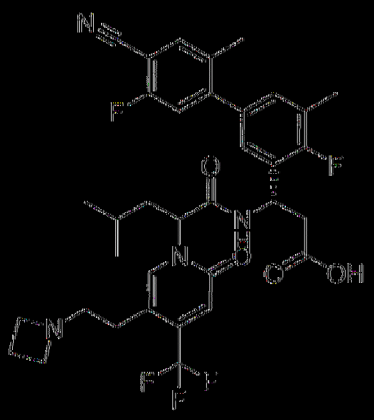


DZ-P1 ESI 674.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

|(1324)| DZ-P2 ESI 674.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.50 - 3.36 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.20 (d, *J* = 19.2 Hz, 6H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

|(1325)|

4-80. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氧基-4,5'-二氟-2',5-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物EA-P1及EA-P2)

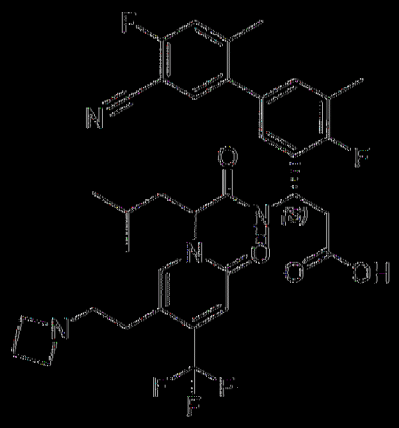


EA-P1 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.78 - 5.50 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.92 - 2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15 - 1.86 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1326)| EA-P2 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.80 - 5.55 (m, 2H), 4.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.04 - 2.77 (m, 2H), 2.72 - 2.43 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 1H), 1.53 - 1.29 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 6H)。

|(1327)|

4-81. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氨雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5'-氰基-4,4'-二氟-2',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物EB-P1及EB-P2)

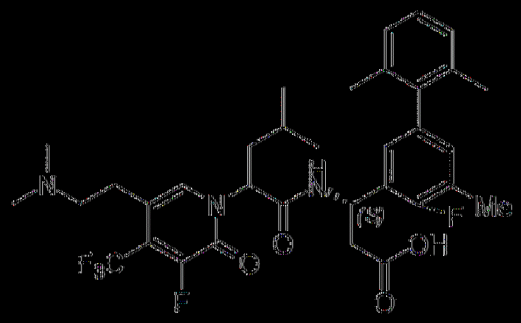


EB-P1 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 2H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 1H), 0.97 (t, J = 6.1 Hz, 6H)。

|(1328)| EB-P2 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 5.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.92 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(1329)|

4-82。(3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物EC-P1及EC-P2)



EC-P1 ESI 650.2 (M+H)$^+$。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.61 - 5.54 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H)。

|(1330)| EC-P2 ESI 650.2 (M+H)$^+$。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52 -2.48(m, 1H), 2.35-2.32 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 7H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(1331)|

4-83. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物ED-P1及ED-P2)

ED-P1 ESI 664.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 4H), 5.72 - 5.66 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 4H), 2.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 8H), 2.29 (s, 6H), 2.08 - 1.91 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 0.95-0.90 (m, 6H)。

|(1332)| ED-P2 ESI 664.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 4H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (qd, J = 13.0, 6.1 Hz, 2H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.49-2.45(m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 6H), 2.04 - 1.90 (m, 7H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 6H)。

|(1333)|

4-84. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EE-P1及EE-P2)

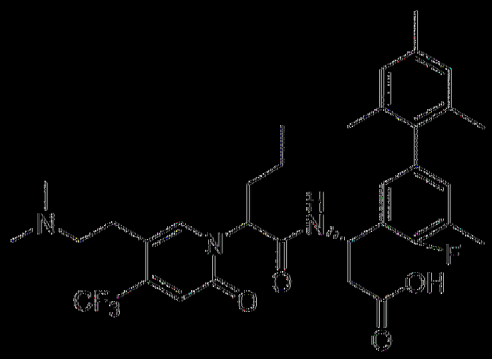
EE-P1 ESI 692.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.96 - 6.68 (m, 5H), 5.75 - 5.48 (m, 2H), 4.26 - 4.01 (m, 3H), 3.74 - 3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.63 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.54 - 1.36 (m, 1H), 1.07 - 0.87 (m, 6H)。

|(1334)| EE-P2 ESI 692.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.74 (s, 1H), 7.04 – 6.78 (m, 5H), 5.80 – 5.70 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.49 – 4.21 (m, 3H), 4.01 – 3.74 (m, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 5H), 3.03 – 2.77 (m, 2H), 2.68 – 2.44 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.12 – 1.90 (m, 7H), 1.74 – 1.57 (m, 1H), 1.53 – 1.32 (m, 1H), 0.99 – 0.83 (m, 6H)。

|(1335)|

4-85. (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構物化合物EE-P1及EE-P2)



EE-P1 ESI 632.2(M+H)$^+$。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 6.92 – 6.79 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.66 – 5.45 (m, 2H), 3.11 – 2.85 (m, 5H), 2.78 – 2.68 (m, 7H), 2.32 – 2.22 (m, 6H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.41 – 1.24 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

|(1336)| EE-P2 ESI 632.2 (M+H)$^+$。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 5H), 5.79 – 5.64 (m, 1H), 5.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.58 – 2.44 (m, 1H), 2.31 (d, J = 9.7 Hz, 6H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.91 – 1.73 (m, 1H), 1.39 – 1.02 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

|(1337)|

4-86. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物EF-P1及EF-P2)

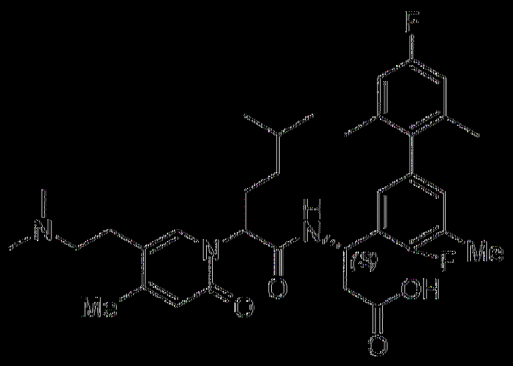
EF-P1 ESI 606.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.37 (s, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 6H)。

|(1338)| EF-P2 ESI 606.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.98 - 6.78 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.66 - 5.63 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

|(1339)|

4-87. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)

乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EG-P1及EG-P2)

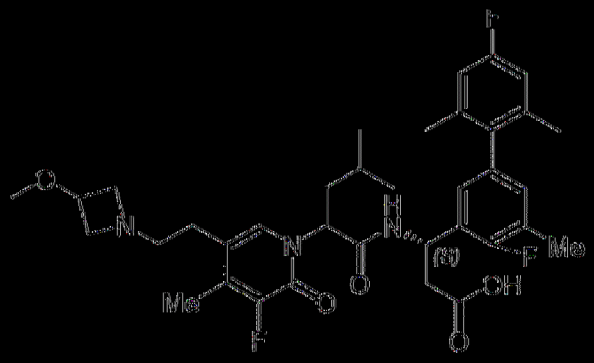


EG-P1 ESI 610.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.58 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 9.1 Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 14.1 Hz, 6H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 6H)。

|(1340)| EG-P2 ESI 610.3 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.66 - 5.62(m, 1H), 5.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(1341)|

4-88. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EH-P1及EH-P2)

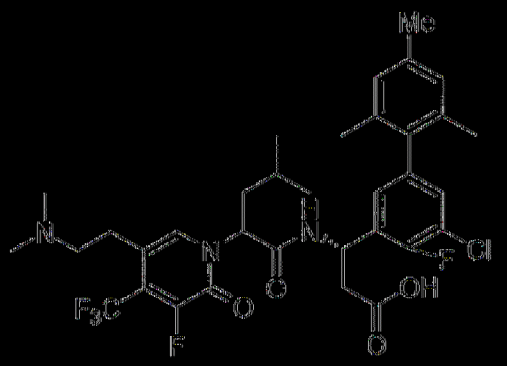


EII-P1 ESI 656.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40 (s, 1H), 6.95 - 6.72 (m, 4H), 5.71 - 5.47 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.63 (m, 4H), 2.37 - 2.16 (m, 6H), 2.06 - 1.82 (m, 8H), 1.49 - 1.28 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 6H)。

|(1342)| EII-P2 ESI 656.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (s, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 5.72 - 5.58 (m, 2H), 4.39 - 4.14 (m, 3H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 5H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 7H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.344 - 1.32 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1343)|

4-89. (3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EI-P1及EI-P2)



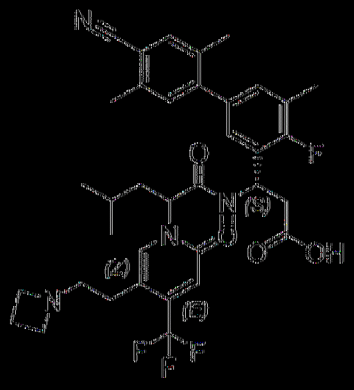
EI-P1 ESI 684.2 $(M+H)^+$。1H NMR (500 MHz, McOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.13 - 2.89 (m, 4H), 2.70 (s, 6H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 7H), 1.74 -1.70(m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。

|(1344)| EI-P2 ESI 684.2 $(M+H)^+$。

|(1345)| 1H NMR (500 MHz, McOD) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 5.68 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 0.96 -0.92(m, 6H)。

|(1346)|

4-90. (3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氯基-4-氟-2',5,5'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物EJ-P1及EJ-P2)

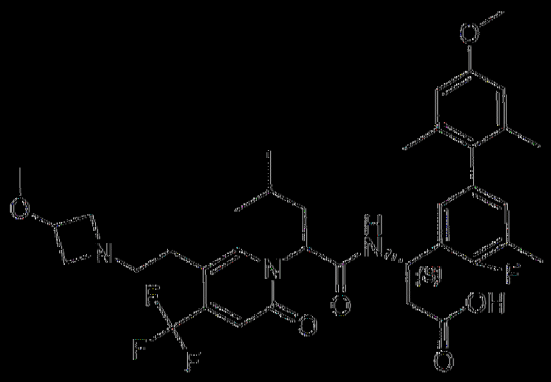


EJ-P1 ESI 669.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.57 - 5.40 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 23.0-2.33(m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 6H)。

|(1347)| EJ-P2 ESI 669.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 6H), 2.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H), 0.84-0.78 (m, 6H)。

|(1348)|

4-91. (3*S*)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EK-P1及EK-P2)

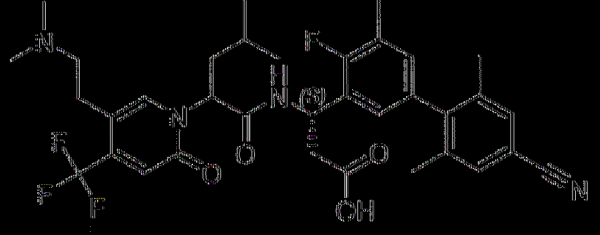


EK-P1 ESI 704.4 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 - 5.56 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1349)| EK-P2 ESI 704.4 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 5.76 - 5.72(m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 3H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 5H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 7H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 6H)。

|(1350)|

4-92。 (3*S*)-3-(4'-氟基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EL-P1及EL-P2)

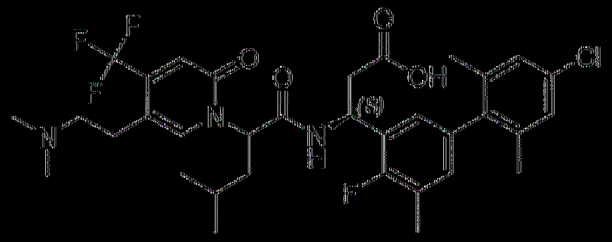


EL-P1 ESI 657.4 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.72 - 5.47 (m, 2H), 3.08 - 2.85 (m, 4H), 2.79 - 2.57 (m, 8H), 2.30 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.06 - 0.86 (m, 6H)。

|(1351)| EL-P2 ESI 657.4 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.02 - 6.74 (m, 3H), 5.75 - 5.53 (m, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.70 - 2.48 (m, 2H), 2.34 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.14 - 1.86 (m, 7H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.46 - 1.31 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 6H)。

|(1352)|

4-93. (3*S*)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EM-P1及EM-P2)



EM-P1 ESI 666.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.08 (d, J = 24.1 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.58 - 1.30 (m, 1H), 1.04 - 0.86 (m, 6H)。

|(1353)| EM-P2 ESI 666.3 (M+H)$^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD)

δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 3H), 5.81 – 5.68 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.30 – 3.16 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.72 – 2.45 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.98 (d, 7H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.51 – 1.33 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1354)|

4-94。((3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-氮吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構物化合物EN-P1及EN-P2)

EN-P1 ESI 622.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 3H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.73 – 5.50 (m, 2H), 5.34 – 5.15 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 3.22 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 4H), 2.36 – 2.09 (m, 8H), 2.01 – 1.91 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.50 – 1.37 (m, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 6H)。

|(1355)| EN-P2 ESI 622.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.65 – 5.57 (m, 2H), 5.41 – 5.24 (m, 1H), 3.62 – 3.35 (m, 3H), 3.31 – 3.09 (m, 3H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 2.68 – 2.49 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 8H), 2.10 – 1.89 (m, 7H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.49 – 1.31 (m, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 6H)。

|(1356)|

4-95. (3*S*)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EO-P1及EO-P2)

EO-P1 ESI 608.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.74 - 5.46 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 57.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.79 - 2.60 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.29 (d, *J* = 14.1 Hz, 6H), 1.96 (d, *J* = 12.7 Hz, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.03 - 0.79 (m, 6H)。

|(1357)| EO-P2 ESI 608.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 - 7.40 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 6.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.70 - 5.57 (m, 2H), 5.32 (d, *J* = 57.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 2H), 4.14 - 3.87 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.44 (m, 4H), 2.35 - 2.17 (m, 6H), 2.04 - 1.86 (m, 7H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

|(1358)|

4-96. (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

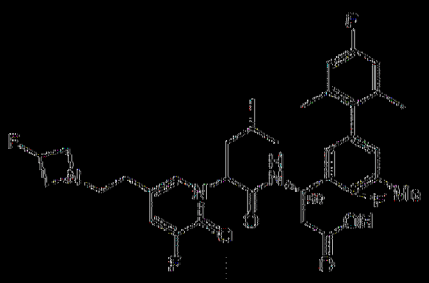
(非對映異構體化合物EP-P1及EP-P2)

EP-P1 ESI 612.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.54 - 5.43 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 57.2 Hz, 1H), 4.09-3.88 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.80 - 2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 6H)。

|(1359)| EP-P2 ESI 612.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.41 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 2H), 5.20 (d, *J* = 57.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.14 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.67 - 2.48 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 7H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1360)|

4-97. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EQ-P1及EQ-P2)

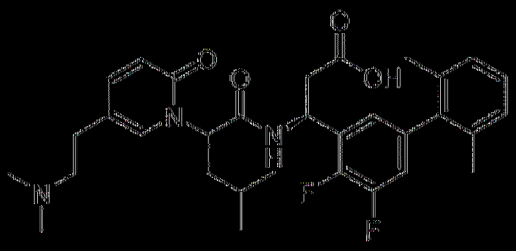


EQ-P1 ESI 630.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.30 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 3H), 5.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 - 5.37 (m, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 6H)。

|(1361)| EQ-P2 ESI 630.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.56 - 5.49 (m, 2H), 5.28 - 5.11 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.64 - 2.35 (m, 4H), 2.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 7H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.83 - 0.78 (m, 6H)。

|(1362)|

4-98. (3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物ER-P1及ER-P2)



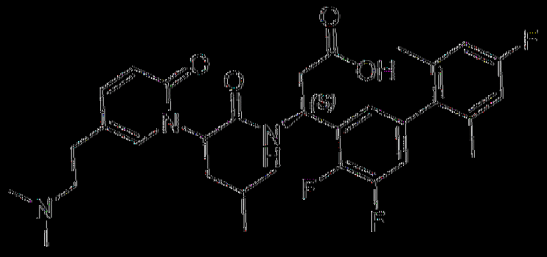
ER-P1 ESI 568.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.64 (d, *J*

= 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.61 - 5.56 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (s, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 6H)。

|(1363)| ER-P2 ESI 568.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.52 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 7H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 7H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 6H)。

|(1364)|

4-99. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物ES-P1及ES-P2)



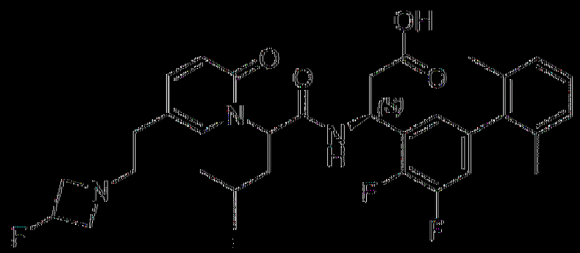
ES-P1 ESI 586.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.42 (t, *J*

= 5.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 8H), 1.44 (s, 1H), 0.98 - 0.87 (m, 6H)。

|(1365)| ES-P2 ESI 586.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.64 - 5.54 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 7H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 7H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 0.96 - 0.86 (m, 6H)。

|(1366)|

4-100. (3*S*)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物ET-P1及ET-P2)

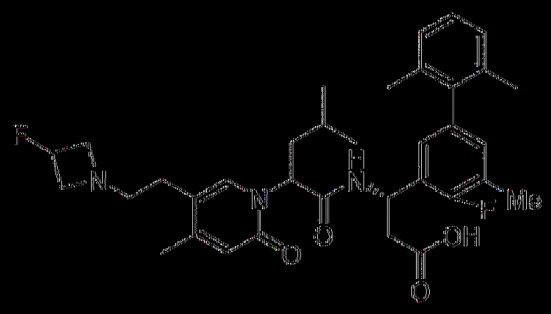


ET-P1 ESI 598.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.17 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.78 - 2.58 (m, 4H), 2.03 - 1.89 (m, 8H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 6H)。

|(1367)| EU-P2 ESI 598.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.68 – 5.60 (m, 2H), 5.41 – 5.22 (m, 1H), 4.47 – 4.27 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.79 – 2.62 (m, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

|(1368)|

4-101. (3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物EU-P1及EU-P2)



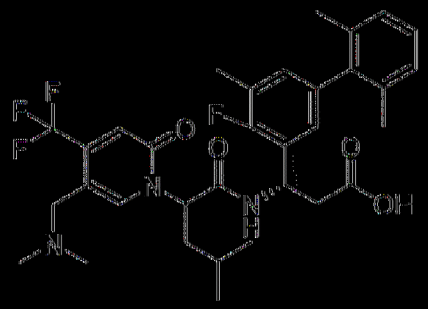
EU-P1 ESI 608.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 0.47HCOOH), 7.54 (s, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.68 – 5.48 (m, 2H), 5.40 – 5.14 (m, 1H), 4.35 – 4.13 (m, 2H), 4.06 – 3.86 (m, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 2.88 – 2.65 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 0.98 – 0.91 (m, 6H)。

|(1369)| EU-P2 ESI 608.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 0.23HCOOH), 7.46 (s, 1H), 7.20 – 7.02 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 5.0

Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.75 - 5.54 (m, 2H), 5.34 (d, *J* = 57.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.16 - 3.96 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.63(m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 7H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 0.91 - 0.87 (m, 6H)。

|(13'0)|

4-102。(3*S*)-3-(2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物EV-P1及EV-P2)

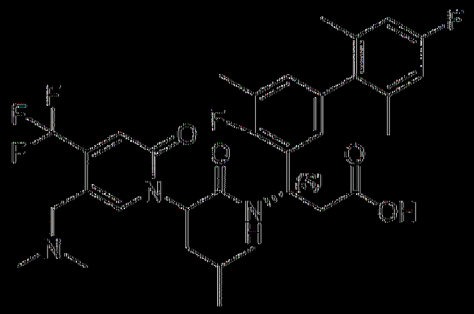


EV-P1 ESI 618.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 1H), 3.83 - 3.59 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 6H)。

|(13'1)| EV-P2 ESI 618.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 3H), 7.00 - 6.84 (m, 3H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.63 - 5.46 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.55 (m, 8H), 2.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 7H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 6H)。

[(13’2)]

4-103. (3*S*)-3-(4,4’-二氟-2’,5,6’-三甲基-[1,1’-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物EW-P1及EW-P2)

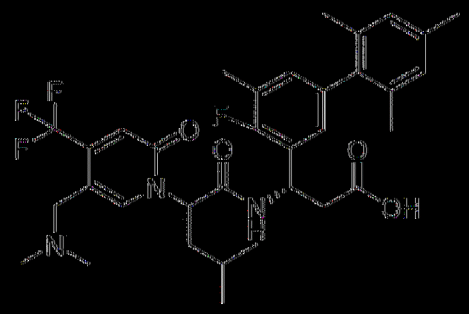


EW-P1 ESI 636.1 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 6.95 - 6.72 (m, 5H), 5.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.62 - 5.56 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 2.86 - 2.65 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

[(13’3)] EW-P2 ESI 636.1 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 5.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.52 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 7H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 0.95 - 0.80 (m, 6H)。

[(13’4)]

4-104. (3*S*)-3-(2-(5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2’,4’,5,6’-四甲基-[1,1’-聯苯]-3-基)內酸(非對映異構體化合物EX-P1及EX-P2)

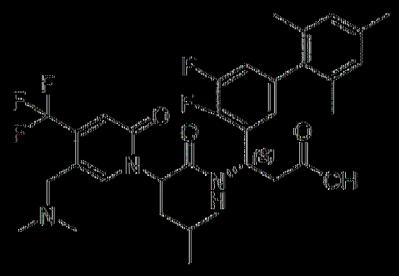


EX-P1 ESI 632.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.63 - 5.50 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 2.88 - 2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.29 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.52 - 1.36 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

|(13'5)| EX-P2 ESI 632.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (s, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 5H), 5.81 - 5.68 (m, 1H), 5.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 8H), 2.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 6H), 1.97 (t, *J* = 9.1 Hz, 7H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(13'6)|

4-105. (3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-((5-((二甲胺基)甲基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物EY-P1及EY-P2)



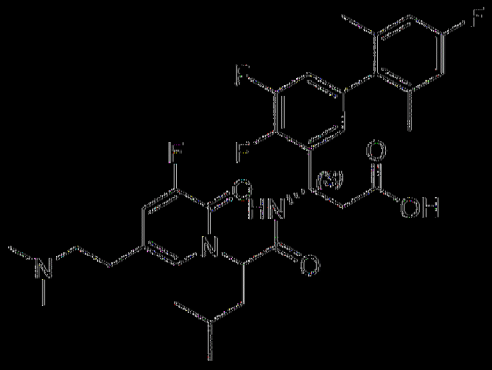
EY-P1 ESI 636.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.82 - 5.68 (m, 1H), 5.61 - 5.55

(m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 6H)。

[(13'77)] EY-P2 ESI 636.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.02 - 6.84 (m, 5H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 7H), 1.74 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 6H)。

[(13'78)]

4-106. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5'-三氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)內酸(非對映異構混合物EZ-P1及EZ-P2)



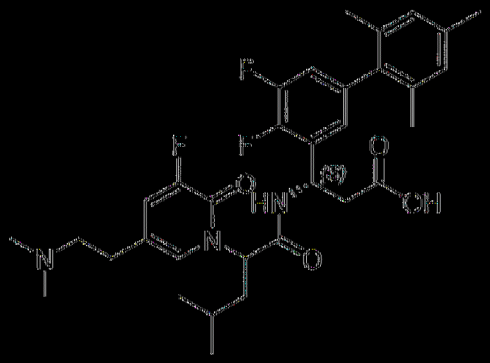
EZ-P1 ESI 604.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 4H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 5.60 - 5.48 (m, 1H), 2.76 - 2.55 (m, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 6H)。

[(13'79)] EZ-P2 ESI 604.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 3H),

5.67 - 5.57 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 7H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 7H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 6H)。

|(1380)|

4-107. (3S)-3-(4,5-二氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸 (非對映異構體化合物FA-P1及FA-P2)



FA-P1 ESI 600.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49-7.44 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 8.2 Hz, 3H), 6.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 7H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 9H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 6H)。

|(1381)| FA-P2 ESI 600.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.37-7.29 (m, 2H), 6.87 - 6.71 (m, 4H), 5.57 - 5.42 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 7H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 7H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.81-0.79 (m, 6H)。

|(1382)|

4-108. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-氟氧雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FB-P1及FB-P2)

FB-P1 ESI 630.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 2H), 5.40 - 5.10 (m, 1H), 4.14 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.55 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86 - 2.53 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.49 - 1.32 (m, 1H), 1.02 - 0.84 (m, 6H)。

|(1383)| FB-P2 ESI 630.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.09 - 6.86 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.72 - 5.55 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 57.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.87 - 2.50 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H)。

|(1384)|

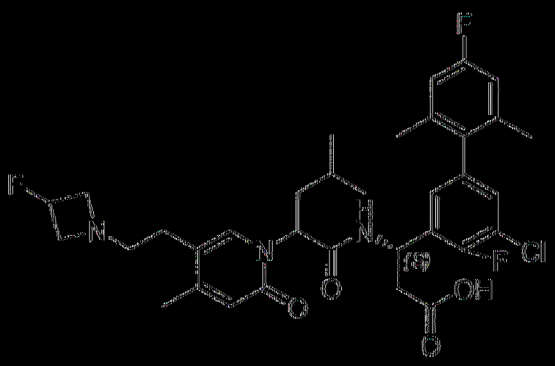
4-109. (3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FC-P1及FC-P2)

FC-P1 ESI 677.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 5.57 - 5.53 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 5H), 1.84 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1385)| FC-P2 ESI 677.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 5.73 - 5.67 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 7H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1386)|

4-110. (3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物FD-P1及FD-P2)

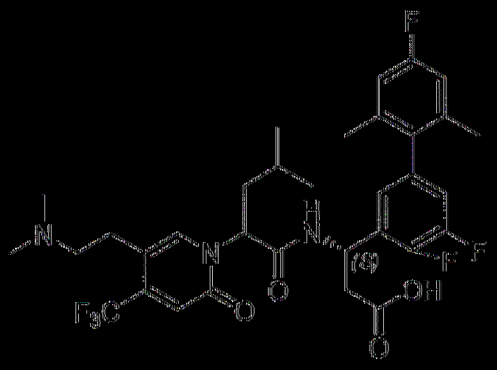


FD-P1 ESI 646.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.64 - 5.49 (m, 2H), 5.32 - 5.18 (m, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.82 - 2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 5H), 1.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 0.96 - 0.92 (m, 6H)。

|(138-7)| FD-P2 ESI 646.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 (s, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.73 - 5.53 (m, 2H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1388)|

4-111. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4',5-三氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FE-P1及FE-P2)

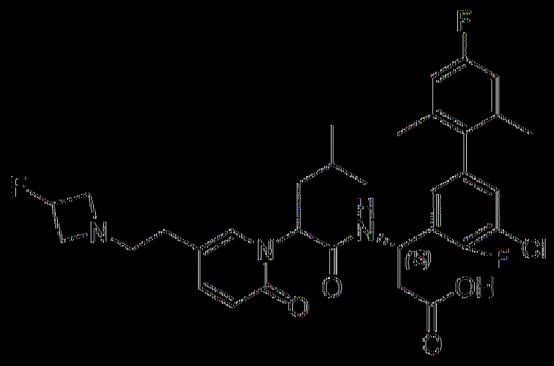


FE-P1 ESI 654.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.89 (s, 1H), 6.98 - 6.78 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.69 - 5.65 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 0.98 - 0.94 (m, 6H)。

|(1389)| FE-P2 ESI 654.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 4H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, , 1H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 6H)。

|(1390)|

4-112. (3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FE-P1及FE-P2)



EF-P1 ESI 632.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.16 (m, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.83 - 2.58 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 6H)。

|(1391)| EF-P2, ESI 632.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.71 - 5.57 (m, 2H), 5.34 (d, *J* = 59.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.70 (d, *J* = 52.7 Hz, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 6H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.49 - 1.31 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

|(1392)|

4-113. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構混合物FG-P1及FG-P2)

FG-P1 ESI 600.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 1H), 5.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 6H)。

|(1393)| FG-P2 ESI 600.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.66 - 5.62 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 7H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 7H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 6H)。

|(1394)|

4-114. (3*S*)-3-(5-氯-4,4'-二氟-2',6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酯(非對映異構混合物FH-P1及FH-P2)

FII-P1 ESI 620.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m , 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.19 - 1.78 (m, 8H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 6H)。

|(1395)| FII-P2 ESI 620.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.67 - 5.63 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H), 1.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 0.97 - 0.74 (m, 6H)。

|(1396)|

4-115. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物FII-P1及FII-P2)

FI-P1 ESI 596.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.70 - 5.56 (m, 1H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 6H), 2.07 - 1.91 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 1H), 1.02 - 0.83 (m, 6H)。

|(1397)| FI-P2 ESI 596.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.99 - 6.78 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 5.71 - 5.53 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 6H), 2.05 - 1.89 (m, 7H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 5.2 Hz, 6H)。

|(1398)|

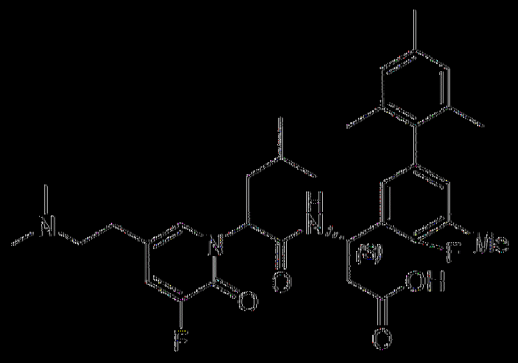
4-116. (3*S*)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物FJ-P1及FJ-P2)

FJ-P1 ESI 612.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61 - 5.41 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 6H), 2.05 - 1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 1.04 - 0.85 (m, 6H)。

|(1399)| FJ-P2 ESI 612.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 2H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.99 - 2.76 (m, 8H), 2.64 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 6H), 2.03 - 1.90 (m, 7H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.47 - 1.28 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

|(1400)|

4-117. (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FK-P1及FK-P2)

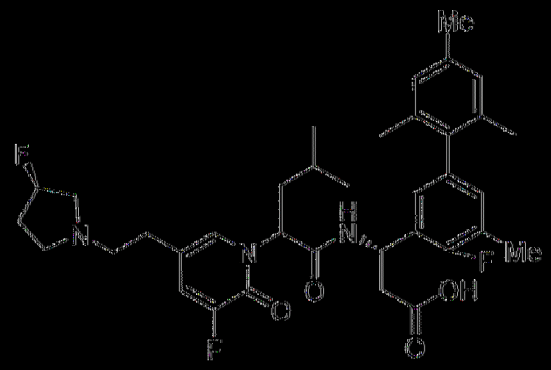


FK-P1 ESI 596.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 - 7.37 (m, 2H), 6.96 - 6.64 (m, 4H), 5.76 - 5.58 (m, 1H), 5.39 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.46 (m, 8H), 2.41 - 2.22 (m, 6H), 2.05 - 1.88 (m, 8H), 1.44 (m, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 0.93 (m, *J* = 17.3, 6.6 Hz, 6H)。

|(1401)| FK-P2 ESI 596.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (m, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (m, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 4H), 5.62 (m, *J* = 14.0, 9.4, 5.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.93 (m, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 7H), 2.59 (m, *J* = 14.9, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (m, *J* = 14.8, 10.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 6H), 2.05 - 1.91 (m, 7H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.46 - 1.22 (m, 1H), 0.91 (m, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 6H)。

|(1402)|

4-118. (3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FL-P1及FL-P2)



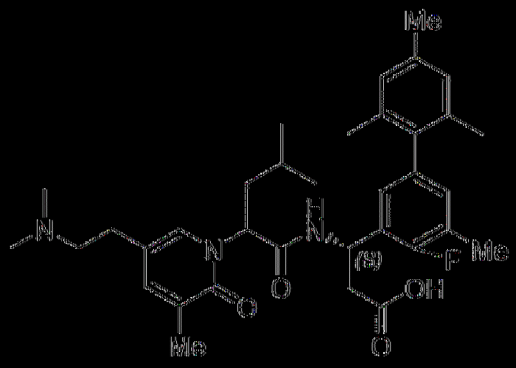
FL-P1 ESI 640.2 $(M+H)^+$。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.00 (m, 5H), 2.88 - 2.56 (m, 4H), 2.41 - 2.13 (m, 9H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.53 - 1.26 (m, 1H), 1.05 - 0.80 (m, 6H)。

|(1403)| FL-P2 ESI 640.2 $(M+H)^+$。1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 5.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.33 (d, J = 54.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.38 (m,

5H), 3.28 (s, 1H), 2.97 – 2.76 (m, 2H), 2.65 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.19 (m, 6H), 2.07 – 1.88 (m, 7H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.51 – 1.20 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

[1404]

4-119. (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FM-P1及FM-P2)

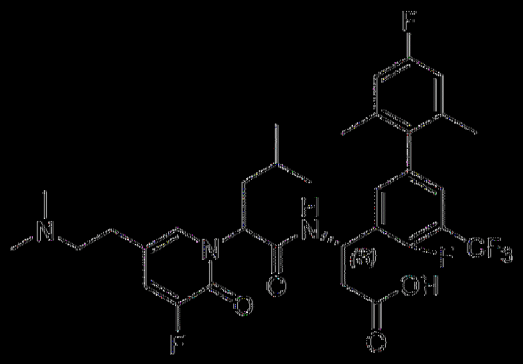


FM-P1 ESI 592.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35(S, 1H), 7.32(S, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.23 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 6H), 1.97 – 1.74 (m, 11H), 1.36 – 1.24 (m, 1H), 0.88 – 0.76 (m, 6H)。

[1405] FM-P2 ESI 592.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.85 – 2.61 (m, 8H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.97 – 1.67 (m, 11H), 1.38 – 1.24 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 6H)。

[1406]

4-120. (3S)-3-(4,4'-二氟-2',6'-二甲基-5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FN-P1及FN-P2)

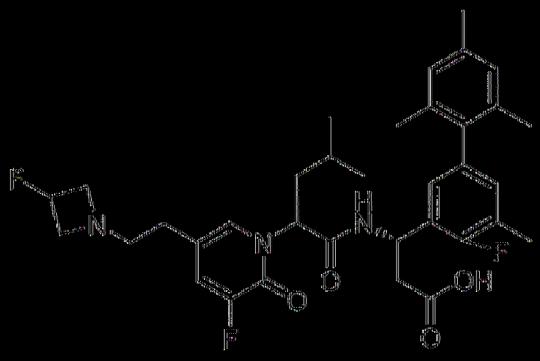


FN-P1 ESI 654.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.73 - 5.55 (m, 1H), 5.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.11 - 0.79 (m, 6H)。

|(140')| FN-P2 ESI 654.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.76 - 5.43 (m, 2H), 3.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 2.74 - 2.54 (m, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 6H), 1.93 - 1.72 (m, 1H), 1.52 - 1.27 (m, 1H), 0.92 (t, J = 6.5 Hz, 6H)。

|(1408)|

4-121. (3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FO-P1及FO-P2)

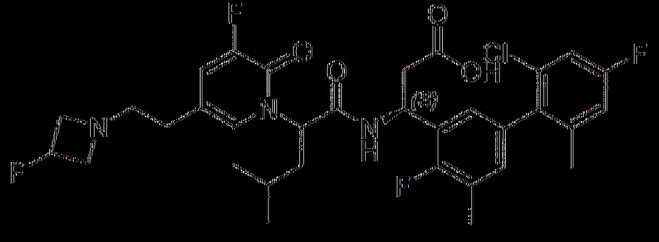


FO-P1 ESI 626.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 5.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.78 - 2.56 (m, 4H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.00 - 1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 0.98 - 0.86 (m, 6H)。

|(1409)| FO-P2 ESI 626.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 4H), 5.76 - 5.62 (m, 2H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 6H), 2.01 - 1.91 (m, 7H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.43 -1.36(m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 6H)。

|(1410)|

4-122。(3*S*)-3-(2'-氯-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物FP-P1及FP-P2)

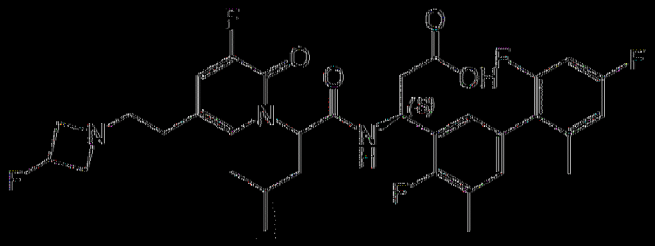


FP-P1 ESI 650.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 5.72 - 5.67 (m, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 5.32 - 5.09 (m, 1H), 4.15 - 3.65 (m, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 5H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

|(1411)| FP-P2 ESI 650.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.80 - 2.47 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 6H)。

|(1412)|

4-123. (3*S*)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2',4,4'-三氟-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構混合物FQ-P1及FQ-P2)



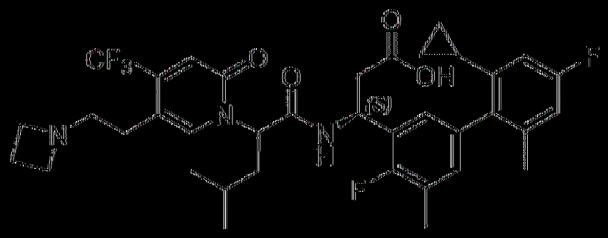
FQ-P1 ESI 634.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.50 (m, 1H), 5.30 - 5.08 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s,

3H), 1.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1413)| FQ-P2 ESI 634.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 5.39 - 5.24 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.10 - 3.88 (m, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.93 - 0.91(m, 6H)。

|(1414)|

4-124. (3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-環丙基-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FR-P1及FR-P2)



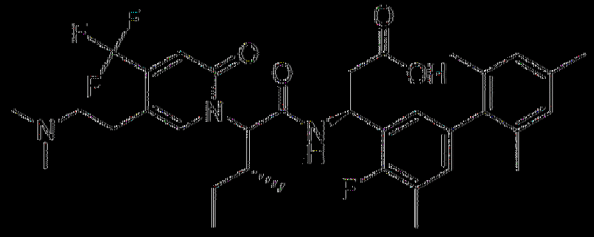
FR-P1 ESI 688.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 19.9, 7.2 Hz, 2H), 6.86 - 6.64 (m, 2H), 6.55 - 6.23 (m, 1H), 5.75 - 5.49 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 3.33 (m, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 2H), 3.13 (m, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.58 (m, 2H), 2.51 - 2.21 (m, 5H), 2.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.40 (s, 2H), 1.07 - 0.85 (m, 6H), 0.75 (m, *J* = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 0.66 - 0.43 (m, 3H)。

|(1415)| FR-P2 ESI 688.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.94 (m, *J* = 46.9, 28.6, 8.1 Hz, 4H), 6.50 (d, *J*

= 10.4 Hz, 1H), 5.78 (m, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (m, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.13 (m, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 3H), 2.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.05 - 1.79 (m, 4H), 1.65 (m, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.74 (m, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 2H), 0.60 (m, *J* = 6.4, 5.0 Hz, 2H)。

|(1416)|

4-125. (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FS-P1及FS-P2)

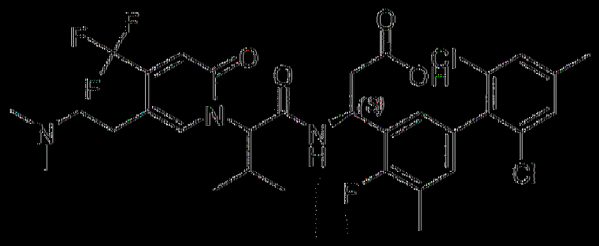


FS-P1 ESI 646.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.83 (m, 5H), 2.82 - 2.62 (m, 6H), 2.40 - 2.18 (m, 8H), 2.03 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 0.96 (m, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

|(1417)| FS-P2 ESI 646.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.91 - 6.72 (m, 5H), 5.69 - 5.52 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.14 - 2.79 (m, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.55 - 2.36 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, H), 1.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 1.32 - 0.99 (m, 3H), 0.93 - 0.61 (m, 7H)。

|(1418)|

4-126. (3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-3-甲基丁醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FT-P1及FT-P2)

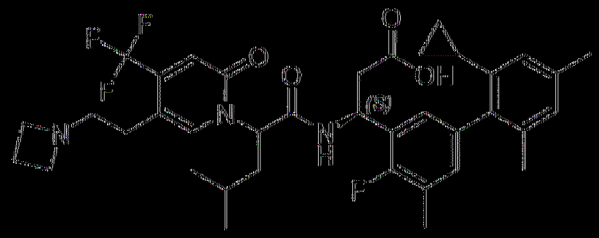


FT-P1 ESI 672.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 2.78 - 2.61 (m, 8H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

|(1419)| FT-P2 ESI 672.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

|(1420)|

4-127. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氨雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-環丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FU-P1及FU-P2)

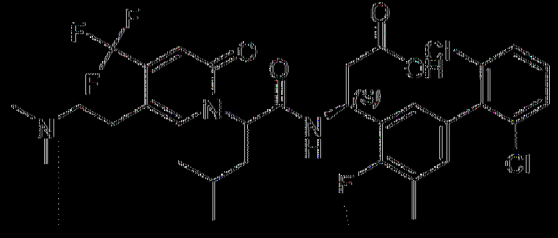


FU-P1 ESI 684.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.97 - 6.78 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H), 2.03 - 1.97 (m, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.48 - 1.31 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 6H), 0.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.59 - 0.44 (m, 3H)。

|(1421)| FU-P2 ESI 684.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.78 - 5.75 (m, 1H), 5.64 - 5.59 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.70 - 0.66 (m, 2H), 0.58 - 0.55 (m, 2H)。

|(1422)|

4-128. (3S)-3-(2',6'-二氯-4-氟-5-甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FV-P1及FV-P2)

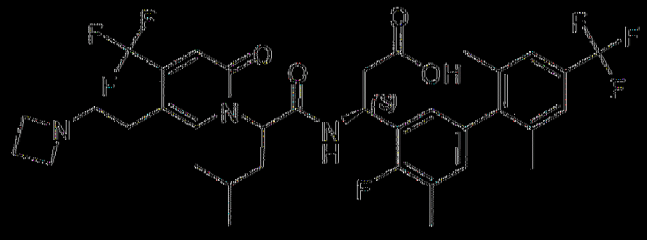


FW-P1 ESI 672.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.72 - 5.68 (m, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 8H), 2.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

|(1423)| FW-P2 ESI 672.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.91 - 5.88 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 0.86 - 0.84 (m, 6H)。

|(1424)|

4-129. (3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FW-P1及FW-P2)



FW-P1 ESI 712.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 1.2

Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.47 - 1.40 (m, 1H),) 、0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

|(1425)| FW-P2 ESI 712.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 3H), 2.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)。

|(1426)|

4-130. (3S)-3-(2'-氯-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FX-P1及FX-P2)

FX-P1 ESI 652.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.09 (m, 3H), 6.93 (m, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.68 (m, *J* = 30.2, 23.4 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 50.0 Hz, 4H), 2.73 (d, *J* = 14.3 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.13 - 1.83 (m, 5H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.96 (m, *J* = 12.9, 6.6, 2.5 Hz, 6H)。

|(1427)| FX-P2 ESI 652.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

7.88 (s, 1H), 7.34 - 7.09 (m, 3H), 7.11 - 6.51 (m, 3H), 5.69 (m, *J* = 21.6, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.88 - 2.53 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 0.89 (m, *J* = 6.4, 4.6 Hz, 6H)。

|(1428)|

4-131. (3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2',4-二氟-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物FY-P1及FY-P2)

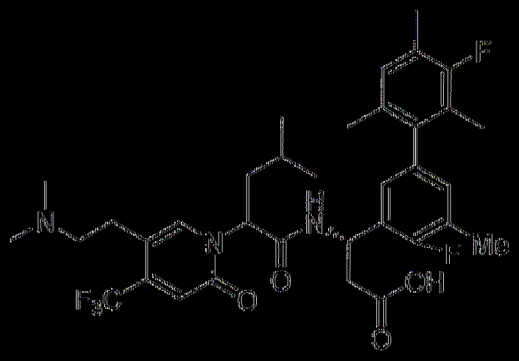
FY-P1 ESI 648.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.71 - 5.60 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1429)| FY-P2 ESI 648.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 3H), 2.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H),

2.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 6H)。

|(1430)|

4-132. (3*S*)-3-(3',4'-二氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物FZ-P1及FZ-P2)

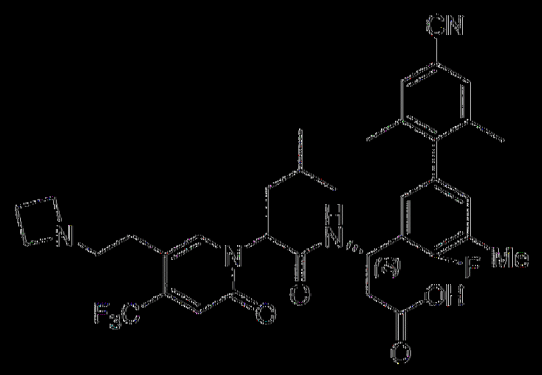


FZ-P1 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.01 – 6.79 (m, 4H), 5.78 – 5.58 (m, 2H), 3.29 – 3.07 (m, 2H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.70 – 2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 – 1.83 (m, 7H), 1.81 – 1.60 (m, 1H), 1.52 – 1.30 (m, 1H), 1.02 – 0.81 (m, 6H)。

|(1431)| FZ-P2 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 6.99 – 6.68 (m, 4H), 5.82 – 5.50 (m, 2H), 3.19 – 2.89 (m, 4H), 2.83 – 2.54 (m, 8H), 2.38 – 2.22 (m, 6H), 2.13 – 1.80 (m, 5H), 1.72 (d, *J* = 14.7 Hz, 3H), 1.51 – 1.36 (m, 1H), 1.06 – 0.84 (m, 6H)。

|(1432)|

4-133. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氯基-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GA-P1及GA-P2)



GA-P1 ESI 669.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.58 - 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 - 1.88 (m, 8H), 1.54 - 1.27 (m, 1H), 1.10 - 0.80 (m, 6H)。

|(1433)| GA-P2 ESI 669.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.06 - 6.84 (m, 3H), 5.90 - 5.71 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.09 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 1.89 (m, 7H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 6H)。

|(1434)|

4-134. (3S)-3-(2'-氰基-4-氟-5,6'-二甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GB-P1及GB-P2)

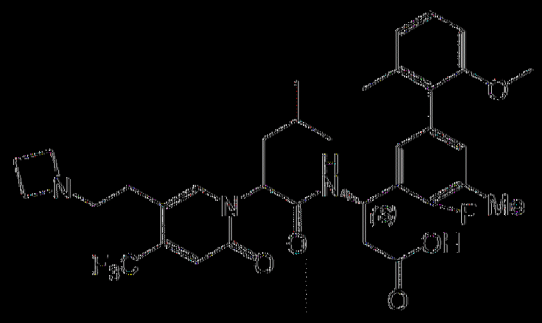
GB-P1 ESI 643.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s,

1H), 7.59 (s, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 26.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 6H)。

|(1435)| GB-P1 ESI 643.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.77 - 5.59 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 0.99 - 0.91 (m, 6H)。

|(1436)|

4-135. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氨雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2'-甲氧基-5,6'-二甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GC-P1及GC-P2)

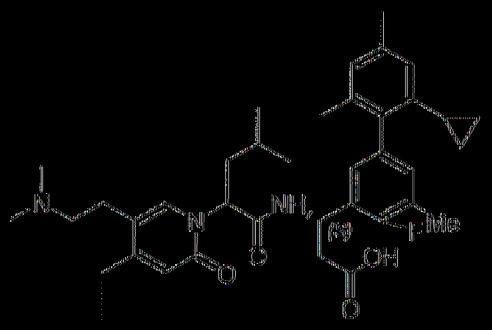


GC-P1 ESI 660.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 5H), 5.70 - 5.62 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.88 - 2.85 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 5H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 6H)。

[(1437)] GC-P2, ESI 660.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 5H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.66 - 2.62(m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 3H), 2.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

[(1438)]

4-136. (3*S*)-3-(2'-環丙基-4-氟-4',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-((5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)內酸(非對映異構體化合物GD-P1及GD-P2)



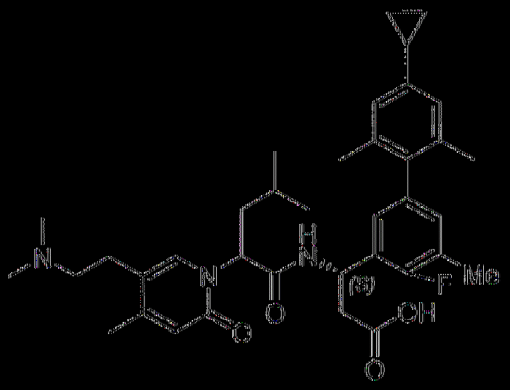
GD-P1 ESI 618.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, *J* = 1.8 Hz,1)、6.91 - 6.84 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 13.3 Hz, 9H), 2.04 - 1.87 (m, 5H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.72 - 0.67 (m, 1H), 0.63 - 0.55 (m, 1H), 0.53 - 0.48 (m, 2H)。

[(1439)] GD-P2, ESI 618.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H),

6.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.65 - 5.56 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.32 - 2.246 (m, 9H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 6H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H)。

|(1440)|

4-13'- (3S)-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GE-P1及GE-P2)



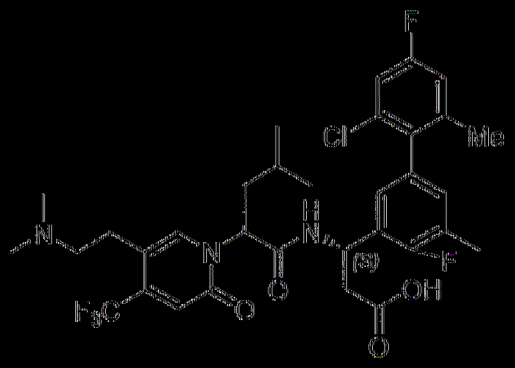
GE-P1 ESI 618.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 6.84 - 6.65 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 3H), 2.60 (d, *J* = 25.4 Hz, 6H), 2.58 - 2.40 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.13(s, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.34-1.28 (m, 2H), 0.86 - 0.73 (m, 6H), 0.62 - 0.32 (m, 4H)。

|(1441)| GE-P2 ESI 618.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43(s, 1H), 7.40(s, 1H), 6.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.52-5.44 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.88

-2.67 (m, 8H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 9H), 1.85-1.81 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.39-1.16 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 6H), 0.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.45 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H)。

|(1442)|

4-138. (3*S*)-3-(2'-氯-4,4'-二氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GF-P1及GF-P2)



GF-P1 ESI 670.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.14-6.92 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.10-2.87 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.09-1.91 (m, 5H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 6H)。

|(1443)| GF-P2 ESI 670.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.74-5.59(m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 6H)。

|(1444)|

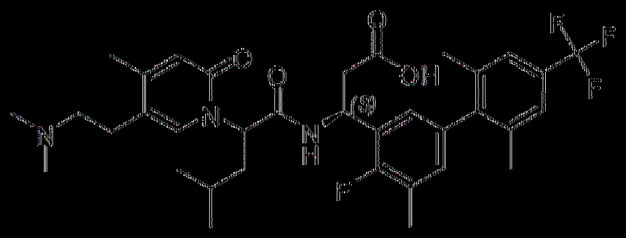
4-139. (3*S*)-3-(2',6'-二氯-4-氟-4',5-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GG-P1及GG-P2)

GG-P1 ESI 686.1 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.76 - 5.66 (m, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 6H)。

|(1445)| GG-P2 ESI 686.1 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H)。

|(1446)|

4-140. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GH-P1及GH-P2)

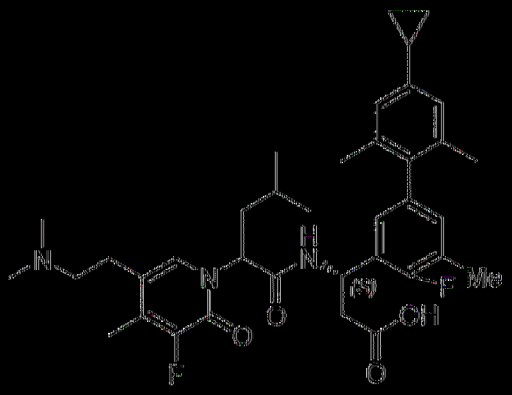


GII-P1 ESI 646.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ: 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 5H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

|(1447)| GII-P2 ESI 646.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ: 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.63 - 5.60 (m, 1H), 5.58 - 5.56 (m, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 6H)。

|(1448)|

4-111. (3S)-3-(4'-環丙基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GII-P1及GII-P2)



GJ-P1 ESI 636.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 6.94 - 6.78 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.14 - 5.57 (m, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.25-3.10(m, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 9H), 1.99-1.88 (m, 5H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 0.97 - 0.86 (m, 6H), 0.72 - 0.43 (m, 4H)。

|(1449)| GJ-P2 ESI 636.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.72 - 5.52 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.67 - 2.38 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 9H), 2.00-1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.51 - 1.26 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.70 - 0.48 (m, 4H)。

|(1450)|

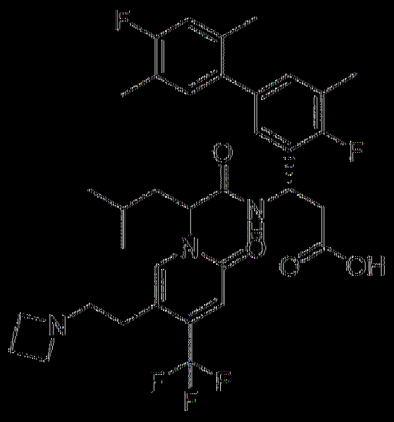
4-142。(3S)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構混合物GJ-P1及GJ-P2)

GJ-P1 ESI 652.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26 (s, 1H), 6.84 - 6.68 (m, 4H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 5.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.14-3.93 (m, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.25-3.16(m, 5H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.18(s, 6H),2.12 (d, *J* = 4.0 Hz , 3H), 1.88 - 1.74 (m, 8H), 1.29-1.25 (m, 1H), 0.83-0.78 (m, 6H)。

|(1451)| GJ-P2 ESI 652.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20 (s, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 5.61 - 5.43 (m, 2H), 4.36 - 4.08 (m, 3H), 3.84 - 3.61 (m, 2H), 3.32-3.22(m, 5H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 6H), 2.10 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 8H), 1.68 - 1.51 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.79-0.74 (m, 6H)。

|(1452)|

4-143. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4,4'-二氟-2',5,5'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GK-P1及GK-P2)

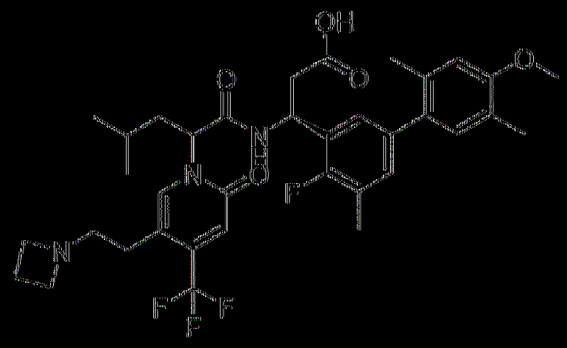


GK-P1 ESI 662.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.70 - 5.63 (m, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 -2.39(m, 2H), 2.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02 -2.19(m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 6H)。

|(1453)| GK-P2 ESI 662.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.82 -2.80(m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

|(1454)|

4-144. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,5'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GL-P1及GL-P2)

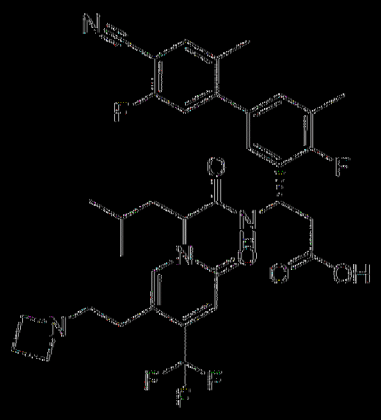


GL-P1 ESI 674.3 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.29 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 0.96 (t, J = 6.2 Hz, 6H)。

|(1455)| GL-P2 ESI 674.3 (M+H)+。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.80 – 5.71 (m, 1H), 5.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.50 – 3.36 (m, 2H), 2.95 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 3H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 19.2 Hz, 6H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 0.92 (t, J = 6.7 Hz, 6H)。

|(1456)|

4-145. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(雜環)烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氰基-4,5'-二氟-2',5-二甲基聯苯-3-基)內酸(非對映異構體化合物GM-P1及GM-P2)

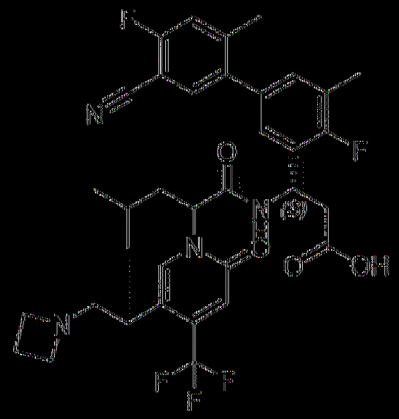


GM-P1 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 3H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.78 – 5.50 (m, 2H), 4.10 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 2.92 – 2.65 (m, 4H), 2.61 – 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15 – 1.86 (m, 2H), 1.54 – 1.38 (m, 1H), 0.97 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(1457)| GM-P2 ESI 673.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.75 – 7.59 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.80 – 5.55 (m, 2H), 4.16 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 3.04 – 2.77 (m, 2H), 2.72 – 2.43 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.83 – 1.64 (m, 1H), 1.53 – 1.29 (m, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 6H)。

|(1458)|

4-146. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(5'-氰基-4,4''-二氟-2',5'-二甲基-[1,1':聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GN-P1及GN-P2)

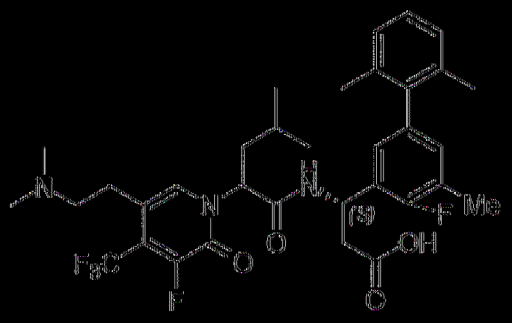


GN-P1 ESI 673.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H)。

|(1459)| GN-P2 ESI 673.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1460)|

4-147. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GO-P1及GO-P2)



GO-P1 ESI 650.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 - 5.54 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 6H)。

|(1461)| GO-P2 ESI 650.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.62 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.73-5.70 (m, 1H), 5.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52 -2.48(m, 1H), 2.35-2.32 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 7H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1462)|

4-148. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GP-P1及GP-P2)

GP-P1 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 4H), 5.72 - 5.66 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 4H), 2.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 8H), 2.29 (s, 6H), 2.08 - 1.91 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 0.95-0.90 (m, 6H)。

|(1463)| GP-P2 ESI 664.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 4H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (qd, J = 13.0, 6.1 Hz, 2H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.49-2.45(m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 6H), 2.04 - 1.90 (m, 7H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 6H)。

|(1464)|

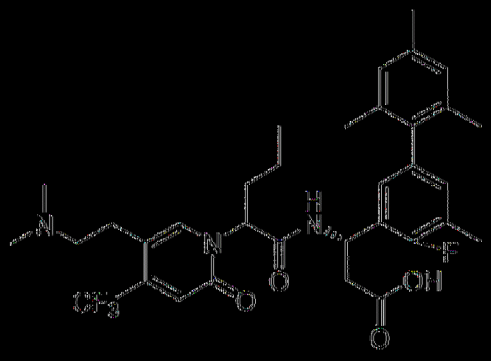
4-149. (3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GQ-P1及GQ-P2)

GQ-P1 ESI 692.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 6.96 - 6.68 (m, 5H), 5.75 - 5.48 (m, 2H), 4.26 - 4.01 (m, 3H), 3.74 - 3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.63 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.54 - 1.36 (m, 1H), 1.07 - 0.87 (m, 6H)。

|(1465)| GQ-P2 ESI 692.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.04 - 6.78 (m, 5H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.21 (m, 3H), 4.01 - 3.74 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 5H), 3.03 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.44 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.12 - 1.90 (m, 7H), 1.74 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.32 (m, 1H), 0.99 - 0.83 (m, 6H)。

|(1466)|

4-150. (3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構混合物GR-P1及GR-P2)



GR-P1 ESI 632.2$(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.66 - 5.45 (m, 2H), 3.11 - 2.85 (m, 5H), 2.78 - 2.68 (m, 7H), 2.32 - 2.22 (m, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.41 - 1.24 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

|(1467)| GR-P2 ESI 632.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 5H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 5.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.31 (d, J = 9.7 Hz, 6H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.39 - 1.02 (m, 2H), 0.91 (t, J

= 7.4 Hz, 3H)。

|(1468)|

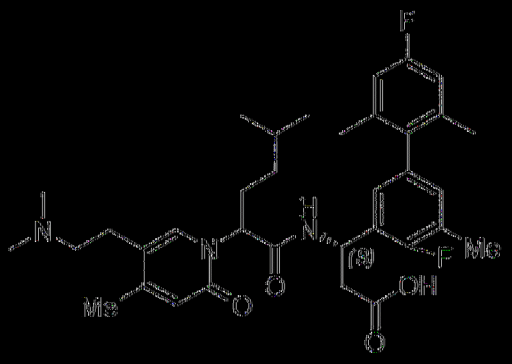
4-151. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基聯苯-3-基)丙酸(非對映異構體化合物GS-P1及GS-P2)

GS-P1 ESI 606.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.37 (s, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 6H)。

|(1469)| GS-P2 ESI 606.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.98 - 6.78 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 5.66 - 5.63 (m, 1H), 5.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

|(1470)|

4-152。(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-5-甲基己醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GTEP1及GTEP2)



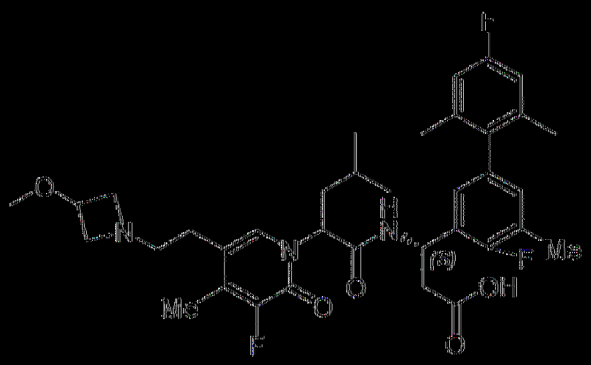
GTEP1 ESI 610.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 9.1 Hz, 4H), 6.32 (s, 1H), 5.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 14.1 Hz, 6H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 6H)。

|(1471)| GTEP2 ESI 610.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.66 - 5.62(m, 1H), 5.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

|(1472)|

4-153。(3*S*)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(3-氟-5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-

甲其戊醯胺其)丙酸(非對映異構體化合物GU-P1及GU-P2)

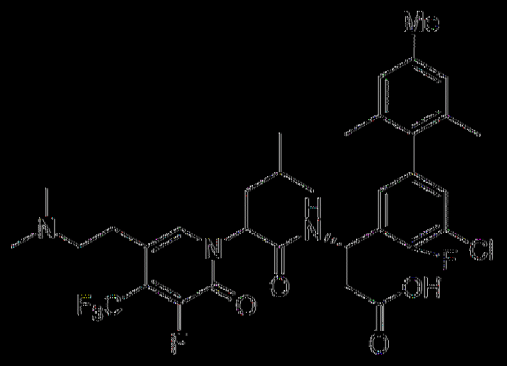


GU-P1 ESI 656.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.40 (s, 1H), 6.95 - 6.72 (m, 4H), 5.71 - 5.47 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.63 (m, 4H), 2.37 - 2.16 (m, 6H), 2.06 - 1.82 (m, 8H), 1.49 - 1.28 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 6H)。

|(1473)| GU-P2 ESI 656.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.33 (s, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 5.72 - 5.58 (m, 2H), 4.39 - 4.14 (m, 3H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 5H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 7H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.344 - 1.32 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1474)|

4-154. (3*S*)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-3-氟-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲其戊醯胺其)丙酸(非對映異構體化合物GV-P1及GV-P2)

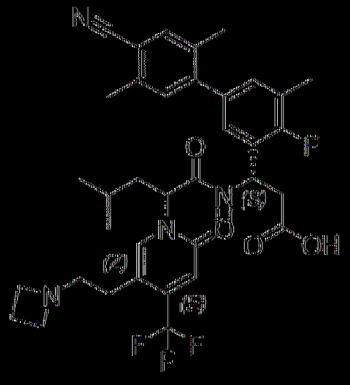


GW-P1 ESI 684.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.13 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.13 - 2.89 (m, 4H), 2.70 (s, 6H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 1.74 - 1.70(m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 0.89 (d, J = 5.6 Hz, 6H)。

[1475] GW-P2 ESI 684.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 5.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 9.7 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 0.96 -0.92(m, 6H)。

[1476]

4-155. (3S)-3-(2-(5-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,5'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(非對映異構體A;化合物GW-P1及GW-P2)

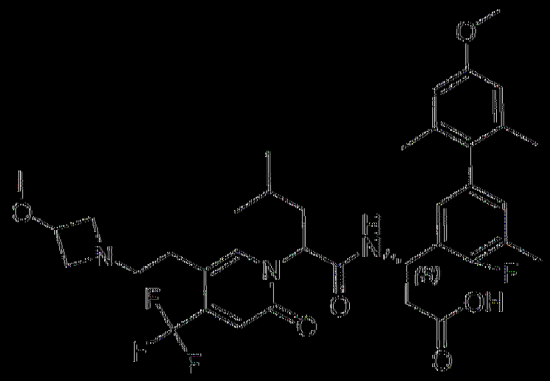


GW-P1 ESI 669.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.57 - 5.40 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 23.0-2.33(m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 6H)。

|(1477)| GW-P2 ESI 669.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 4H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 6H), 2.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H), 0.84-0.78 (m, 6H)。

|(1478)|

4-156. (3*S*)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-((5-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GX-P1及GX-P2)



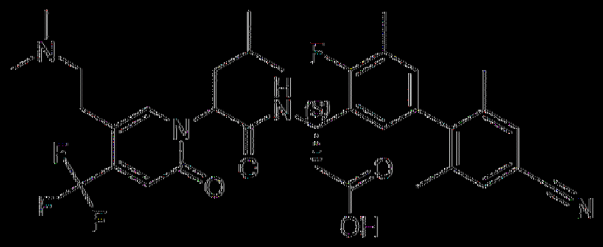
GX-P1 ESI 704.4 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 - 5.56 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.79 (s, 3H),

3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 6H)。

|(1479)| GX-P2 ESI 704.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 5.76 - 5.72(m, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 3H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 5H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 7H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 6H)。

|(1480)|

4.157. (3*S*)-3-(4'-氰基-4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物GY-P1及GY-P2)



GY-P1 ESI 657.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 21.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.72 - 5.47 (m, 2H), 3.08 - 2.85 (m, 4H), 2.79 - 2.57 (m, 8H), 2.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.06 - 0.86 (m, 6H)。

|(1481)| GY-P2 ESI 657.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.02 - 6.74 (m, 3H), 5.75 - 5.53 (m, 2H), 3.25

- 3.06 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.70 - 2.48 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.14 - 1.86 (m, 7H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.46 - 1.31 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 6H)。

|(1482)|

4-158. (3*S*)-3-(4'-氯-4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構混合物GZ-P1及GZ-P2)

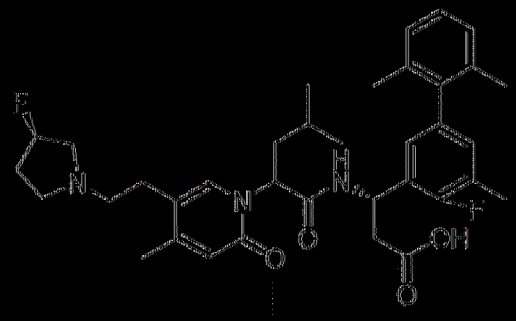
GZ-P1 ESI 666.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 24.1 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.58 - 1.30 (m, 1H), 1.04 - 0.86 (m, 6H)。

|(1483)| GZ-P2 ESI 666.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 3H), 5.81 - 5.68 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.72 - 2.45 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.98 (d, 7H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.33 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

|(1484)|

4-159. ((3*S*)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基聯苯-3-基)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

(非對映異構體化合物HA-P1及HA-P2)



HA-P1 ESI 622.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 3H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.73 – 5.50 (m, 2H), 5.34 – 5.15 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 3.22 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 4H), 2.36 – 2.09 (m, 8H), 2.01 – 1.91 (m, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.50 – 1.37 (m, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 6H)。

|(1485)| HA-P2 ESI 622.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.65 – 5.57 (m, 2H), 5.41 – 5.24 (m, 1H), 3.62 – 3.35 (m, 3H), 3.31 – 3.09 (m, 3H), 2.94 – 2.74 (m, 2H), 2.68 – 2.49 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 8H), 2.10 – 1.89 (m, 7H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.49 – 1.31 (m, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 6H)。

|(1486)|

4-160. (3*S*)-3-(4-氟-2',4',5,6'-四甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸

(非對映異構體化合物HB-P1及MRT-HB-P2)

HB-P1 ESI 608.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.74 - 5.46 (m, 2H), 5.14 (d, J = 57.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.79 - 2.60 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.29 (d, J = 14.1 Hz, 6H), 1.96 (d, J = 12.7 Hz, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.03 - 0.79 (m, 6H)。

|(148')| HB-P2 ESI 608.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 - 7.40 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.70 - 5.57 (m, 2H), 5.32 (d, J = 57.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 2H), 4.14 - 3.87 (m, 2H), 3.39 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.44 (m, 4H), 2.35 - 2.17 (m, 6H), 2.04 - 1.86 (m, 7H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 0.90 (t, J = 6.3 Hz, 6H)。

|(1488)|

4-161. (3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸(非對映異構體化合物HC-P1及HC-P2)

HC-P1 ESI 612.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.87–6.82 (m, 3H), 6.76 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.54 – 5.43 (m, 1H), 5.20 (d, J = 57.2 Hz, 1H), 4.09–3.88 (m, 2H), 3.71–3.55 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.80 – 2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.50 – 1.36 (m, 1H), 0.97–0.92 (m, 6H)。

|(1489)| HC-P2 ESI 612.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.41 (s, 1H), 7.38–7.35 (m, 1H), 6.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.53–5.48 (m, 2H), 5.20 (d, J = 57.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.14 (m, 2H), 3.99–3.87 (m, 2H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.67 – 2.48 (m, 3H), 2.40–2.34 (m, 1H), 2.21 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 7H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 1H), 0.79 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。

|(1490)|

對實例5-7中所描述之活體外分析之介紹

使用以下三項活體外分析以檢查細胞所使用之α4β7機制過程：1)配位體-受體親和力；2)細胞表面上之復等相互作用之親合力；及3)復等相互作用如何在強加力下進行。在實例5中，使用螢光偏振(FP)分析以經由與螢光素標記肽之結合競爭來量測化合物活性。在實例6中，化合物抗

α4β7之效力係在基於細胞之配位體結合分析(LBA)中使用與同可溶MAdCAM-1配位體競爭之化合物樣品一起培育之RPMI 8866細胞來加以量測。在實例7中，化合物活性係在當運輸細胞利用α4β7以在外滲過程期間黏附至腸之表現MAdCAM-1之HEV時機制上測試活體內發生何種事件的細胞黏附分析中來加以評估。在實例7之細胞黏附分析中，MAdCAM1-(Fc)經塗佈於塑膠上，且在存在測試化合物之情況下使表現α4β7之細胞(RPMI-8866)黏附至經塗佈表面。接著，將用緩衝劑進行之洗滌之力施加至細胞，藉此測試彼黏附之強度。移除未附著細胞且定量剩餘黏附細胞。

【1491】

實例5：針對α4β7結合之化合物之螢光偏振分析

使用螢光偏振(FP)分析以經由與螢光素標記肽CRSDTLCGE{Lys(FITC)}之結合競爭來量測化合物活性。在分析中，將6.5 nM整合素a4b7與測試化合物一起在2 mM氯化錳、0.1 mM氯化鈣、20 mM pH 7.3 HEPES緩衝劑、150 mM氯化鈉、0.01% Triton X-100、2% DMSO及3 nM螢光素標記肽中培育。在384孔盤中運行分析，將整合素蛋白與測試化合物一起在22℃下預培育15分鐘，之後添加螢光素標記肽。在添加螢光素標記肽之後，將分析物在22℃下培育1小時且量測螢光偏振。藉由非線性回歸四參數曲線擬合來測定IC_{50}值。

【1492】使用實例5之FP分析對包括圖1、圖3及圖4中之某些化合物之化合物進行$\alpha_4\beta_7$抑制效力量測。在圖1中，使用實例5之FP分析獲得之IC_{50}值係以數值範圍(在圖1中，A：< 5.55 nM；B：5.55-500 nM；C：> 500 nM)形式提供。在圖3及圖4中，使用MTX-01070、實例5之FP分析獲得之IC_{50}值係以數值範圍(在圖3及圖4中，A：< 5 nM；B：5-500 nM；

C：> 500 nM)形式提供。

【1493】 亦使用實例5之FP分析對下表3A、表3B及(比較)表4中之化合物執行$\alpha_4\beta_7$抑制效力量測，其中結果係以所得IC_{50}值之數值範圍(在表3A、表3B及表4中，A：≤ 10 nM；B：> 10-500 nM；C：> 500 nM)形式提供。

【1494】

實例6：配位體結合分析

為在基於細胞之配位體結合分析(LBA)中量測化合物抗$\alpha_4\beta_7$之效力，將RPMI 8866細胞與體積為10 µl之化合物樣品一起在室溫下在含有50 mM pH 7.3 HEPES、150 mM氯化鈉、1%牛血清白蛋白、3 mM氯化錳、0.15 mM氯化鈣、15 mM葡萄糖、1.5%二甲亞碸及0.025% e780可固定活力染料之緩衝劑中培育15分鐘。將5 µl含經Dylight 650螢光標記之33 nM MAdCAM-1-Fc的50 mM pH 7.3 HEPES、150 mM氯化鈉及1%牛血清白蛋白添加至細胞中。將樣品在室溫下培育45分鐘，在室溫下用0.8%甲醛固定30分鐘，且用50 mM pH 7.5 Tris、150 mM NaCl、1 mM EDTA及1%牛血清白蛋白洗滌。經由流動式細胞量測術量測各細胞之螢光強度。基於用780可固定活力染料進行之染色之另一分析中不包括死細胞。測定各樣品之Dylight 650中值螢光強度且使用4參數非線性回歸分析針對IC50值對濃度-反應曲線加以分析。

【1495】 用實例6之配位體結合分析對圖1、圖3及圖4中所列之化合物執行$\alpha_4\beta_7$配位體結合分析量測。在圖1、圖3及圖4中，使用實例6之LB分析獲得之IC_{50}值係藉由數值範圍(在圖1、圖3及圖4中，A：< 5 nM；B：5-500 nM；C：> 500 nM)提供。

【1496】 亦使用實例6之配位體結合分析對下表3A、表3B及(比較)表4中之化合物執行$\alpha_4\beta_7$配位體結合分析量測，其中所得IC_{50}值係以數值範圍(在表3A、表3B及表4中，A：≤ 10 nM；B：> 10-500 nM；C：> 500 nM)形式提供。

【1497】

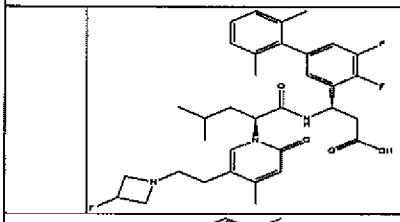
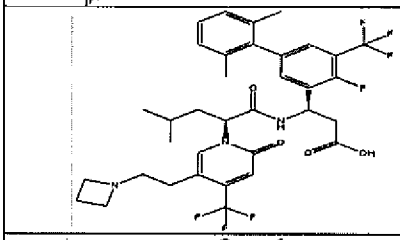
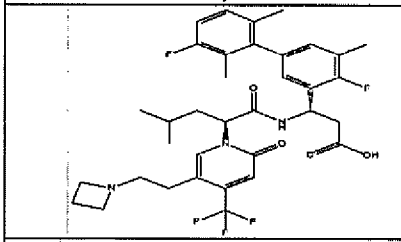
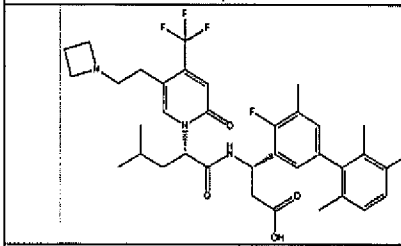
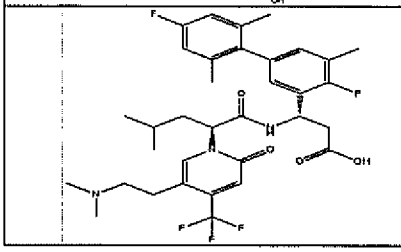
實例7：細胞黏附分析

實例7描述細胞黏附分析。由實例7之分析進行之$\alpha_4\beta_7$細胞黏附量測獲自下表3A及表3B中之化合物以及用於表4中之比較化合物，其中結果係以所得IC_{50}值之數值範圍(對於表3A、表3B及表4，A：< 5 nM；B：5至< 10 nM；C 10-50 nM；D：> 50 nM；E：> 100 nM及F> 500 nM)形式呈現。

【1498】 向96孔盤之各孔中添加含100 μg重組人類MAdCAM之100 μl PBS且在4℃下培育隔夜。在培育之後，藉由抽吸來移除MAdCAM且在37℃及5% CO2下添加200 μl PBS + 1% BSA以阻斷盤2小時。在此培育期間，製作於96孔V形底盤中100% DMSO中之化合物之稀釋曲線。隨後，將1.75 μl經稀釋化合物轉移至含有20 μl分析培養基(不含磷酸鹽之DMEM + 25 mM HEPES + 1% BSA)之新96孔U形底盤中。向此盤中添加額外155 μl分析培養基且藉由上下移液來混合。使此混合物在37℃及5% CO2下培育15分鐘。在培育之後，將每毫升含有2e6個RPMI8866細胞之175微升分析培養基添加至含有化合物之孔中且不進行混合，且使盤在37℃及5% CO2下再培育15分鐘。在此培育期間，自培育箱移除經MAdCAM塗佈之盤且用200 μl PBS + 0.1% BSA洗滌兩次。在已將細胞與化合物一起培育15分鐘之後，藉由上下移液將其混合，且將100 μl混合物一式三份地轉移至經洗滌之經MAdCAM塗佈之盤。隨後，將此盤在37℃及5% CO2下培

育1小時。在培育之後，用200 µl不含酚之RPMI + 1% BSA洗滌盤兩次且用50 µl洗滌盤一次。在最後一次洗滌之後，將最終50 µl不含酚之RPMI + 1% BSA添加至孔中。接著，將50 µl Promega細胞活性效價發光劑(cell titer glow)添加至孔中。將盤在搖動器上在200 RPM下培育2分鐘，接著在搖動器外再培育8分鐘，之後在Biotek Citation 5盤讀取器上讀取發光。將原始資料轉換成相較於曲線底部而言之抑制%且在Prism中使用4參數非線性曲線以測定IC50及IC90來加以分析。

表3A.經選擇之例示性化合物.

化合物	實例	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	3-1 (D-P2)	A	A	A
	3-4 (G-P2)	A	A	A
	3-27 (AF-P2)	A	A	A
	3-28 (AG-P2)	A	A	A
	3-32 (AK-P2)	A	A	A

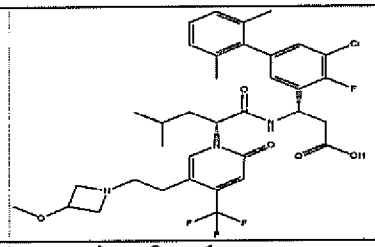
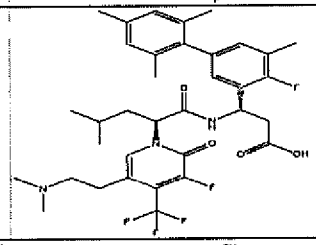
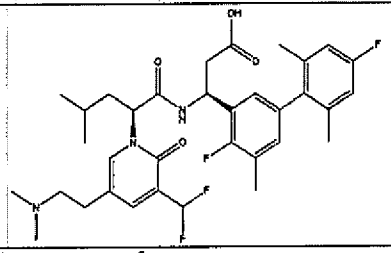
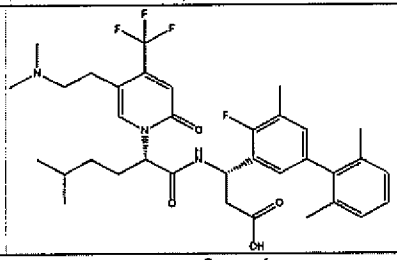
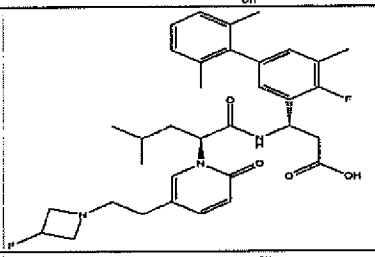
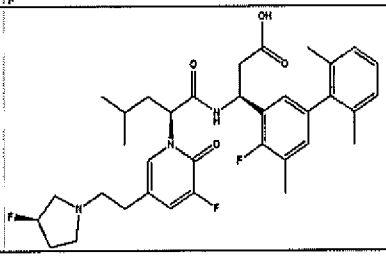
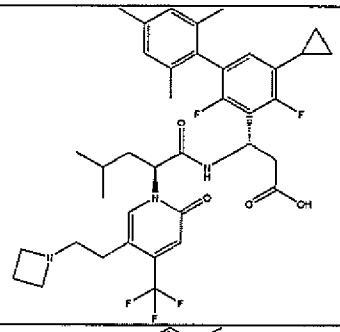
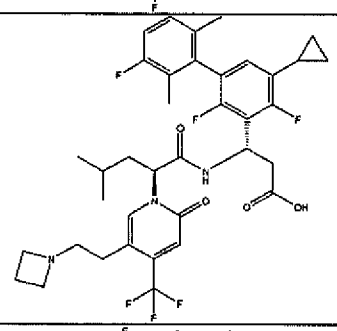
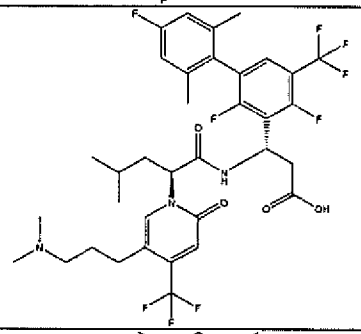
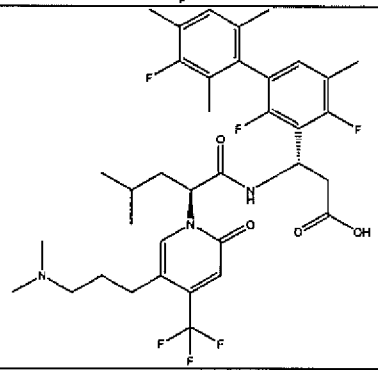
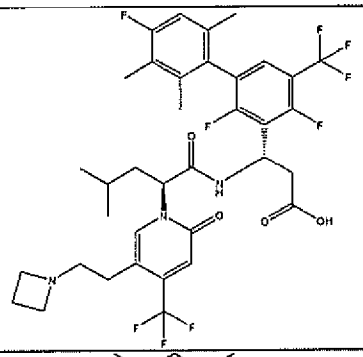
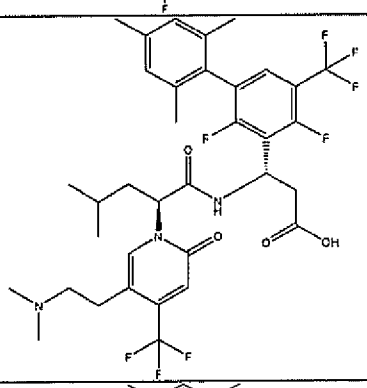
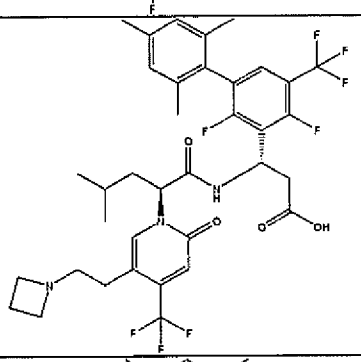
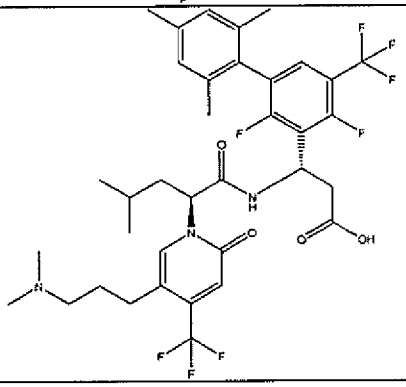
化合物	實例	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	3-18 (W-P2)	A	A	A
	3-24 (AC-P2)	A	A	A
	3-6 (I-P2)	A	A	A
	3-7 (J-P2)	A	A	A
	3-43 (AV-P2)	A	A	A
	3-42 (AU-P2)	A	A	A

表3B.經選擇之例示性化合物.

化合物	實例	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	3-57 (HM-P2)	A	A	A
	3-52 (HH-P2)	A	A	B
	3-67 (HW-P2)	A	A	A
	3-93 (IW-P2)	A	B	B

化合物	實例	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	3-142 (KT-P2)	A	B	A.
	3-76 (IF-P2)	A	B	A
	3-77 (IG-P2)	A	B	A
	3-70 (HZ-P2)	A	B	B

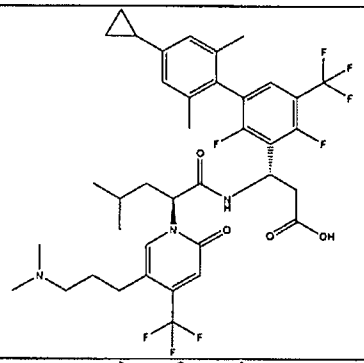
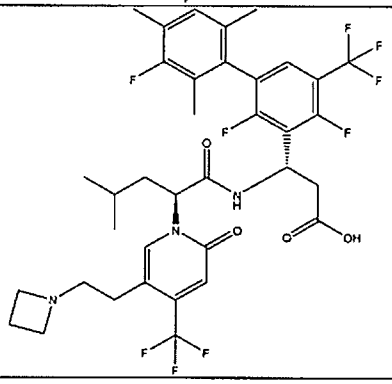
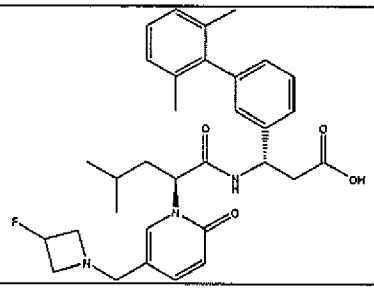
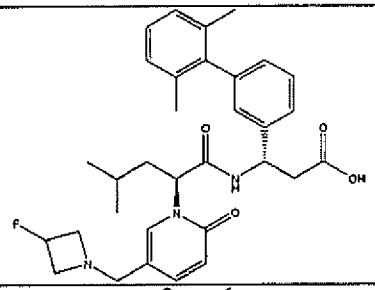
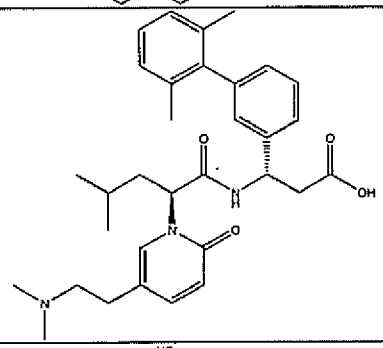
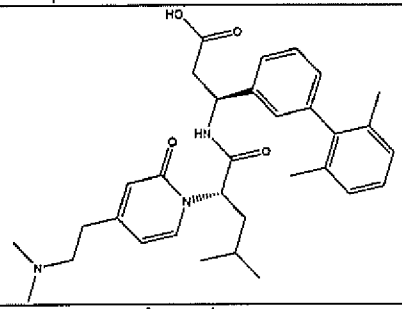
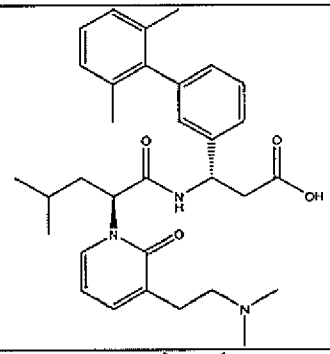
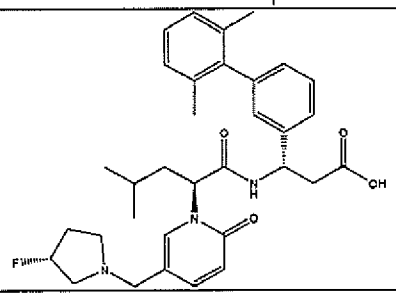
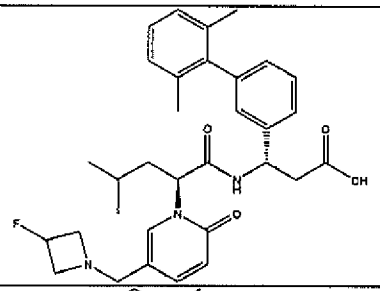
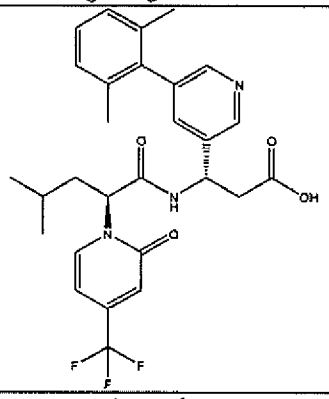
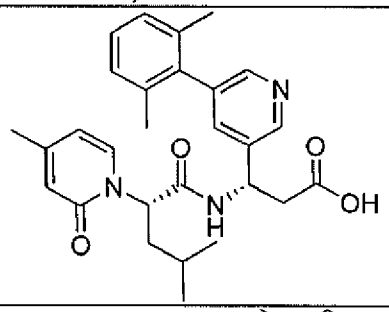
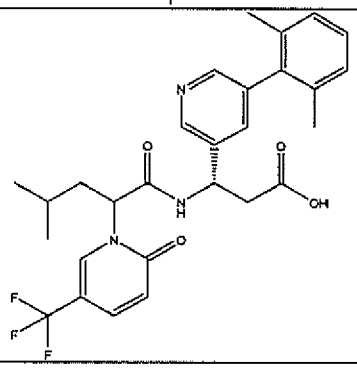
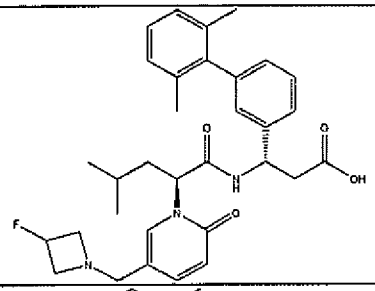
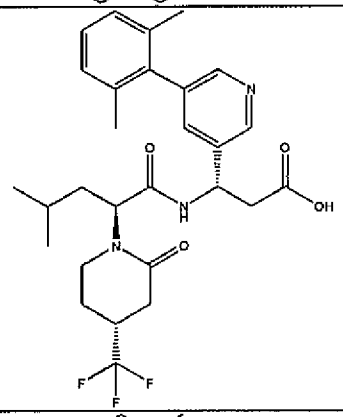
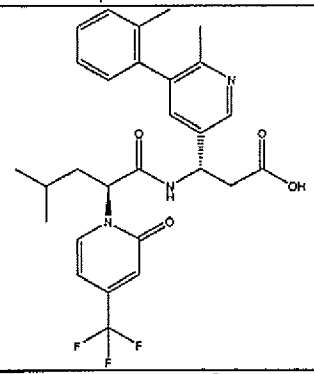
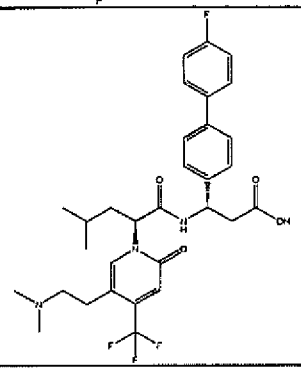
化合物	實例	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	3-65 (HU-P2)	A	B	B
	3-64 (HT-P2)	A	B	A

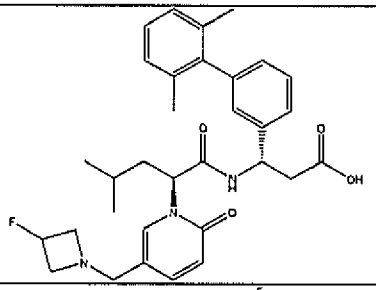
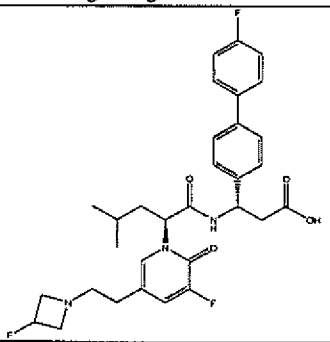
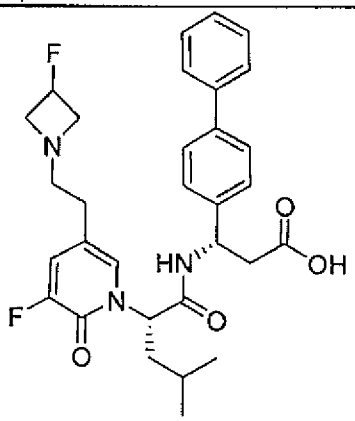
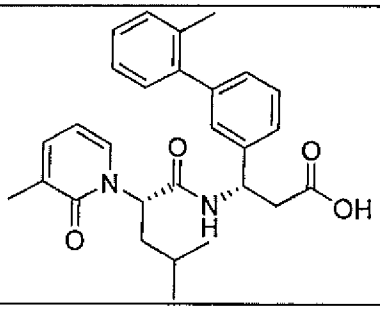
表4.比較化合物

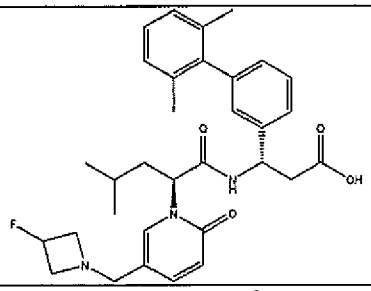
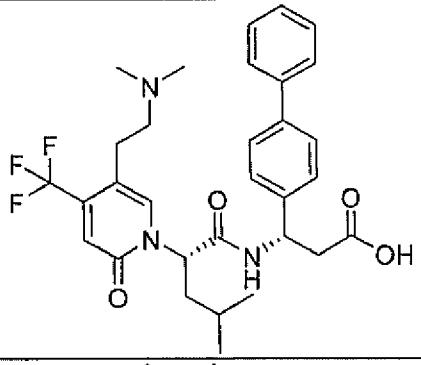
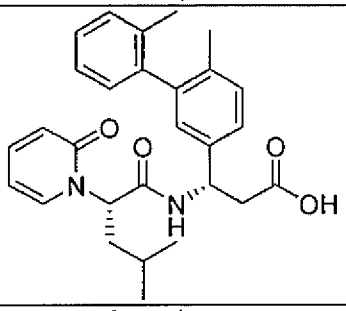
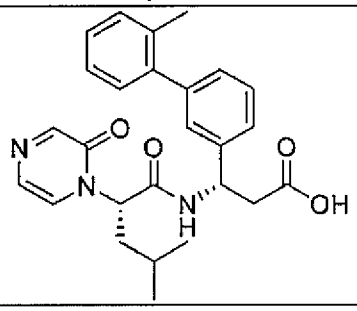
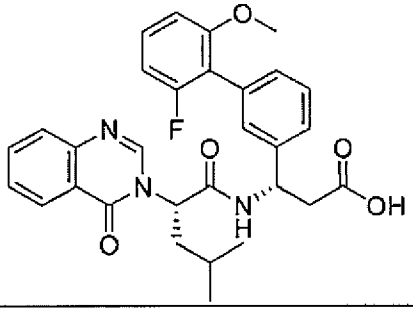
比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D

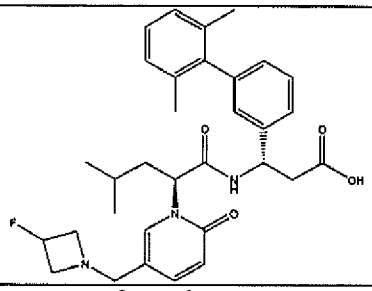
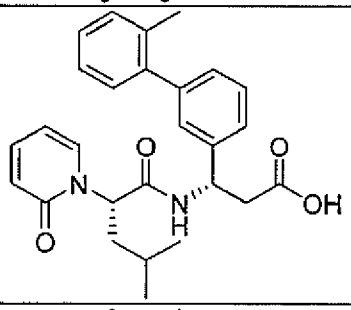
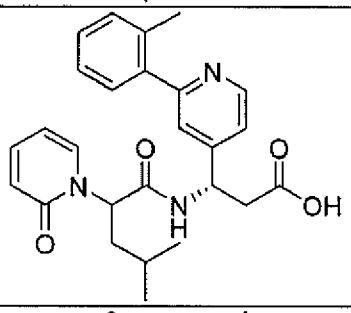
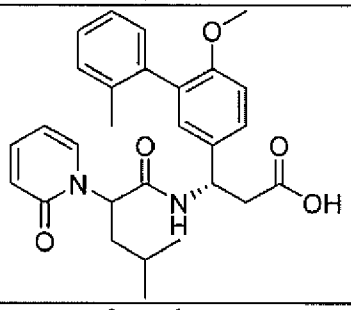
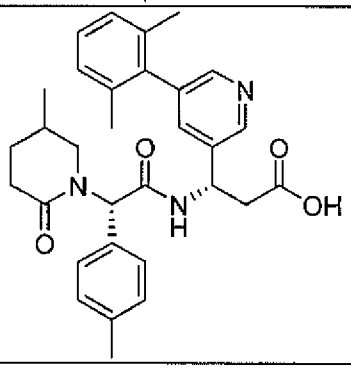
比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	A	A	B
	A	A	C
	A	B	E
	A	A	C

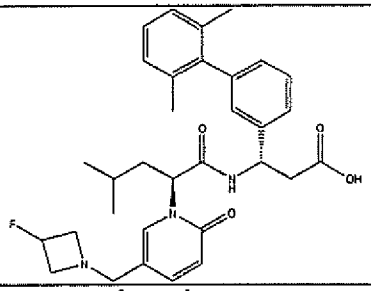
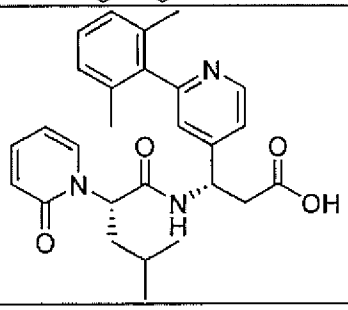
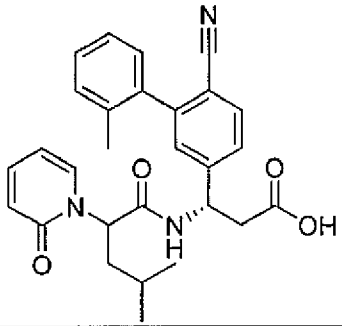
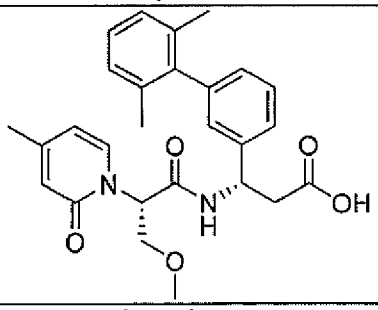
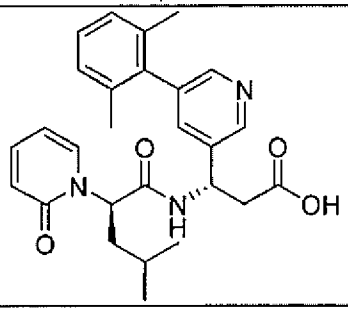
比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	A	A	C
	A	A	C
	A		D

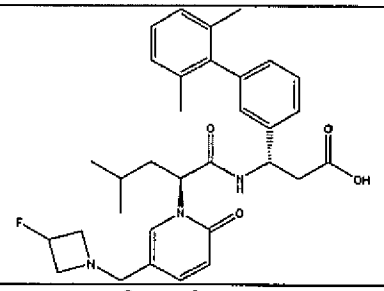
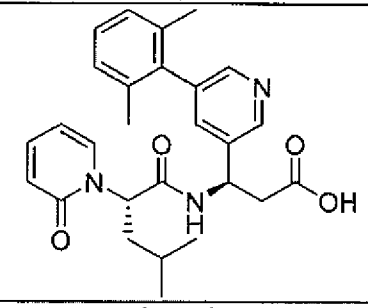
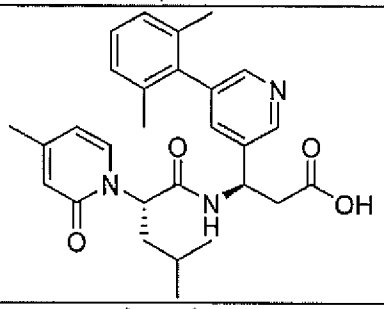
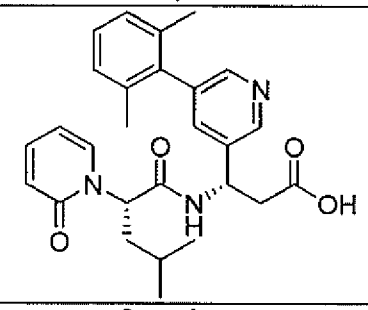
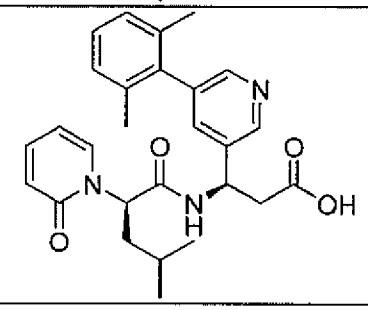
比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	A	B	D
		B	E
	A	B	F

比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	A	B	F
	A	B	F
	A	B	F

比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	B	B	F
	B		F
	B		F
	B		F

比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	B		F
	B		F
	B		F
	A	B	F

比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	B		F
	A		F
	B	B	F
	B		

比較化合物	FP 分析 (實例 5)	LB 分析 (實例 6)	CA 分析 (實例 7)
	A	A	D
	C		
	B	B	
	A		E
	C		

以引用之方式併入

【1499】本文所引用之全部美國專利及美國專利申請公開案以及PCT專利申請公開案皆特此以引用之方式併入。

等效方案

【1500】熟習此項技術者應認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文所描述之本發明特定實施例之許多等效方案。以下申請專利範圍意欲涵蓋該等等效方案。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其包含2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸係藉由以下步驟獲得：對於2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯以強鹼處理之，莫耳比為約1：10，接著將混合物酸化至pH 4-5。

【請求項3】

如請求項2之組合物，其中該強鹼係氫氧化鋰，且該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯係經在乙醇及水之混合物中之該強鹼處理。

【請求項4】

如請求項2之組合物，其中該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯係由5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮及4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯於乙腈中之混合物獲得。

【請求項5】

如請求項4之組合物，其中該5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮係藉由以下步驟獲得：以在乙酸中之HBr處理2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺。

【請求項6】

如請求項5之組合物，其中該2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺係藉由包含以下步驟之方法而獲得：將三乙醯氧基硼氫化鈉添加至經二甲胺及乙酸處理之包含2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛之溶液中。

【請求項7】

如請求項1之組合物，其中該組合物進一步包含(S)-3-胺基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項8】

如請求項1之組合物，其中該組合物進一步包含(S)-3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項9】

如請求項1之組合物，其中該組合物進一步包含(S)-3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項10】

如請求項1之組合物，其進一步包含(S)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項11】

如請求項1之組合物，其進一步包含(S)-3-胺基-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽。

【請求項12】

如請求項1之組合物，其進一步包含(S)-3-胺基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項13】

如請求項1之組合物，其進一步包含(S)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項14】

如請求項1之組合物，其進一步包含(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項15】

一種製備如請求項1之2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸之方法，該方法包含以下步驟：

a. 將2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛、二甲胺及乙酸混合在溶液中，並接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉以提供2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺；

b. 向該2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺添加HBr並加熱以提供5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮；

c. 將該5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮與4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯混合於CH_3CN中以獲得2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯；及

d. 對於該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯以在乙醇及水中之LiOH單水合物處理之，莫耳比為約1：10，並將混合物酸化至pH 4-5以獲得該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸。

【請求項16】

一種方法，其包含以下步驟：

a. 混合2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽(TCFH)及1-甲基咪唑(NMI)以提供(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；或

b. 混合2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、TCFH及NMI以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；或

c. 混合2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、NMI及TCFH以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；或

d. 混合(S)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI以提供(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯；或

e. 混合(S)-3-胺基-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡

啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI以提供(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；或

f. 混合(S)-3-胺基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；並接著以在水及甲醇中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；或

g. 混合2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、TCFH及NMI以提供(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；或

h. 混合(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI以提供以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該方法包含以下步驟：

a. 混合該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、TCFH及NMI於乙腈中，莫耳比為0.29：0.29：0.34：1.14，以提供(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；並接著以在THF中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯以獲得(3S)-3-(4,5-二氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；或

b. 將該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯及TCFH，莫耳比為0.67：0.56：0.83，與NMI混合於乙腈中以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；並接著以在甲醇及水中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯，並接者將混合物酸化至pH 4-5以獲得(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-3'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；或

c. 混合該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-

[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、NMI及TCFH於乙腈中，莫耳比為0.49：0.49：1.96：0.74，以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；並接著以在甲醇及水中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯，並接著將混合物酸化至pH 4-5以獲得(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-4'-甲氧基-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；或

d. 混合該(S)-3-胺基-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI於乙腈中，莫耳比為0.43：0.52：0.64：0.86，以提供(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯；並接著以在甲醇及水中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸乙酯，並接著將混合物酸化至pH 4-5以獲得(3S)-3-(4,4'-二氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)戊醯胺基)丙酸；或

e. 混合該(S)-3-胺基-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯鹽酸鹽、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI於乙腈中，莫耳比為1.06：

1.06：1.27：3.18，以提供(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；並接著以在THF及水中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；並接著將混合物酸化至pH 4-5以獲得(3S)-3-(2',6'-二氯-4,4'-二氟-5-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；或

f. 混合該(S)-3-胺基-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI於乙腈中，莫耳比為0.43：0.52：0.64：0.86，以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；並接著以在水及甲醇中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；並接著將混合物酸化至pH 4-5以獲得(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(2'-乙基-4-氟-5,6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸；或

g. 混合該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、(S)-3-胺基-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、TCFH及NMI於乙腈中，莫耳比為0.34：0.40：0.52：1.7，以提供(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-

(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；並接著以在乙醇及水中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸乙酯；並接著將混合物酸化至pH 4-5以獲得(3S)-3-(5-氯-4-氟-2',4',6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)丙酸；或

h. 混合該(S)-3-胺基-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯、2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸、TCFH及NMI於乙腈中，莫耳比為0.29：0.29：0.35：0.87，以提供(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；並接著以在THF及水中之氫氧化鋰處理該(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯；並接著將混合物酸化至pH 4-5以獲得(3S)-3-(2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊醯胺基)-3-(4-氟-2',5,6'-三甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸。

【請求項18】

如請求項16或17之方法，其中該方法包含以下步驟：

a. 將2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛、二甲胺及乙酸混合在溶液中，並接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉以提供2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺；

b. 向該2-(6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙-1-胺添加HBr並加熱以提供5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮；

c. 將該5-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮與4-甲基-2-(甲基磺醯基氧基)戊酸乙酯混合於CH_3CN中以獲得2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯；及

d. 對於該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸乙酯以在乙醇及水中之LiOH單水合物處理之，莫耳比為約1：10，並將混合物酸化至pH 4-5以獲得該2-(5-(2-(二甲胺基)乙基)-2-側氧基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)-4-甲基戊酸。

[發明圖式]

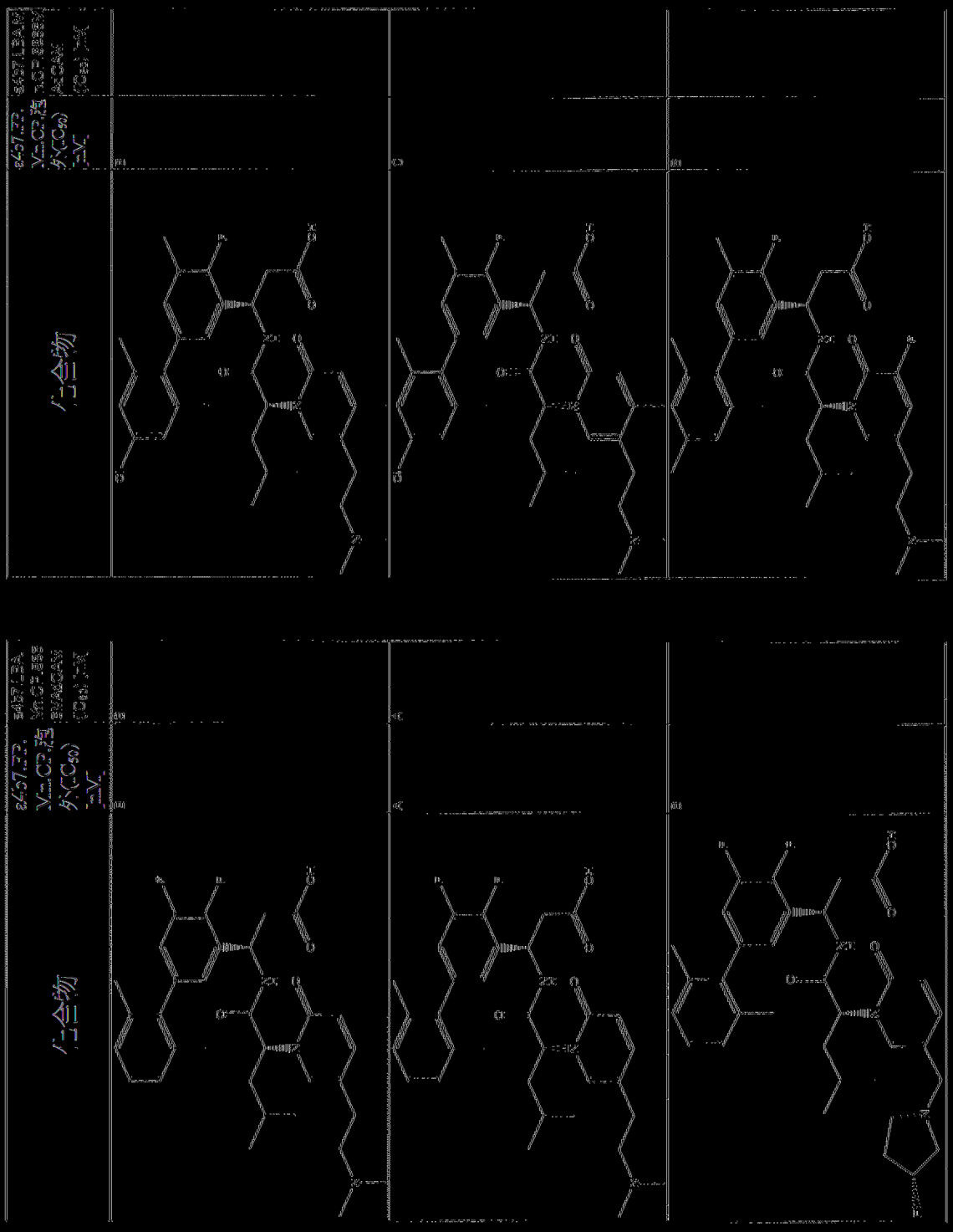
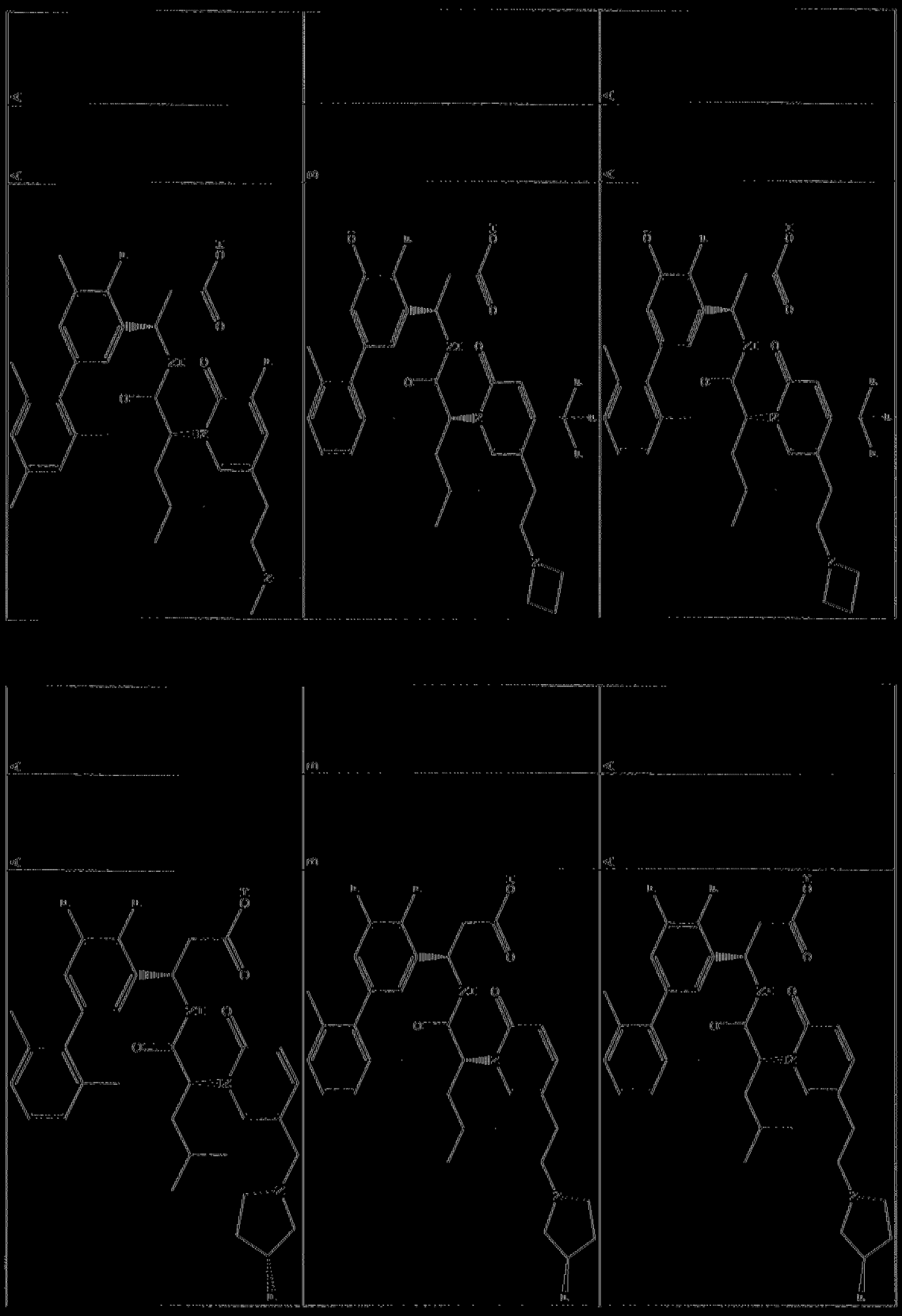
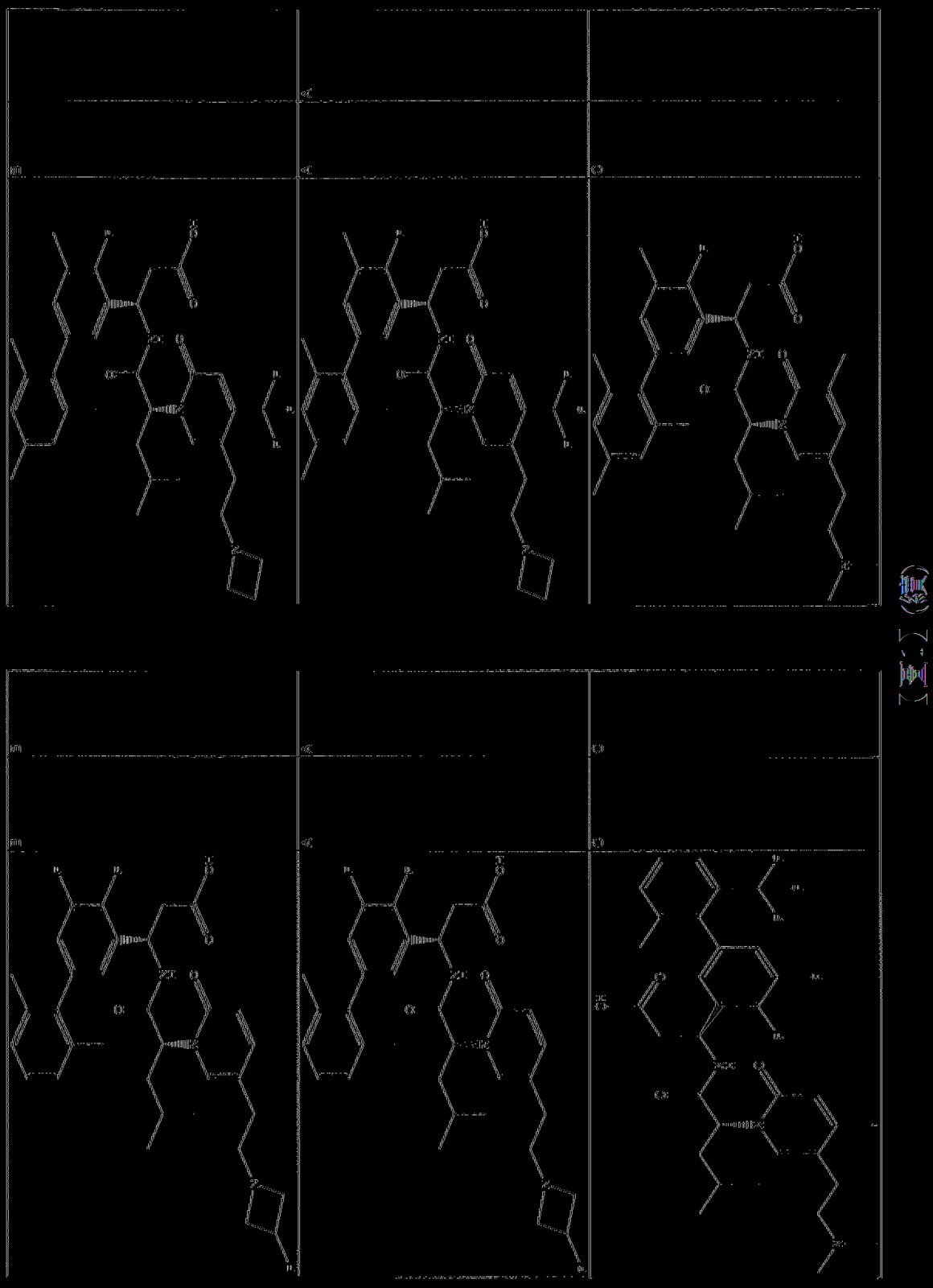


圖 1



〔圖1〕(續)



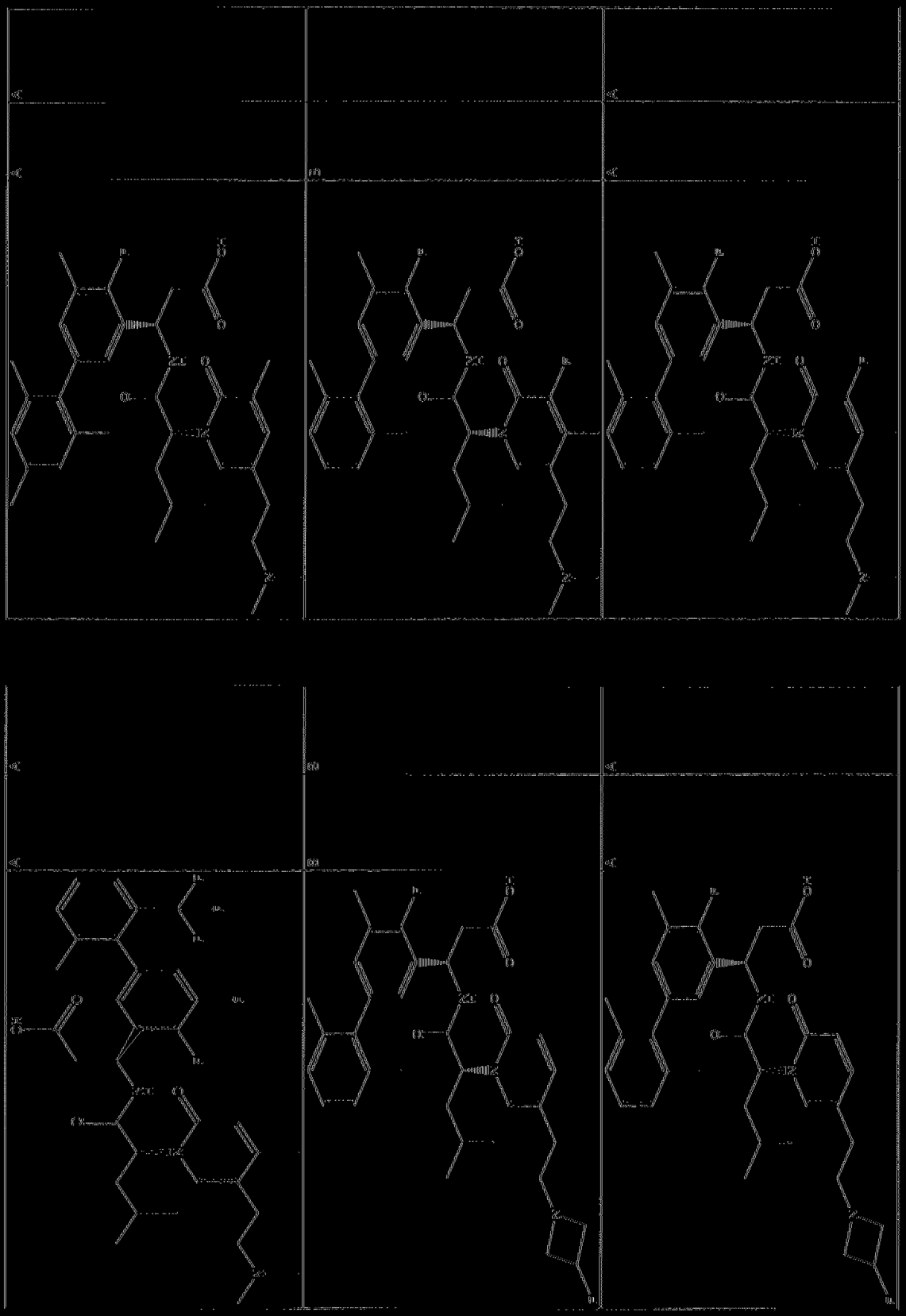
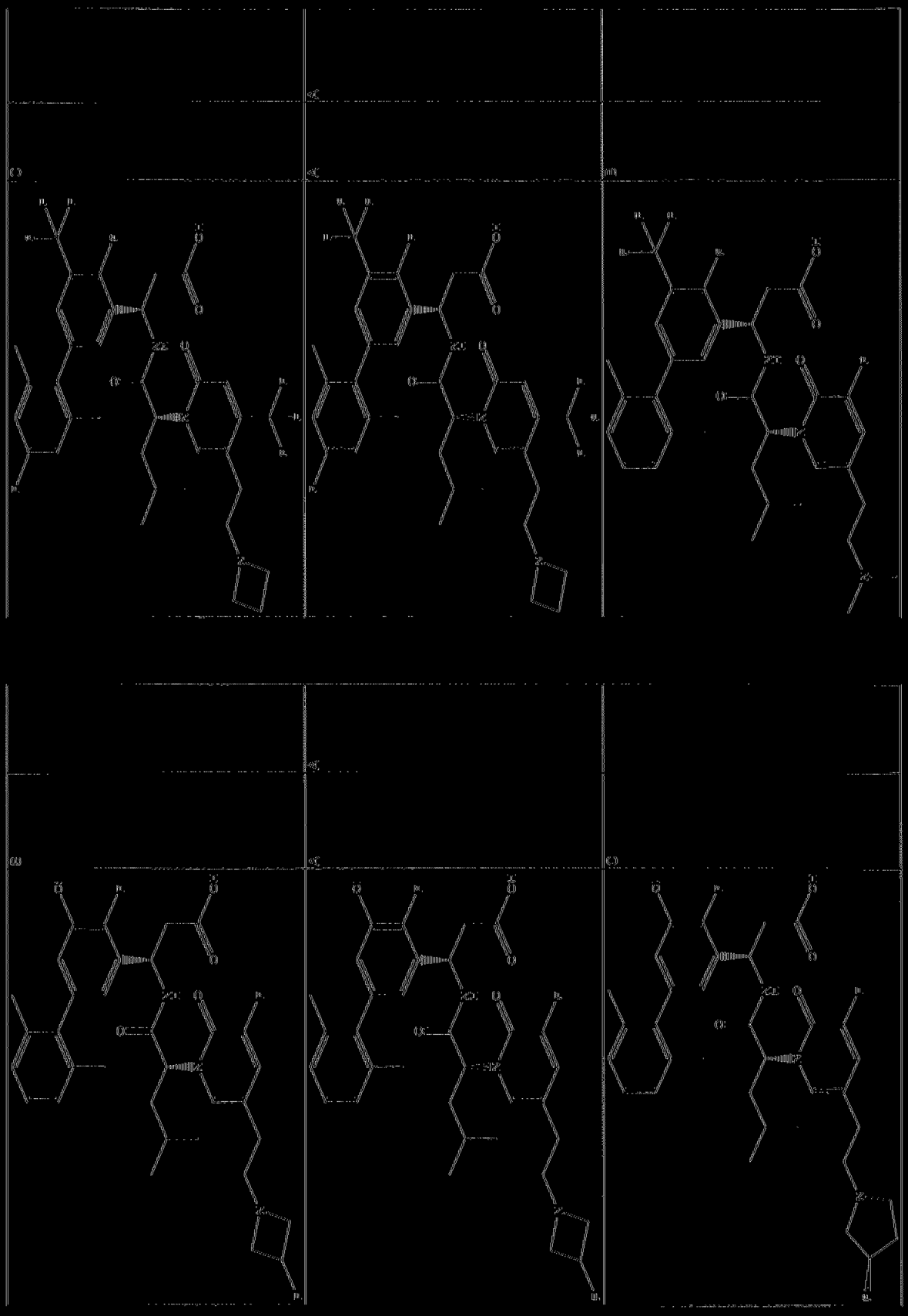
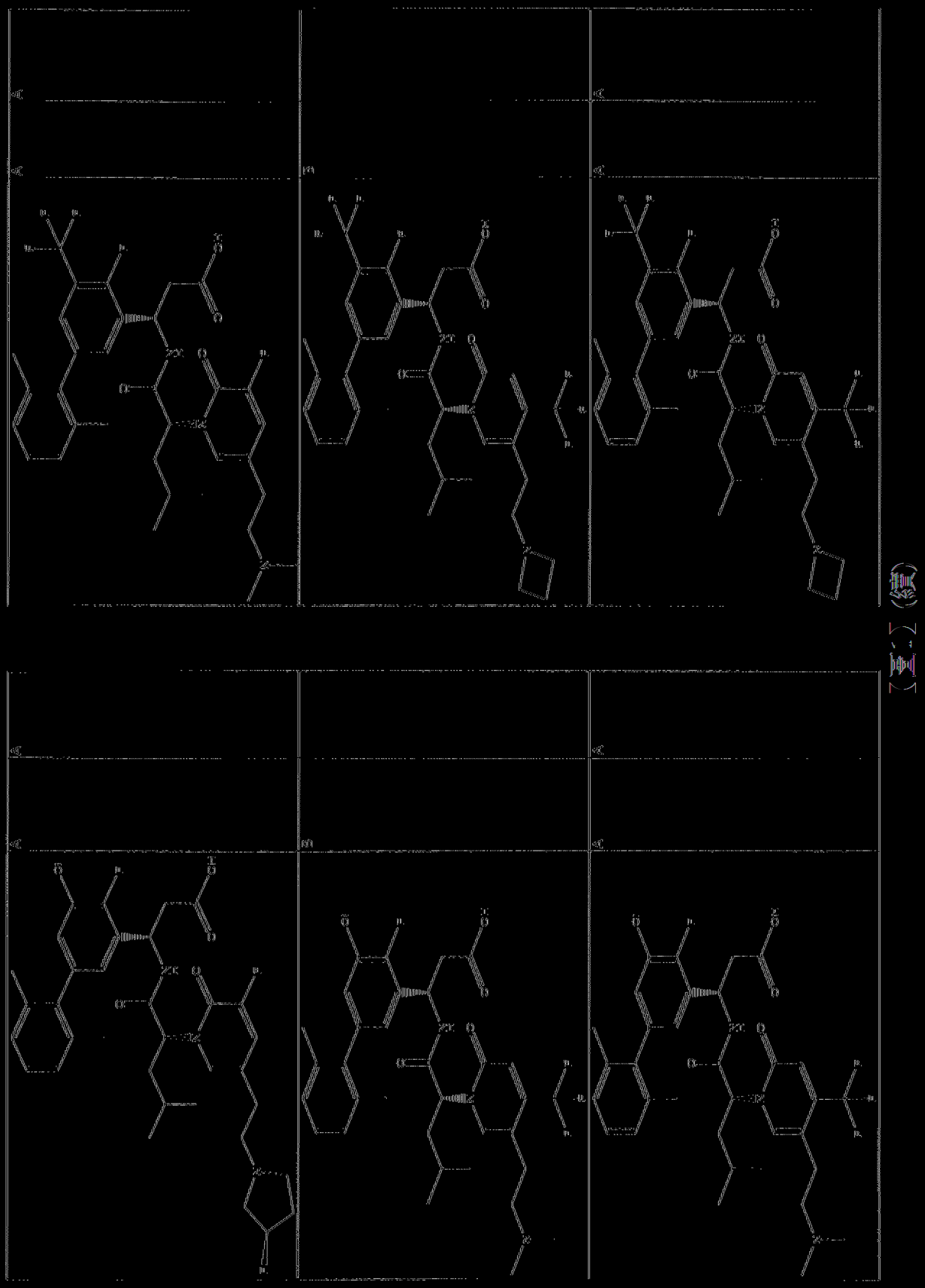


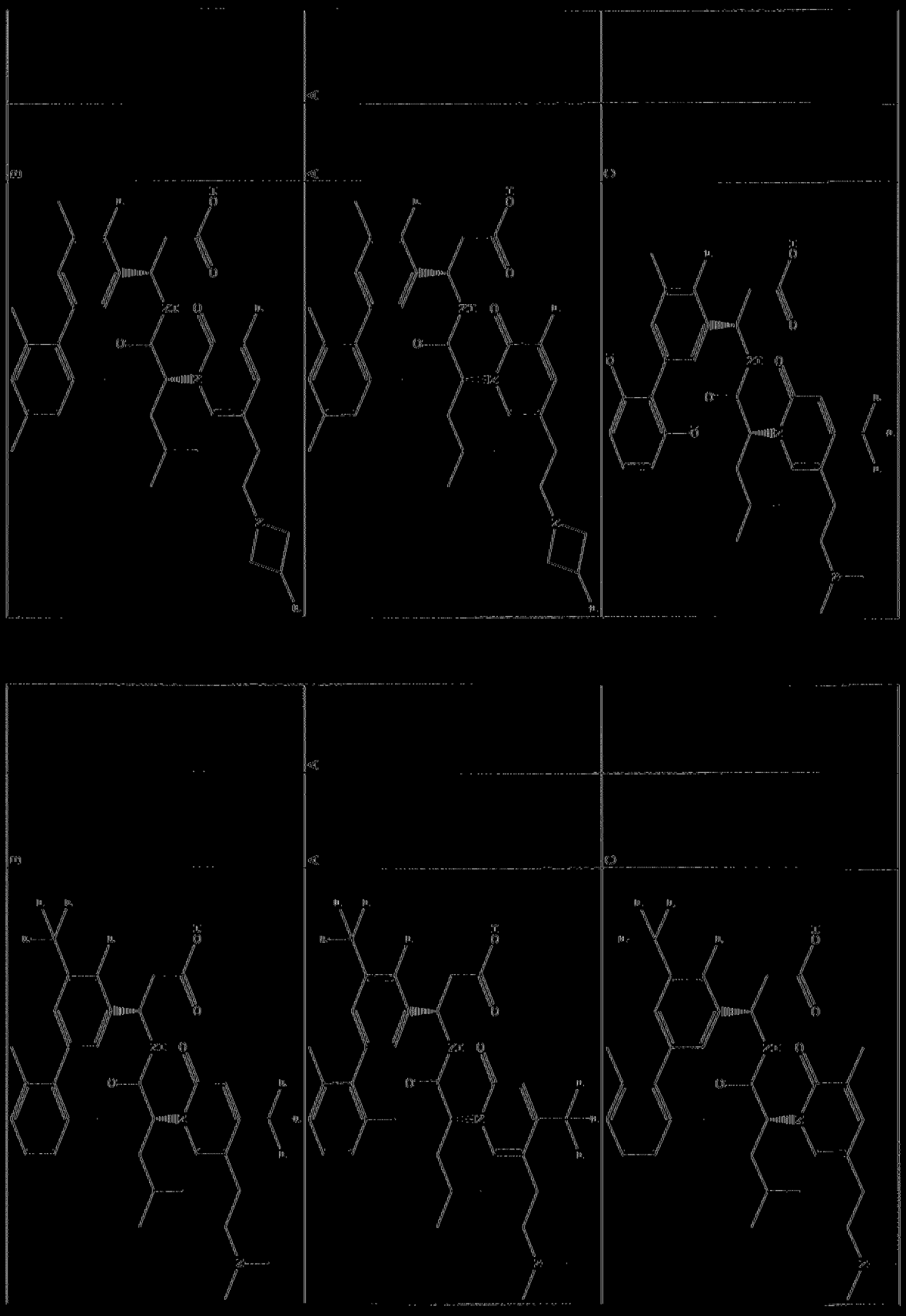
圖1-2(續)

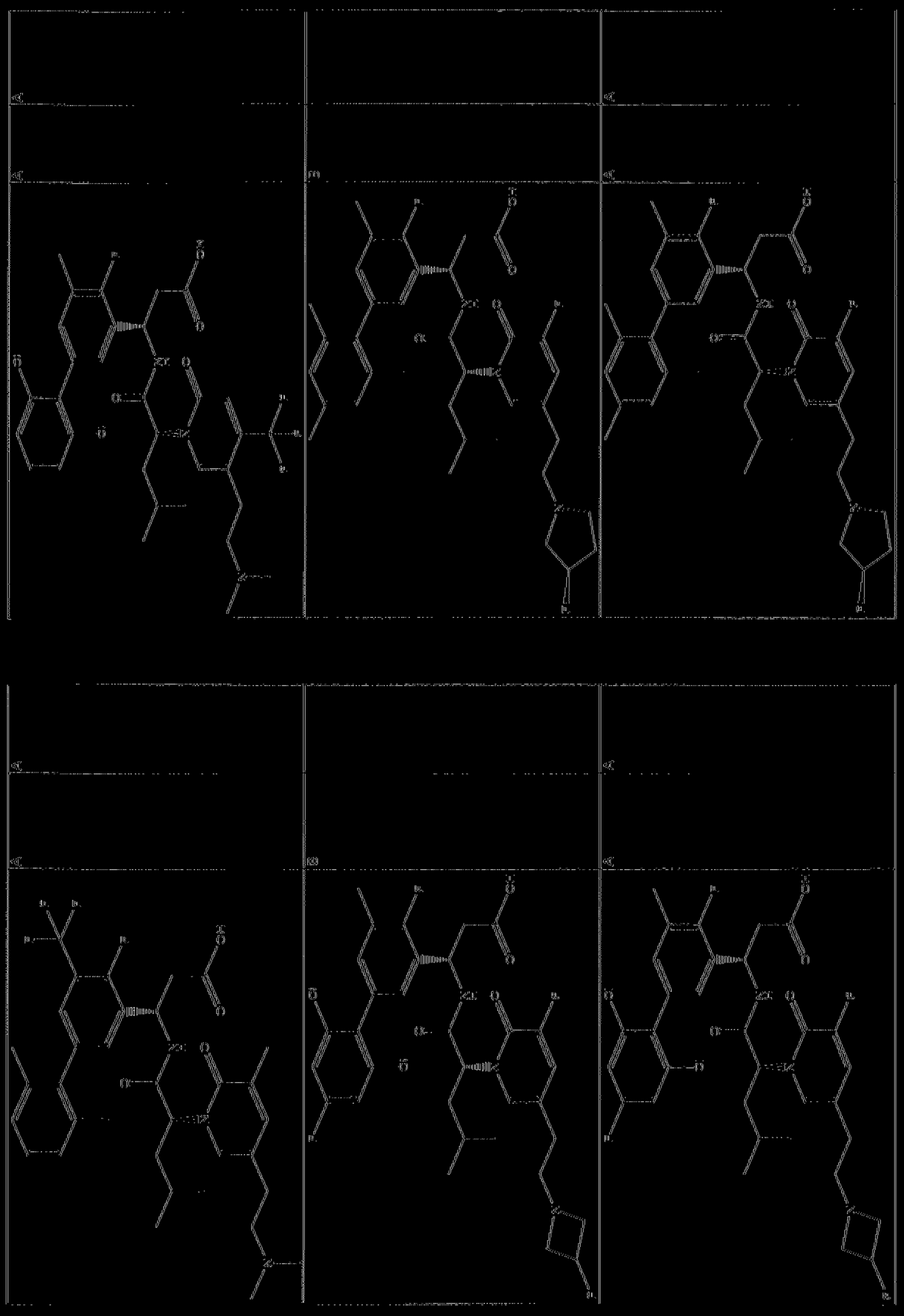


圖二(續)



圖二(續)





【圖二】(續)

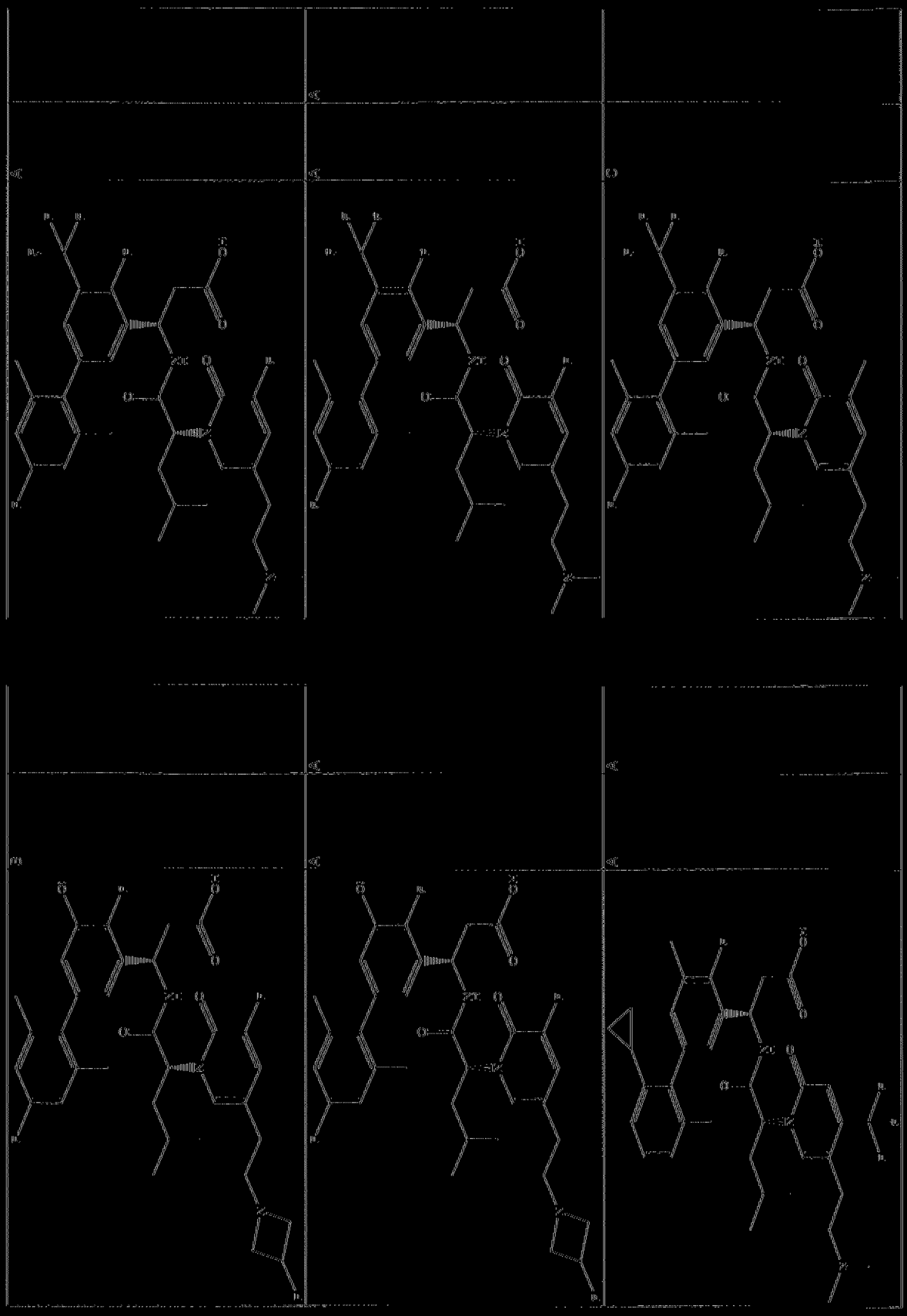
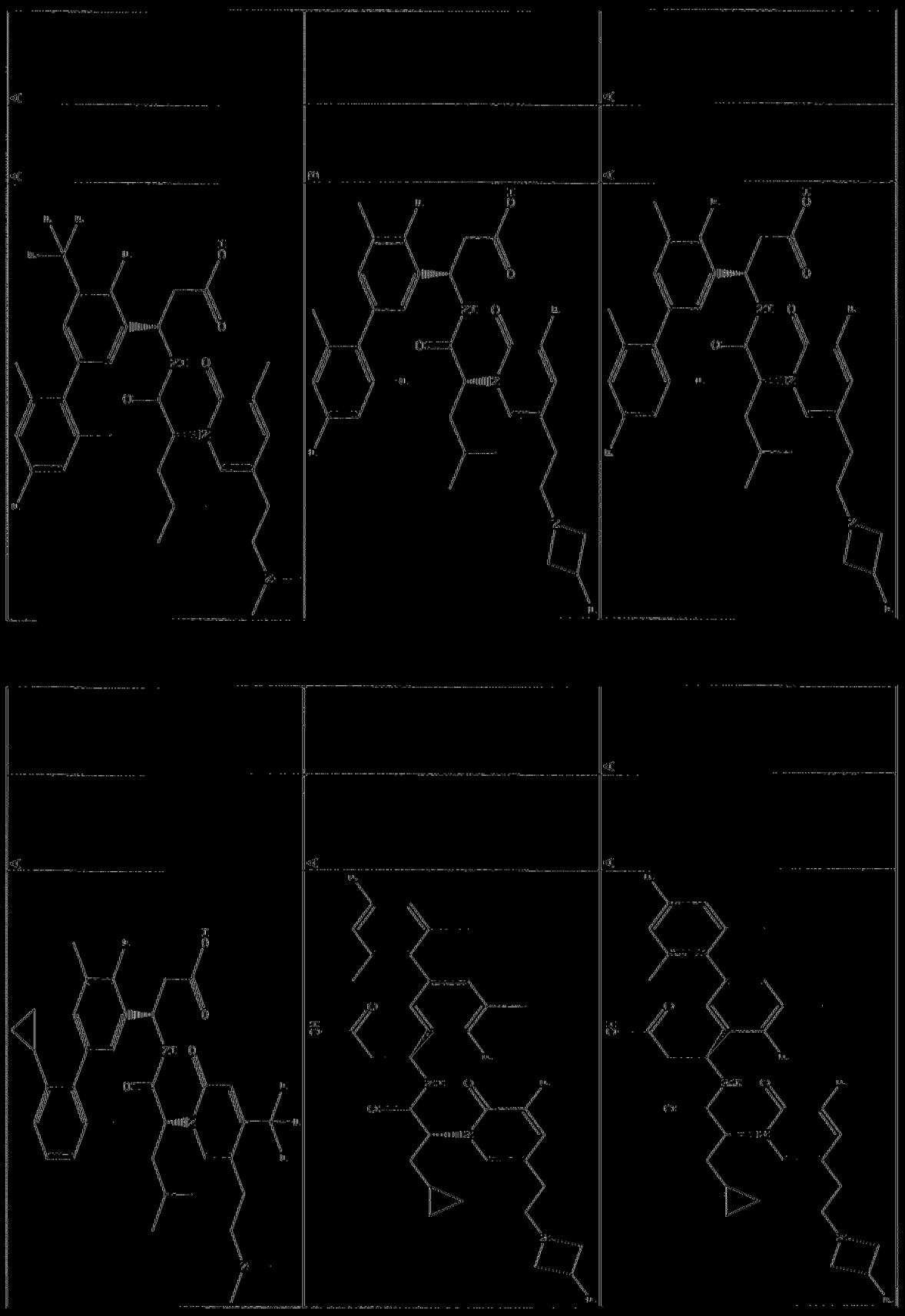
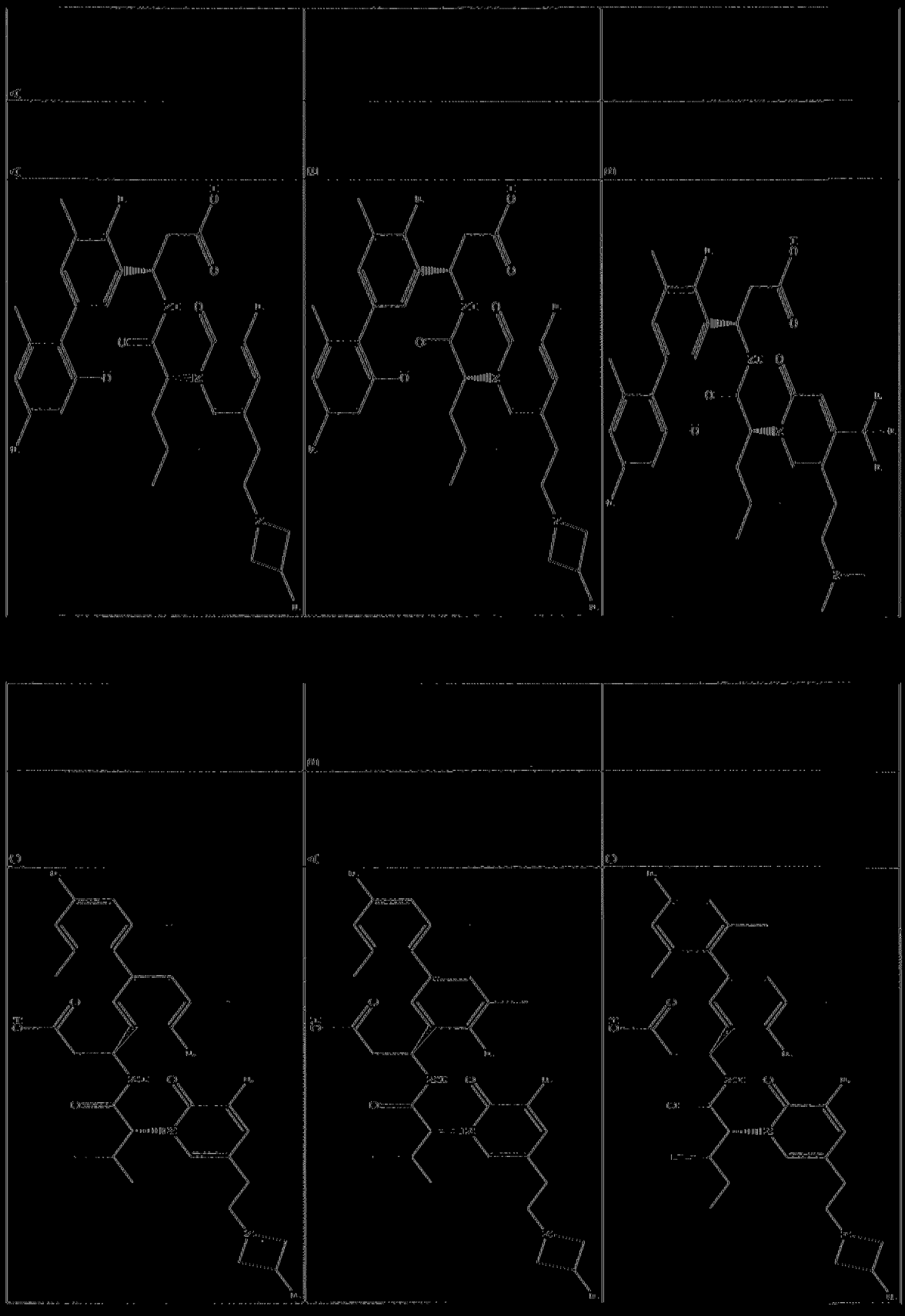
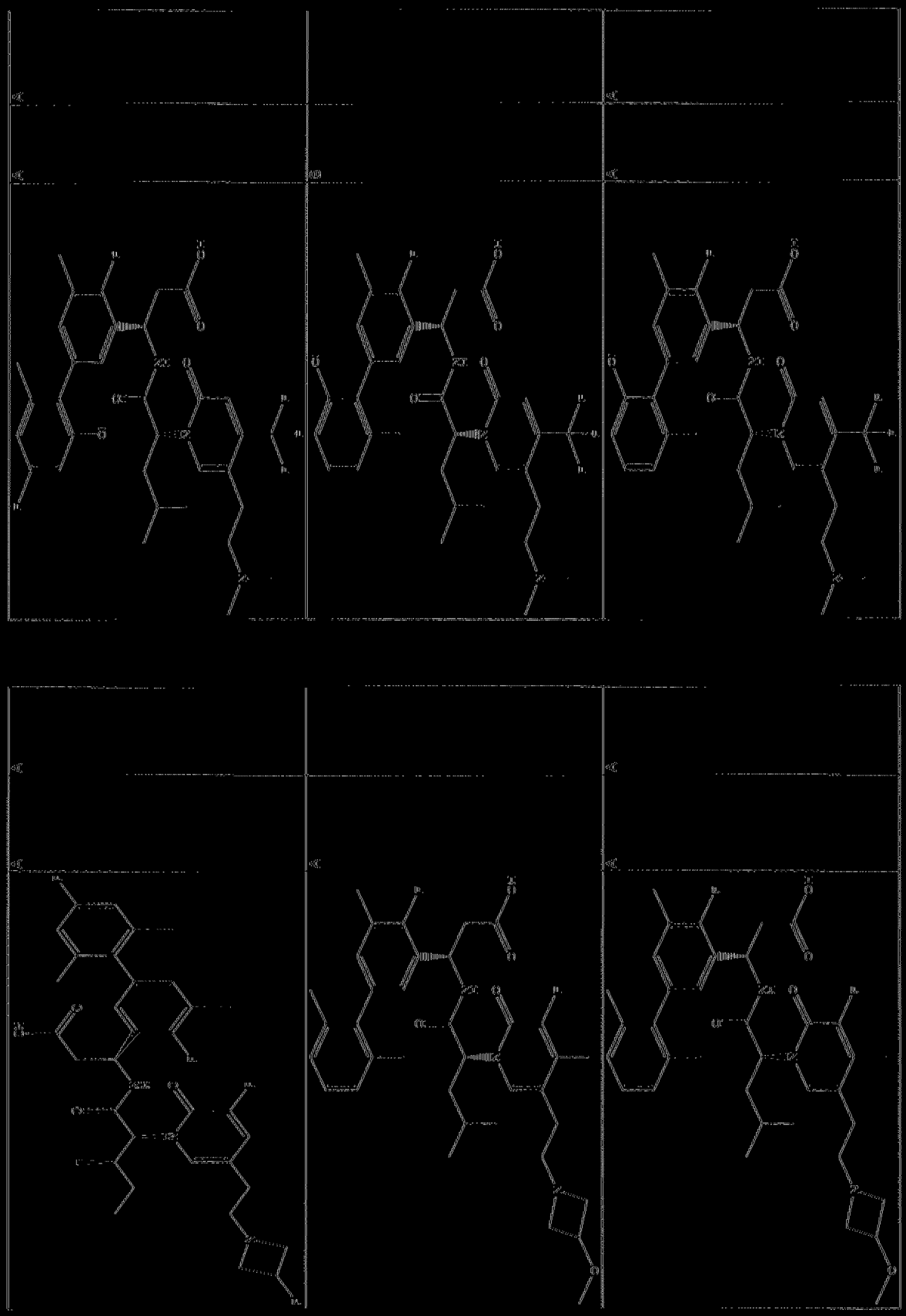
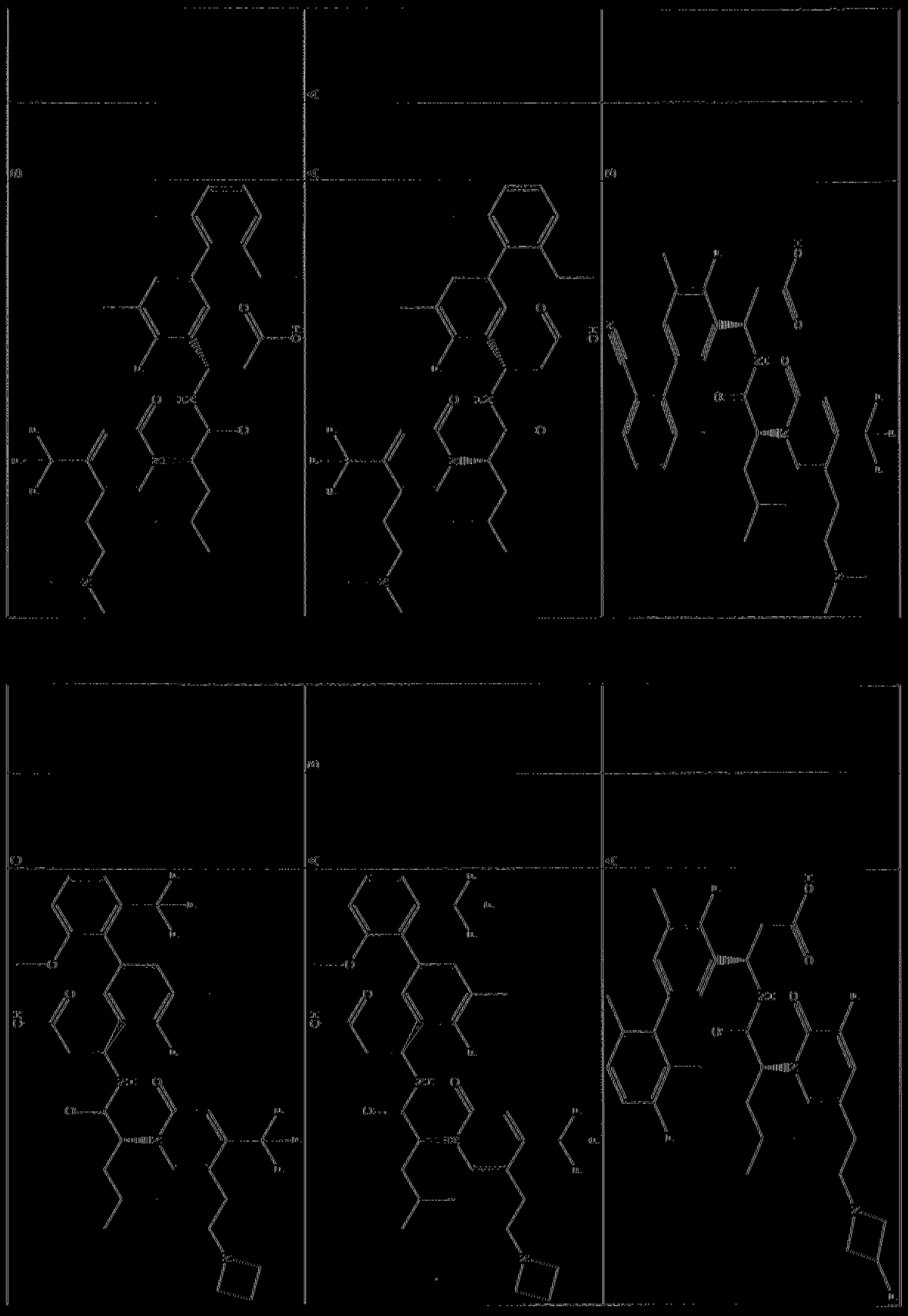


圖1-1(續)

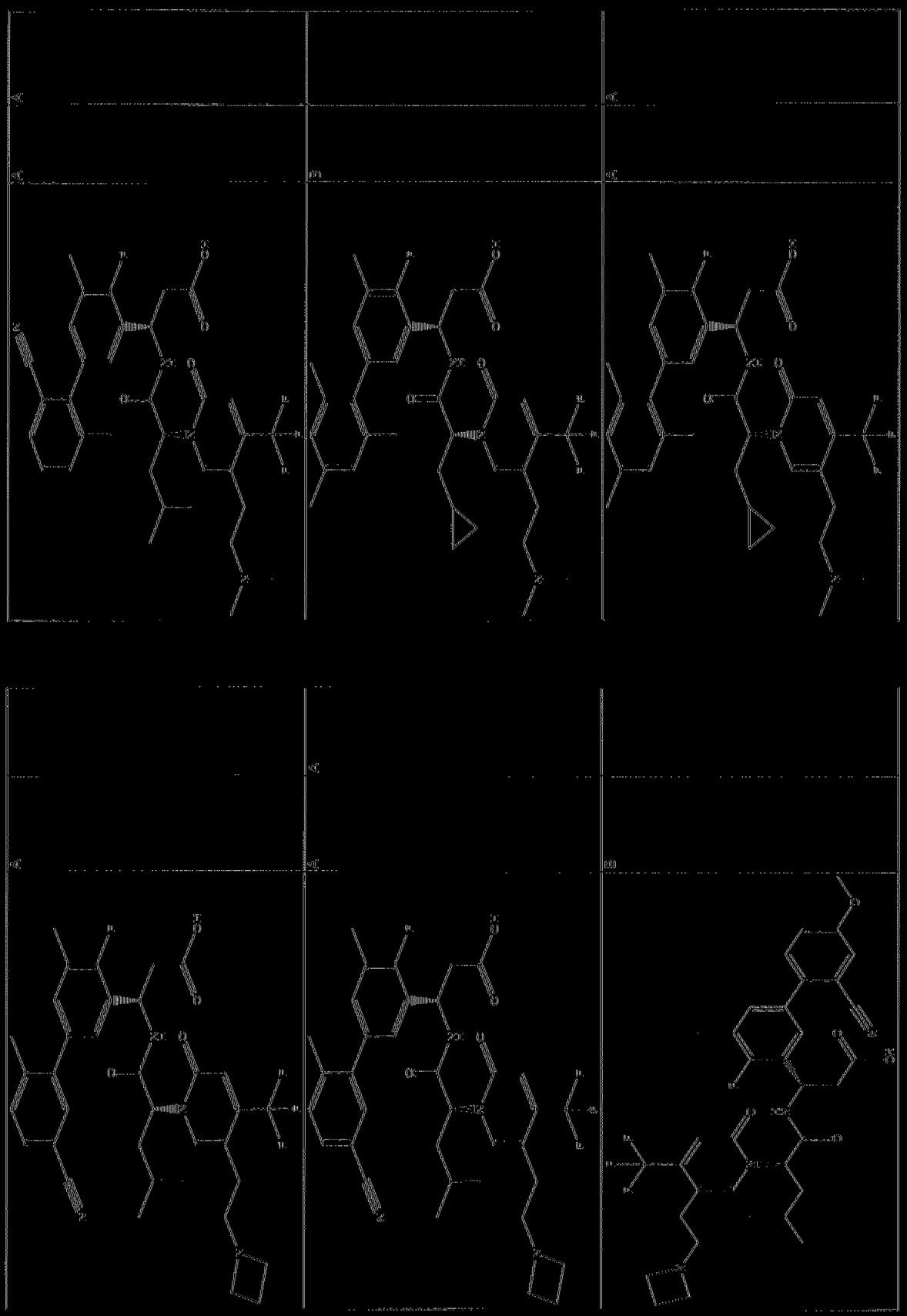


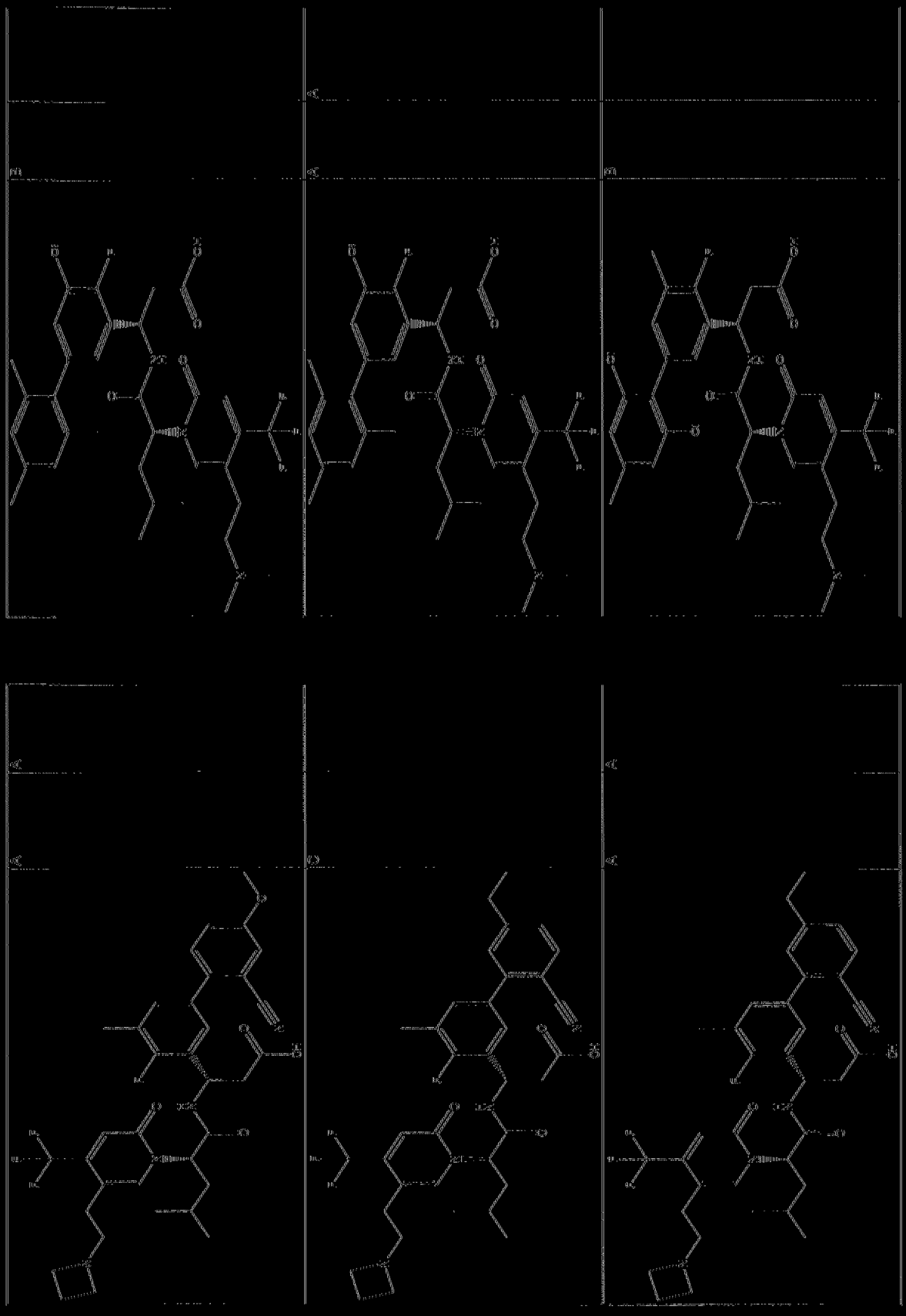


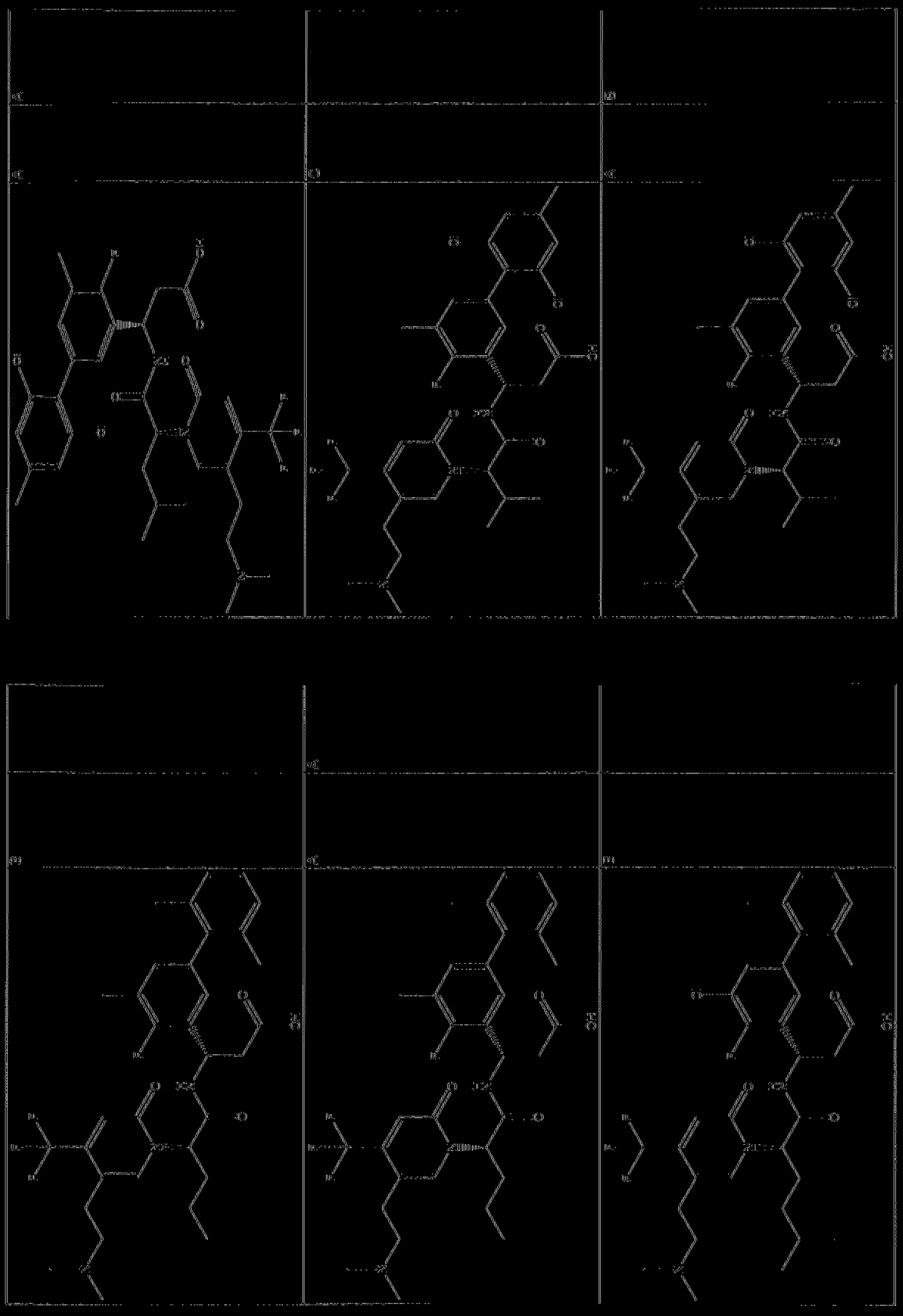




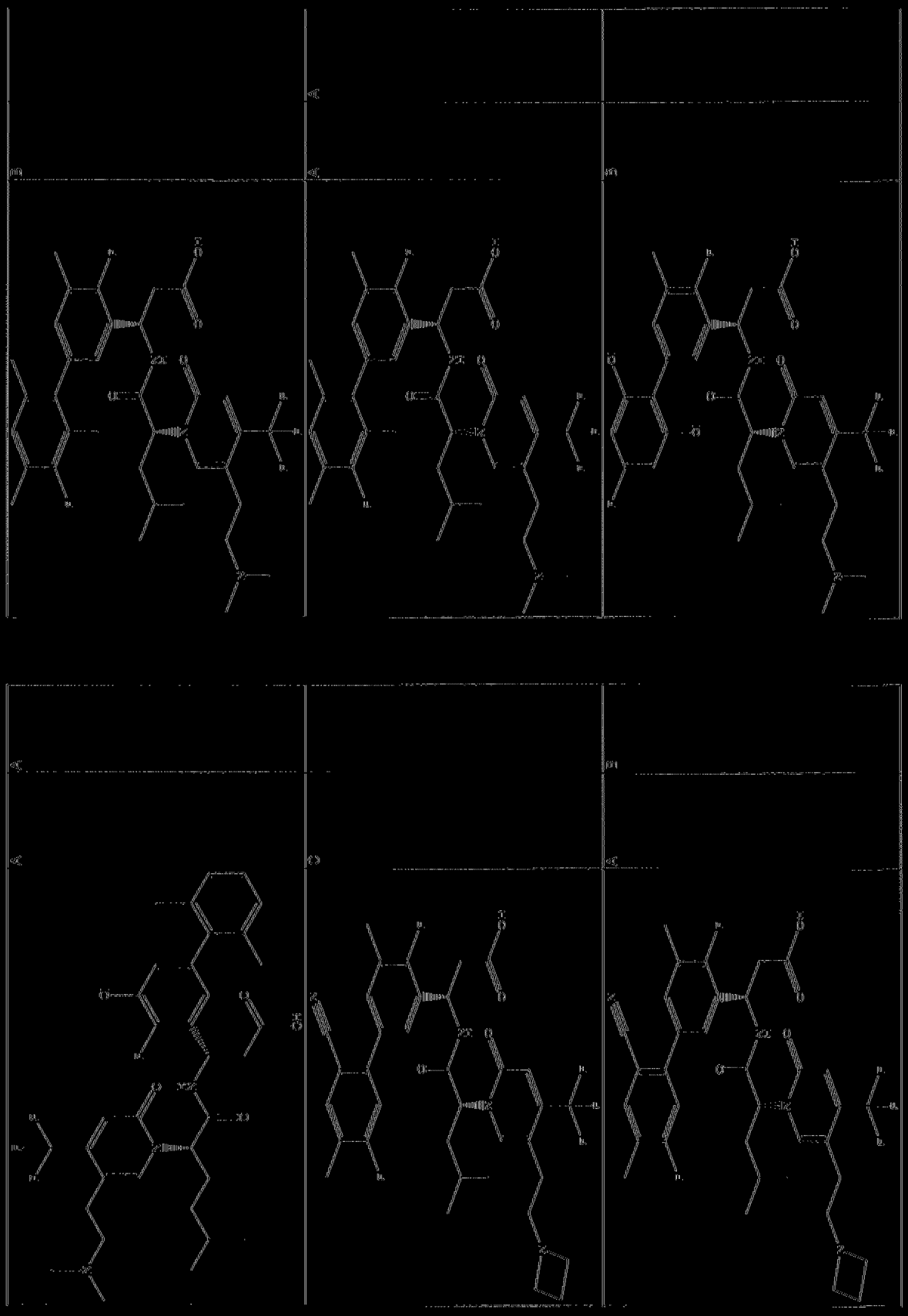
圖二(續)



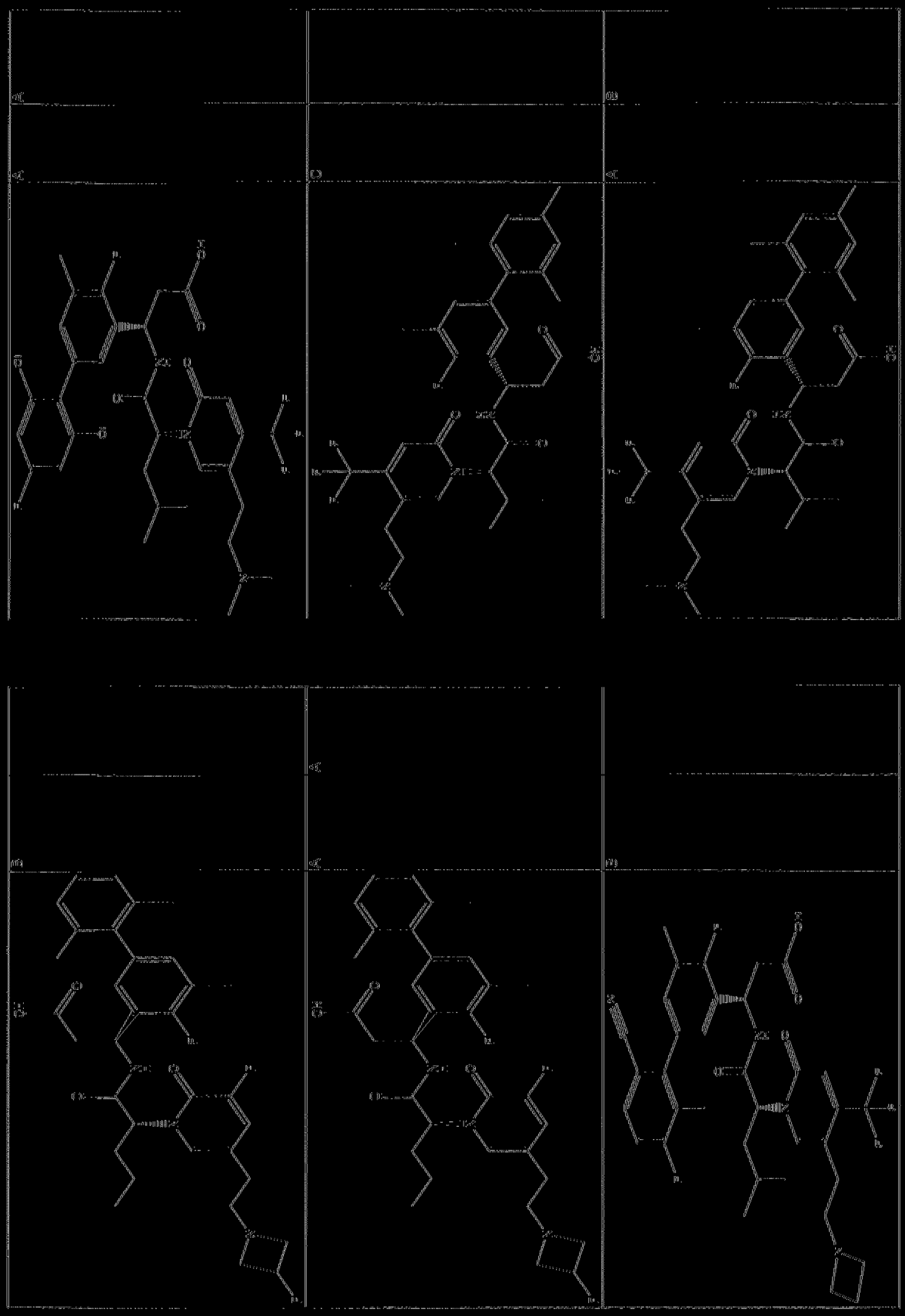


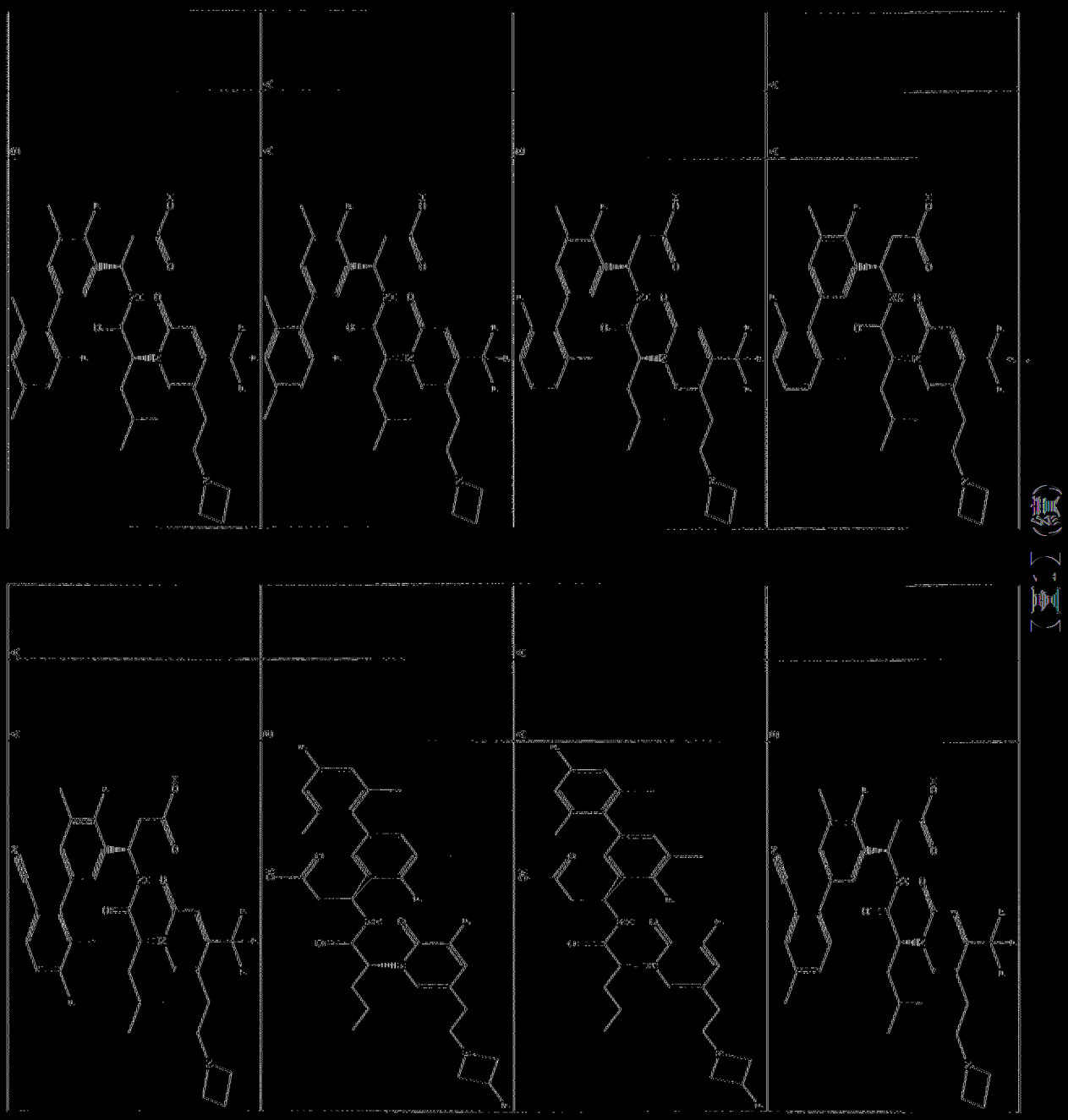


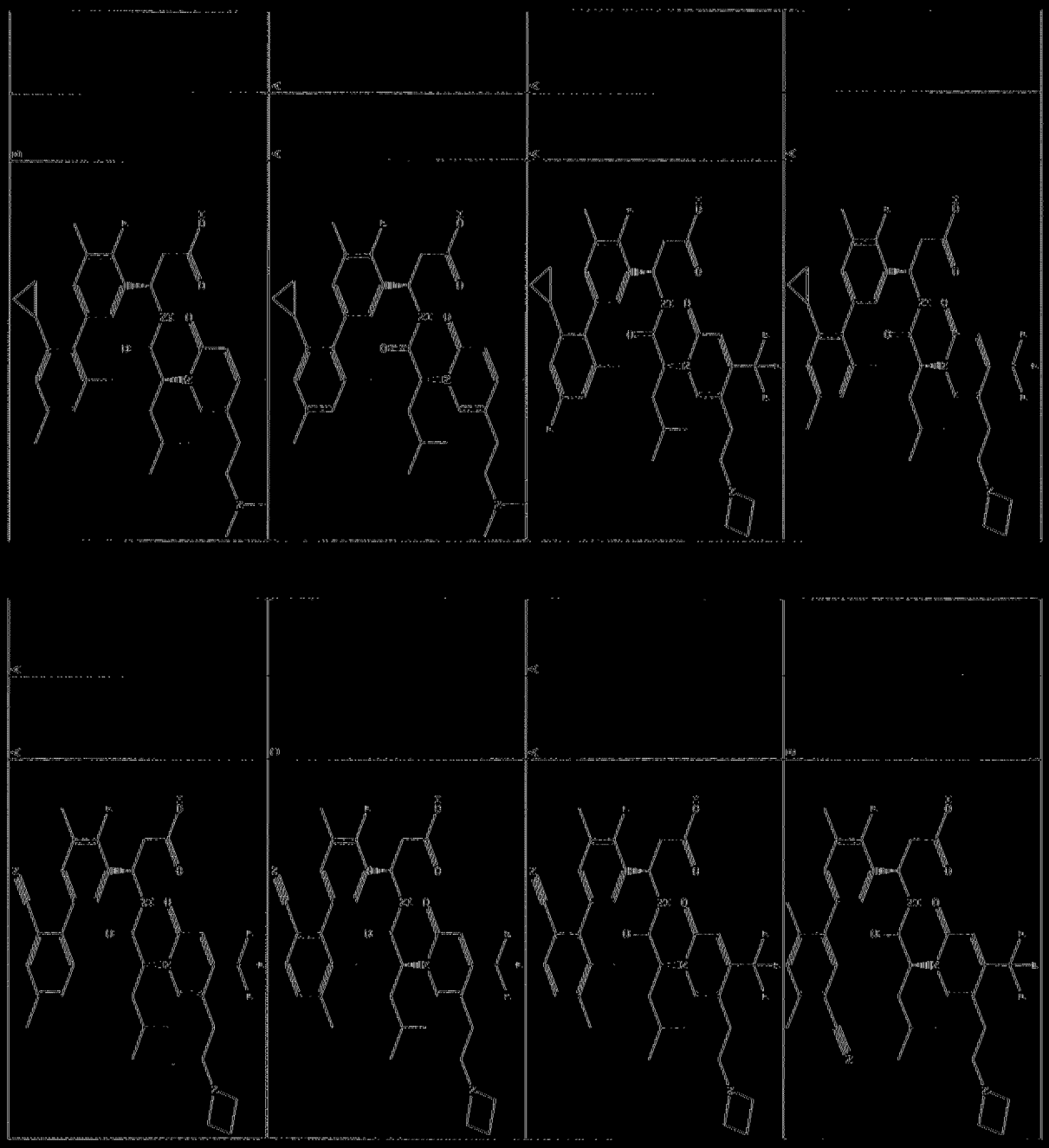
圖二(續)



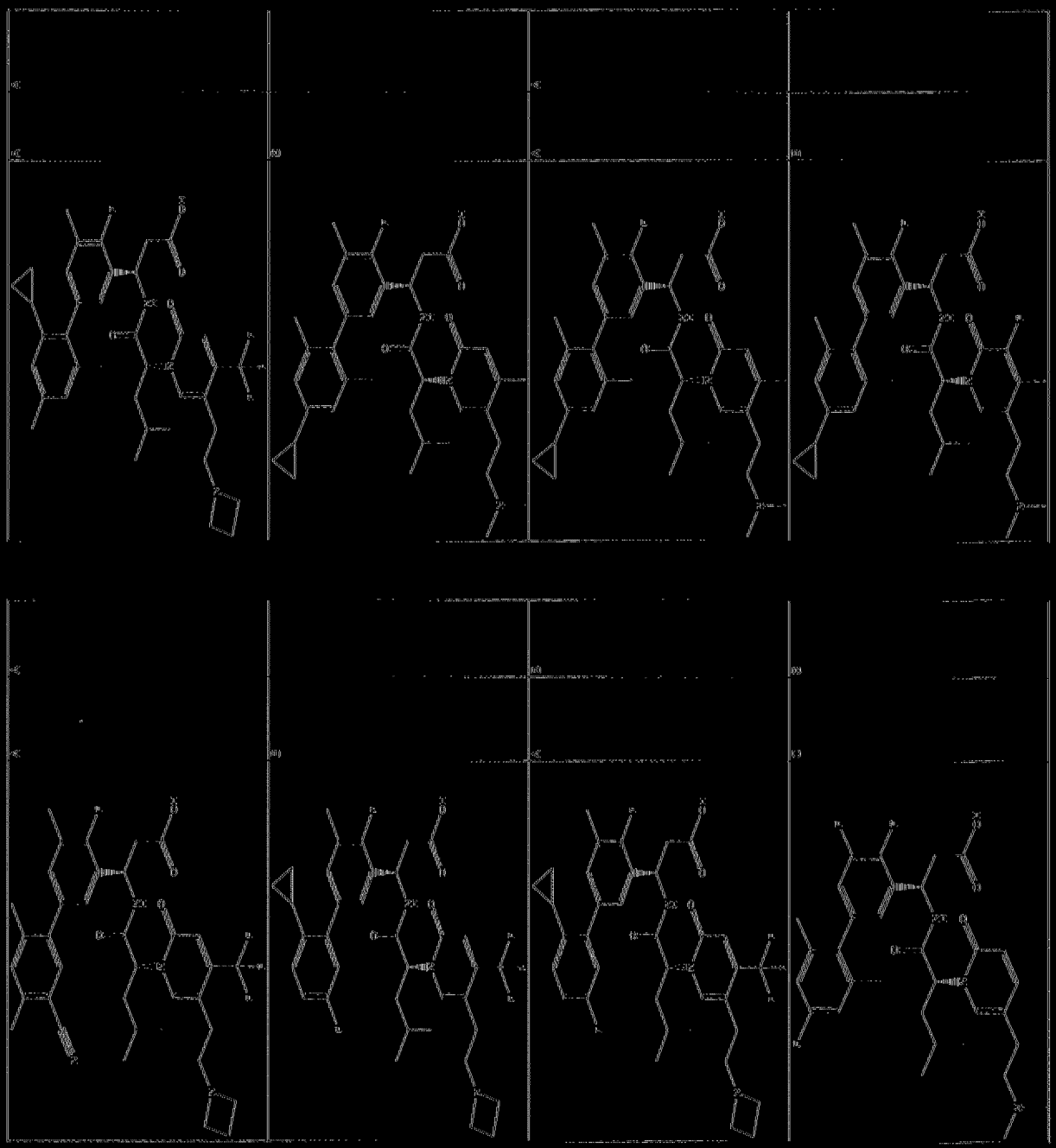
圖二(續)

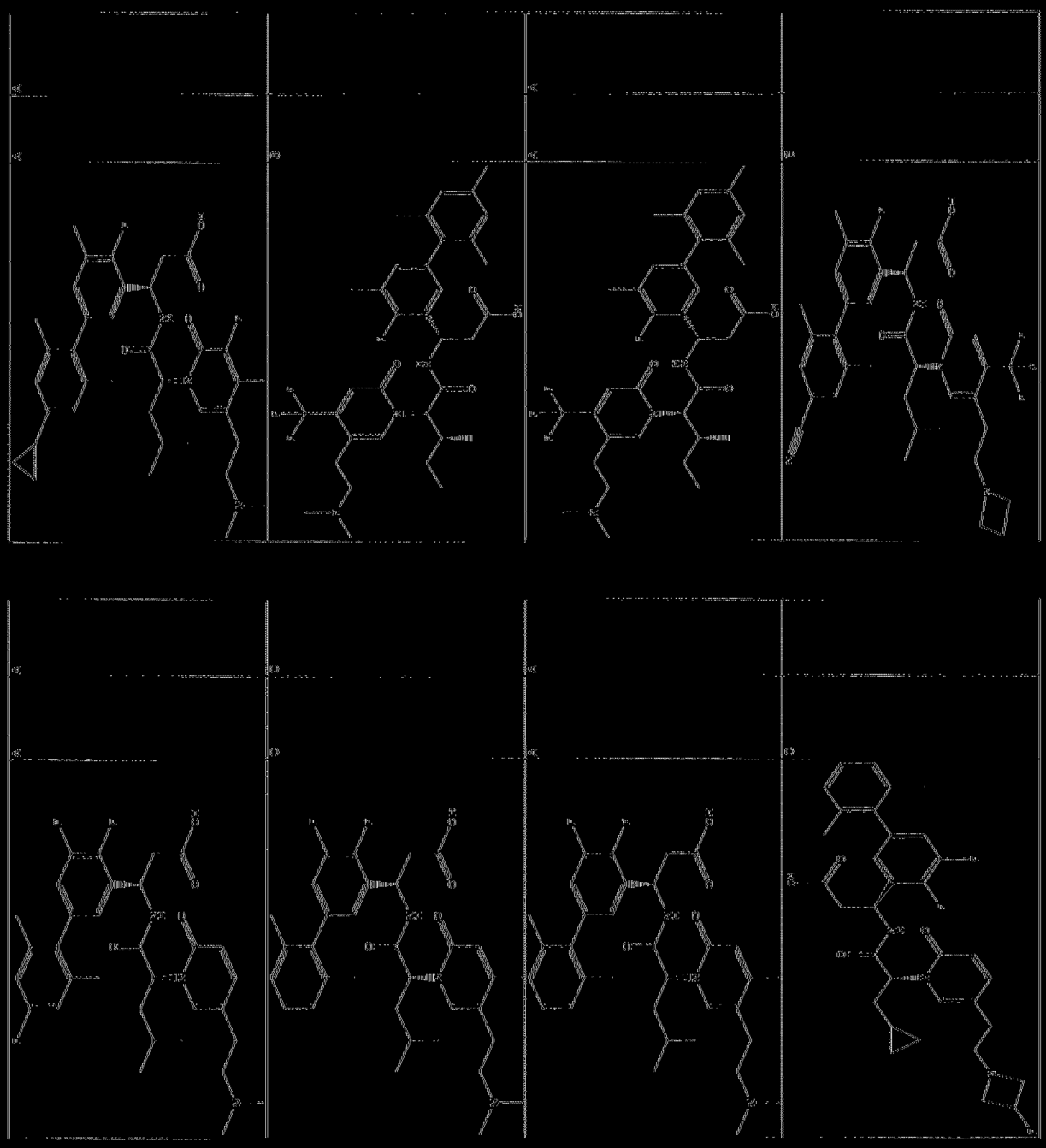




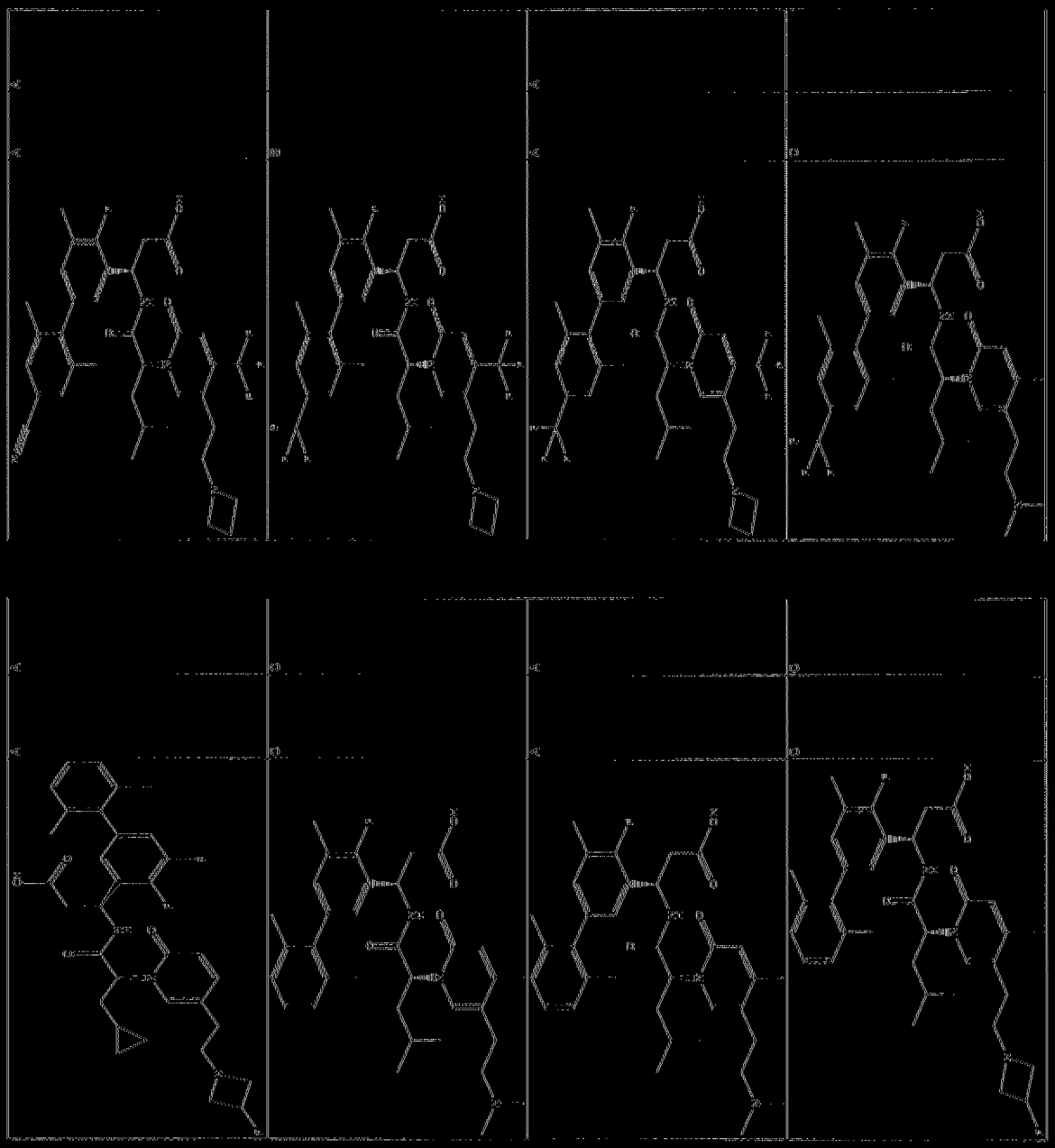


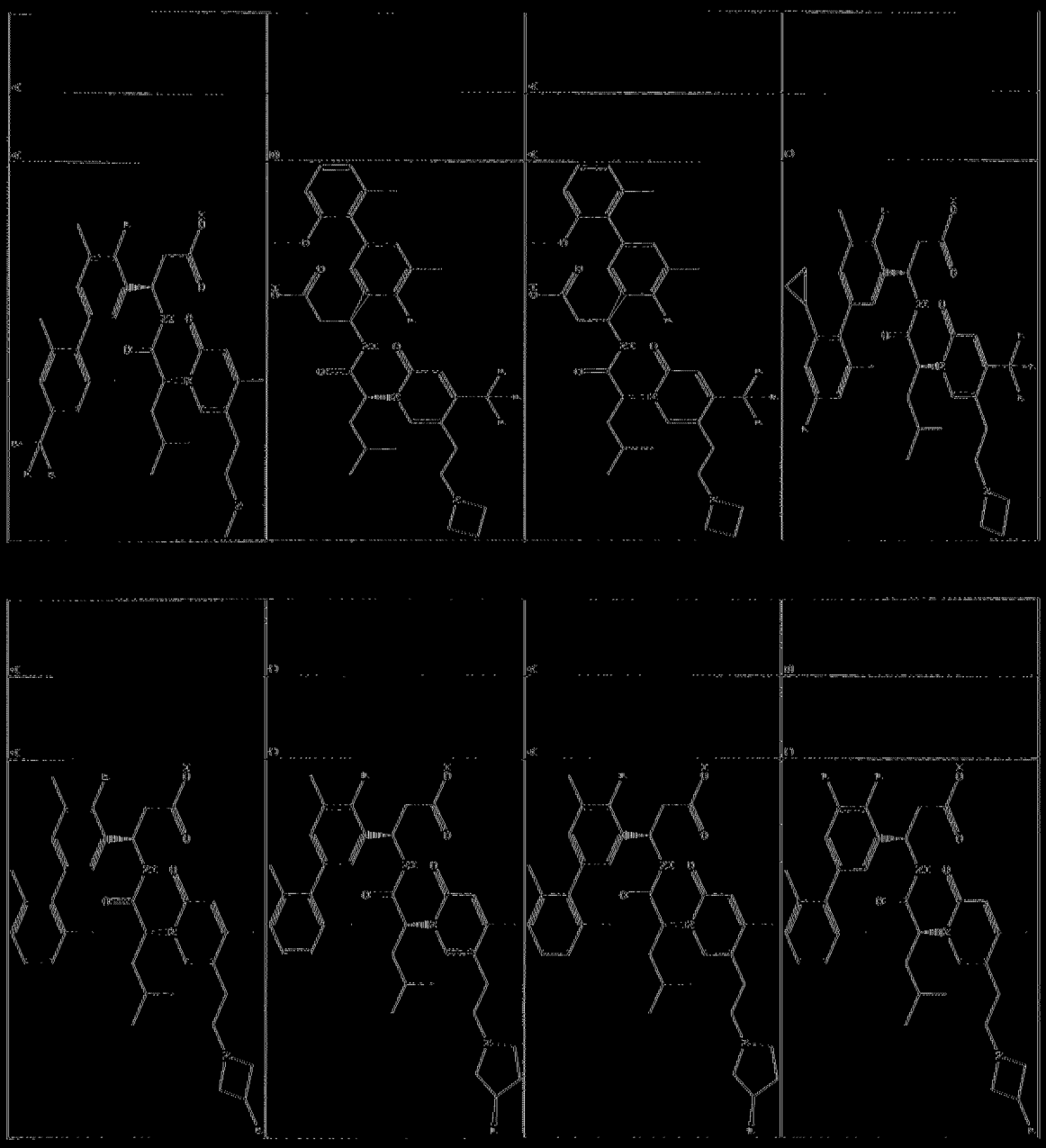
圖二(續)

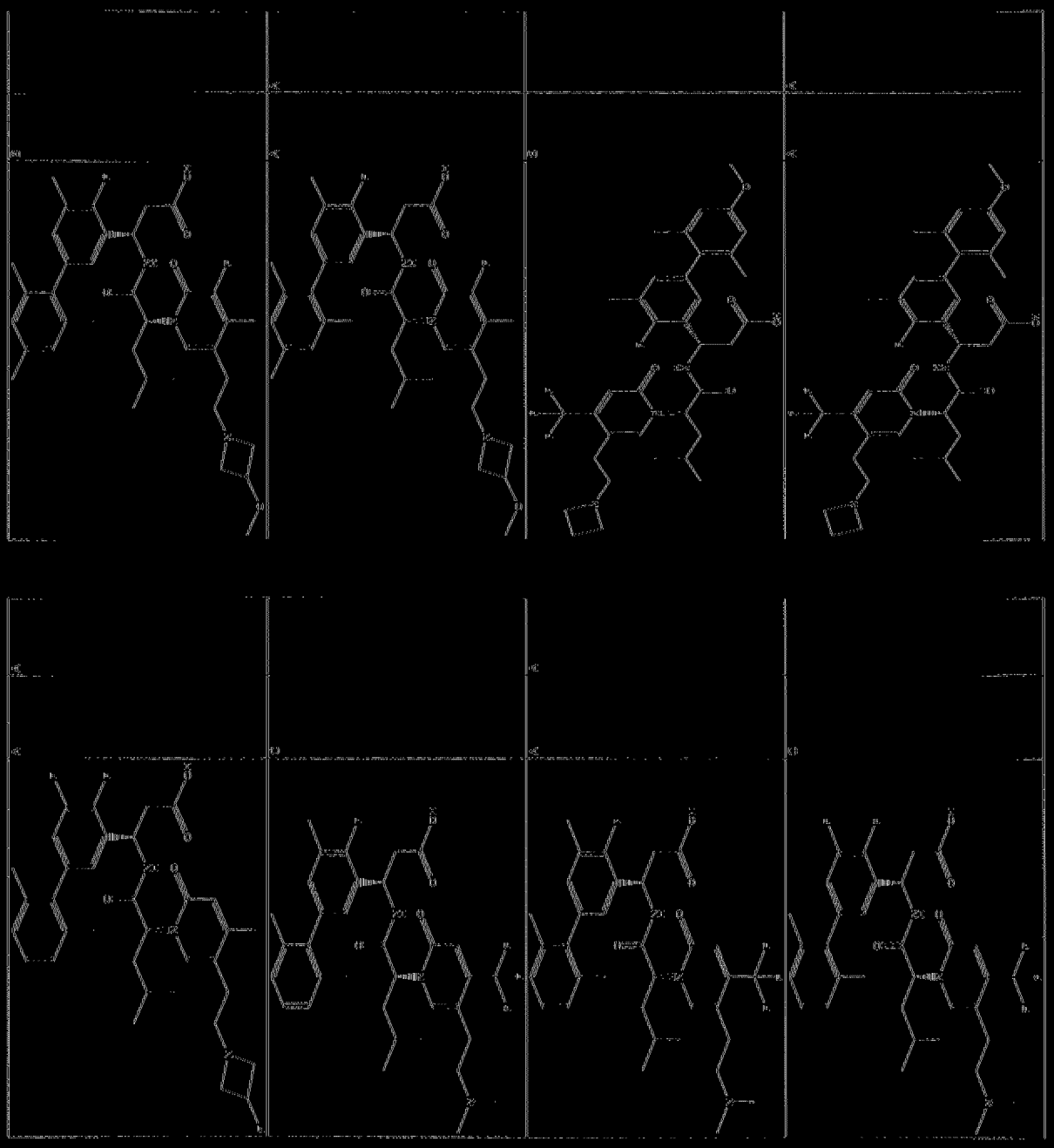


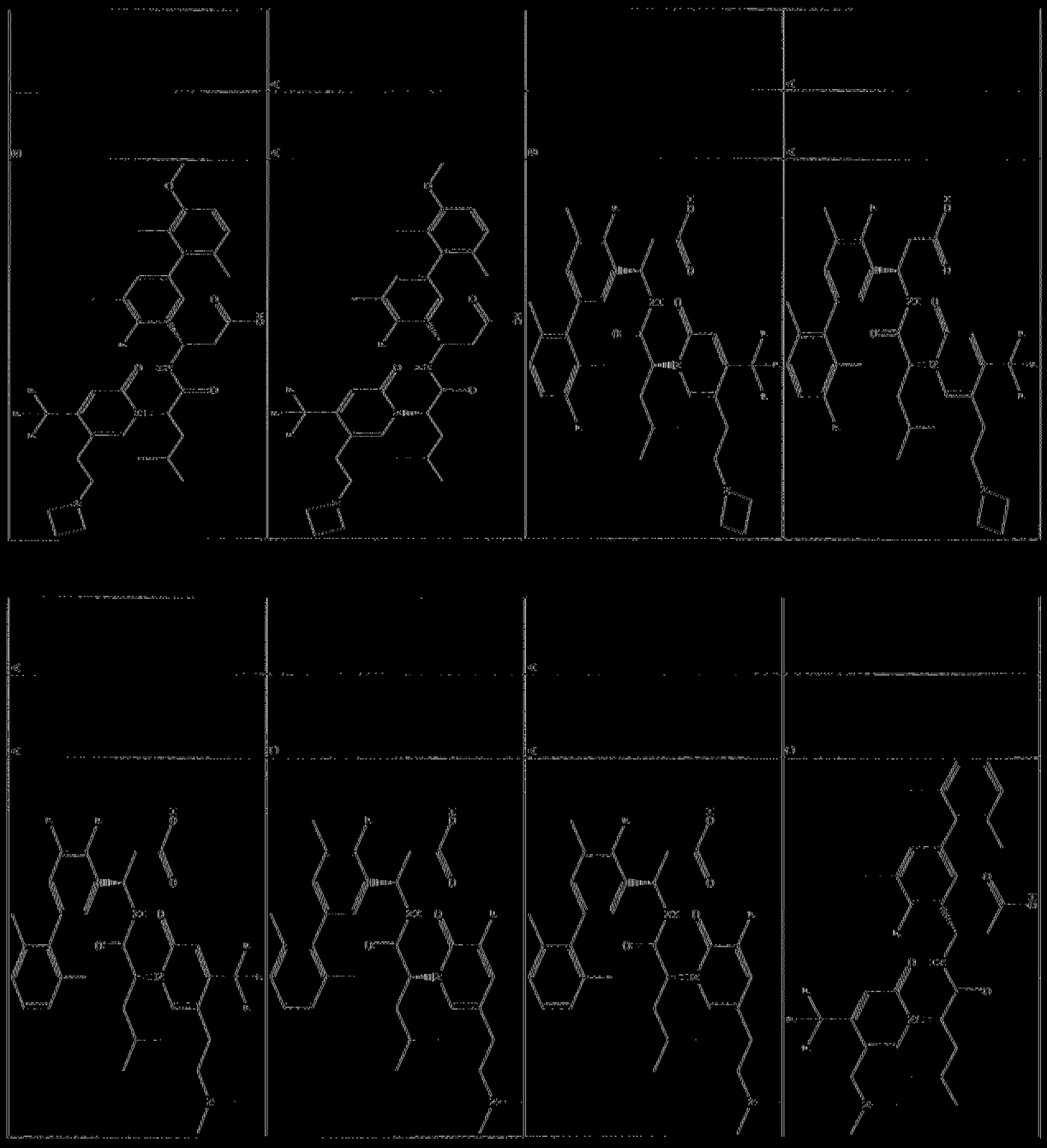


圖二(續)

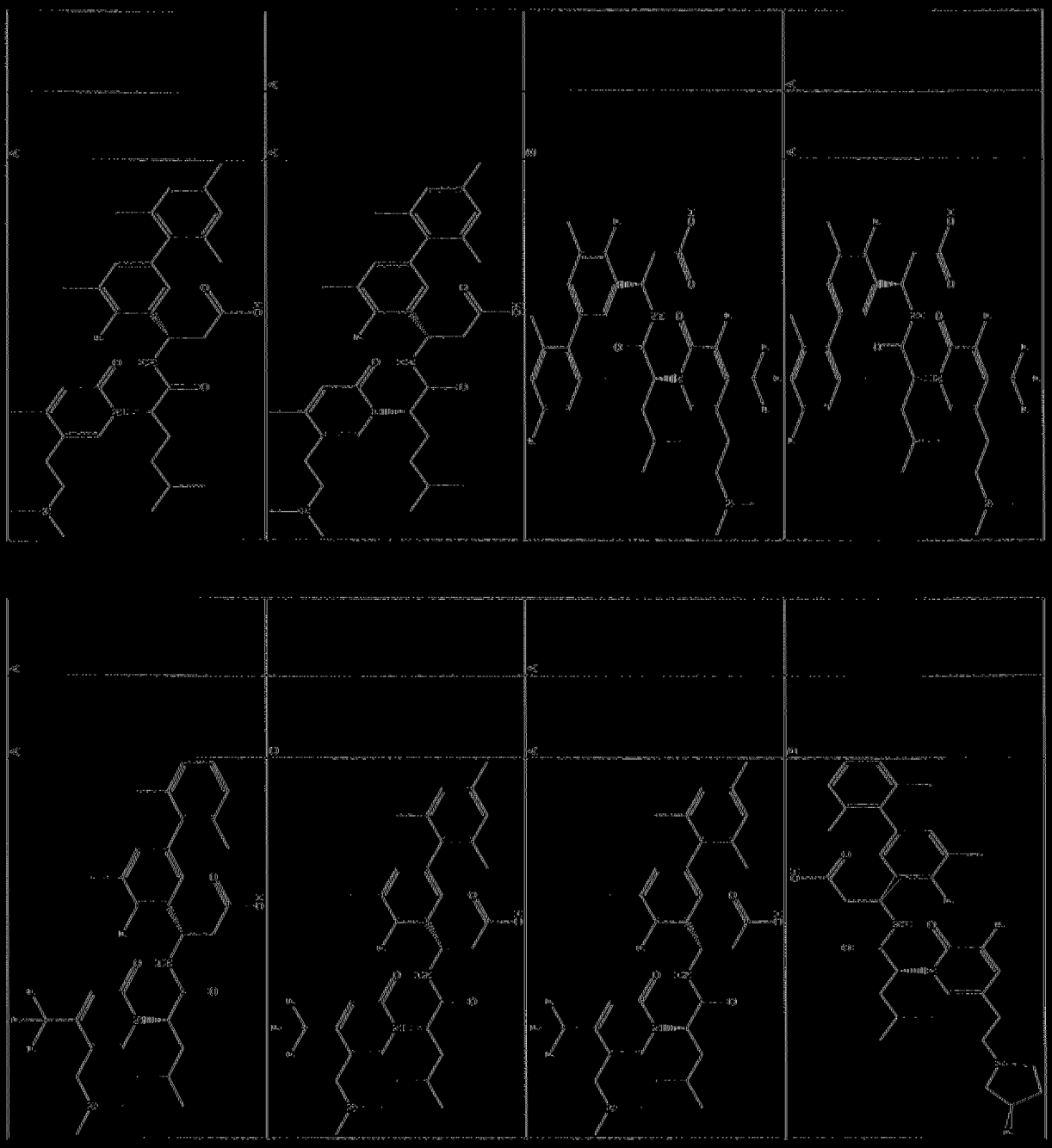




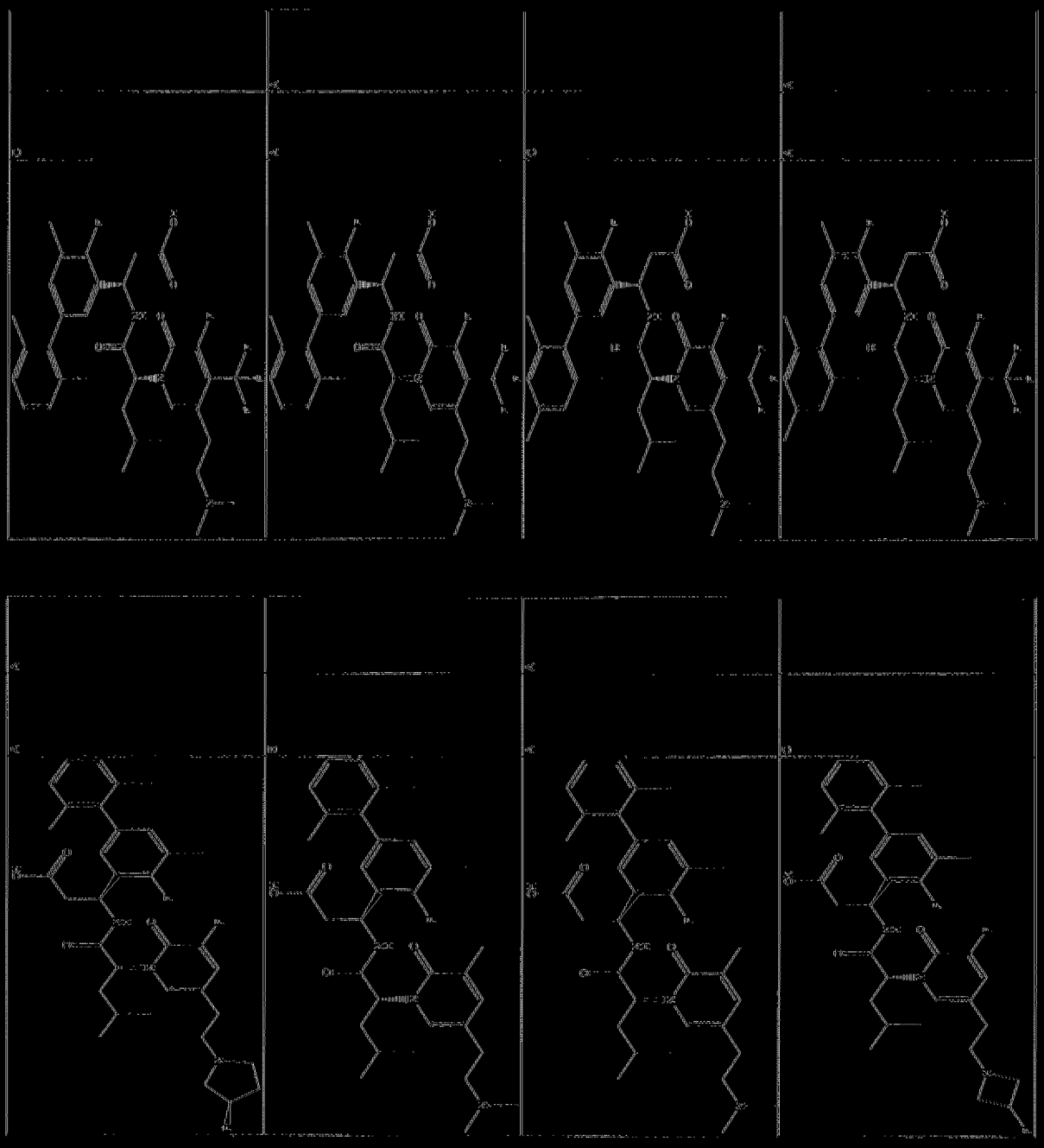




【圖1】(續)



圖二 (續)



圖二(續)

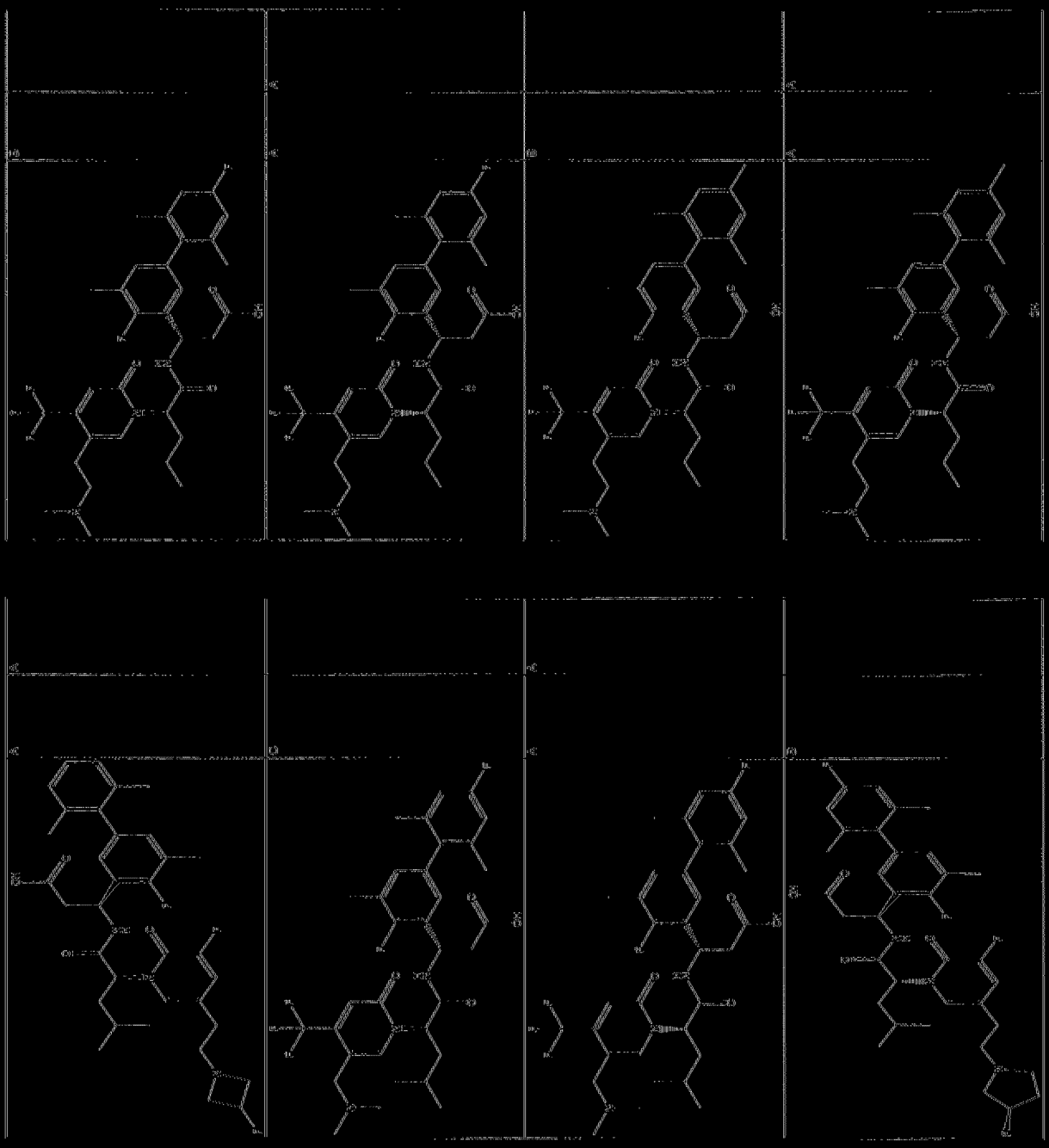
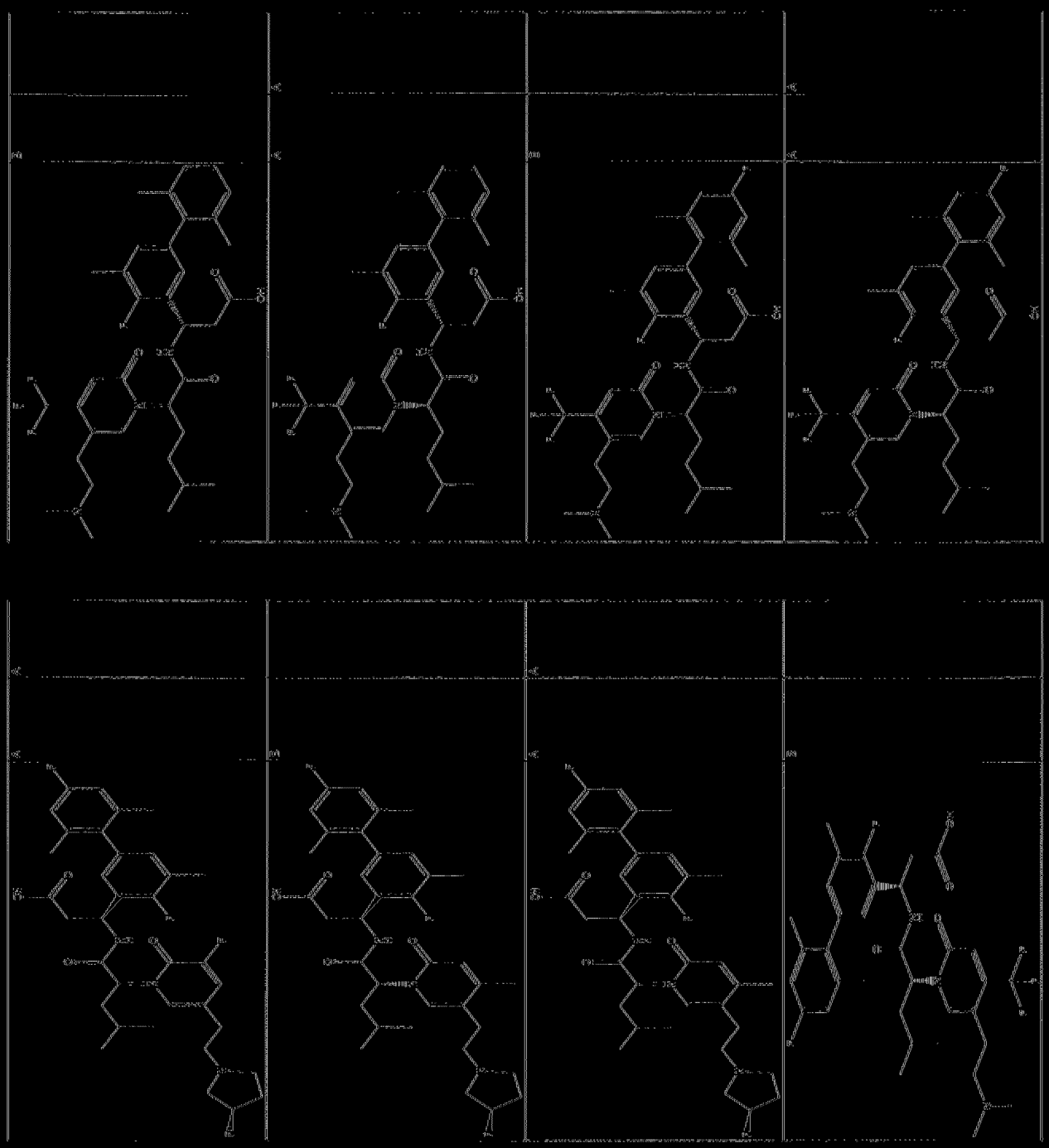
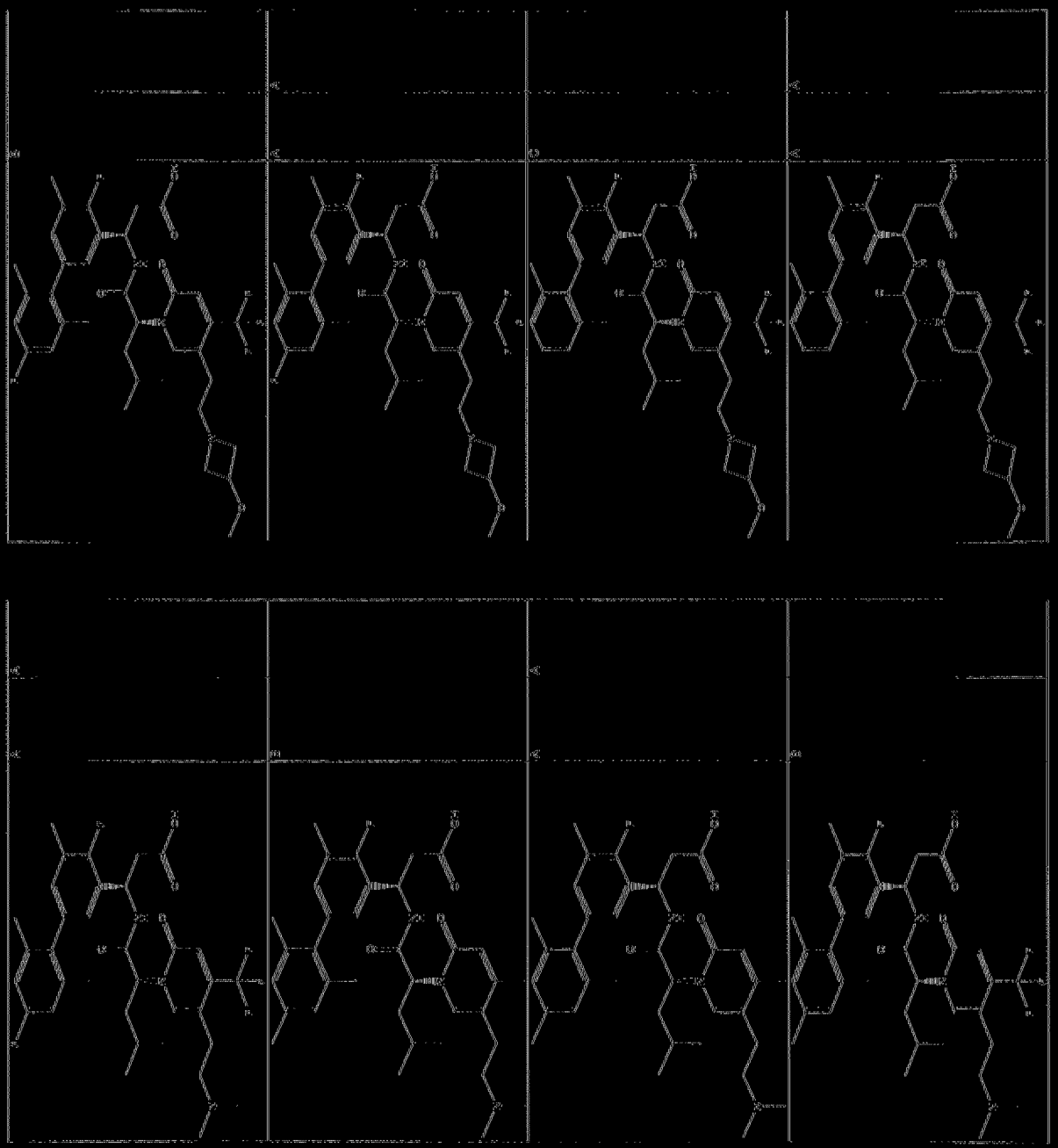


圖1(續)

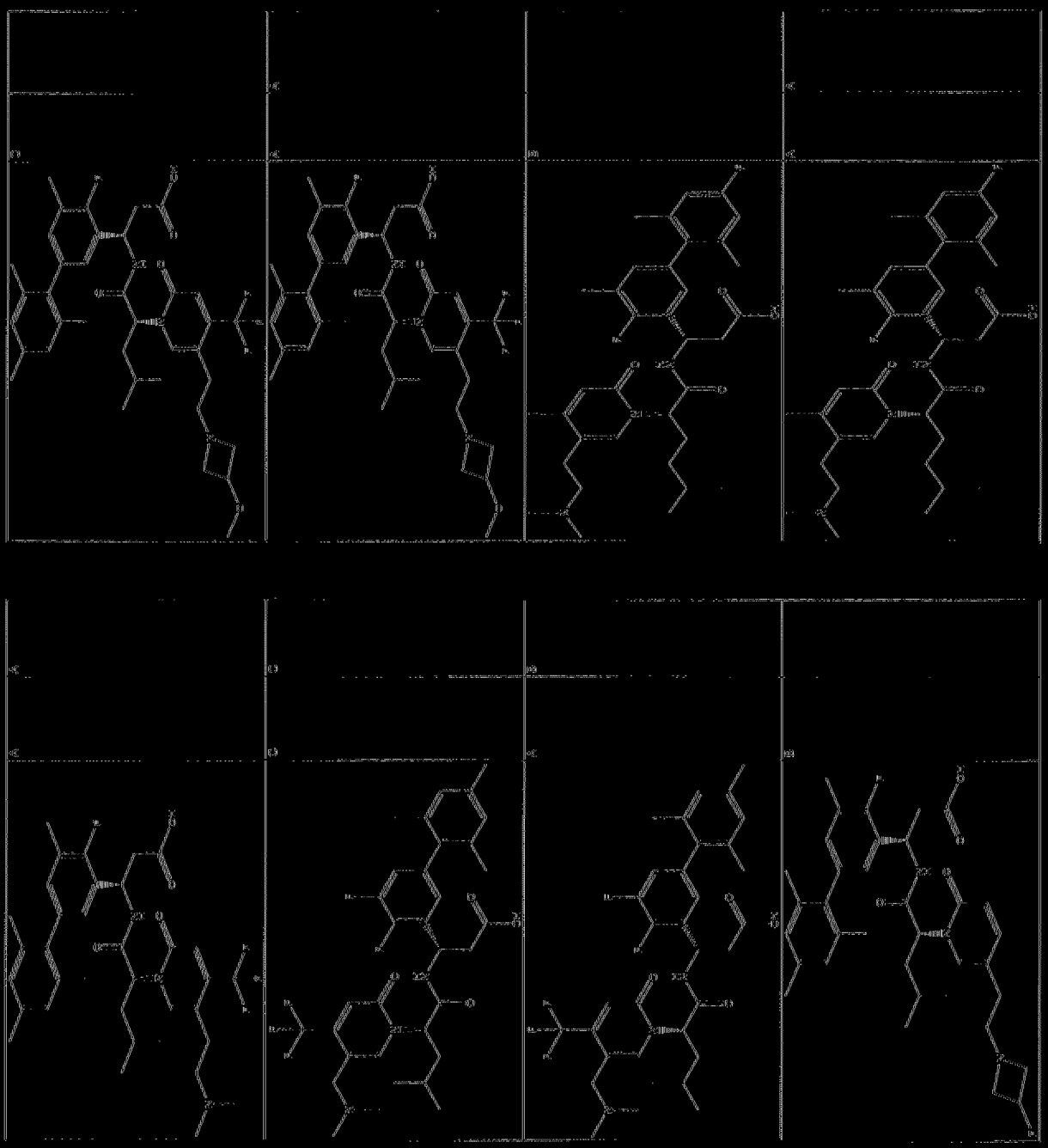


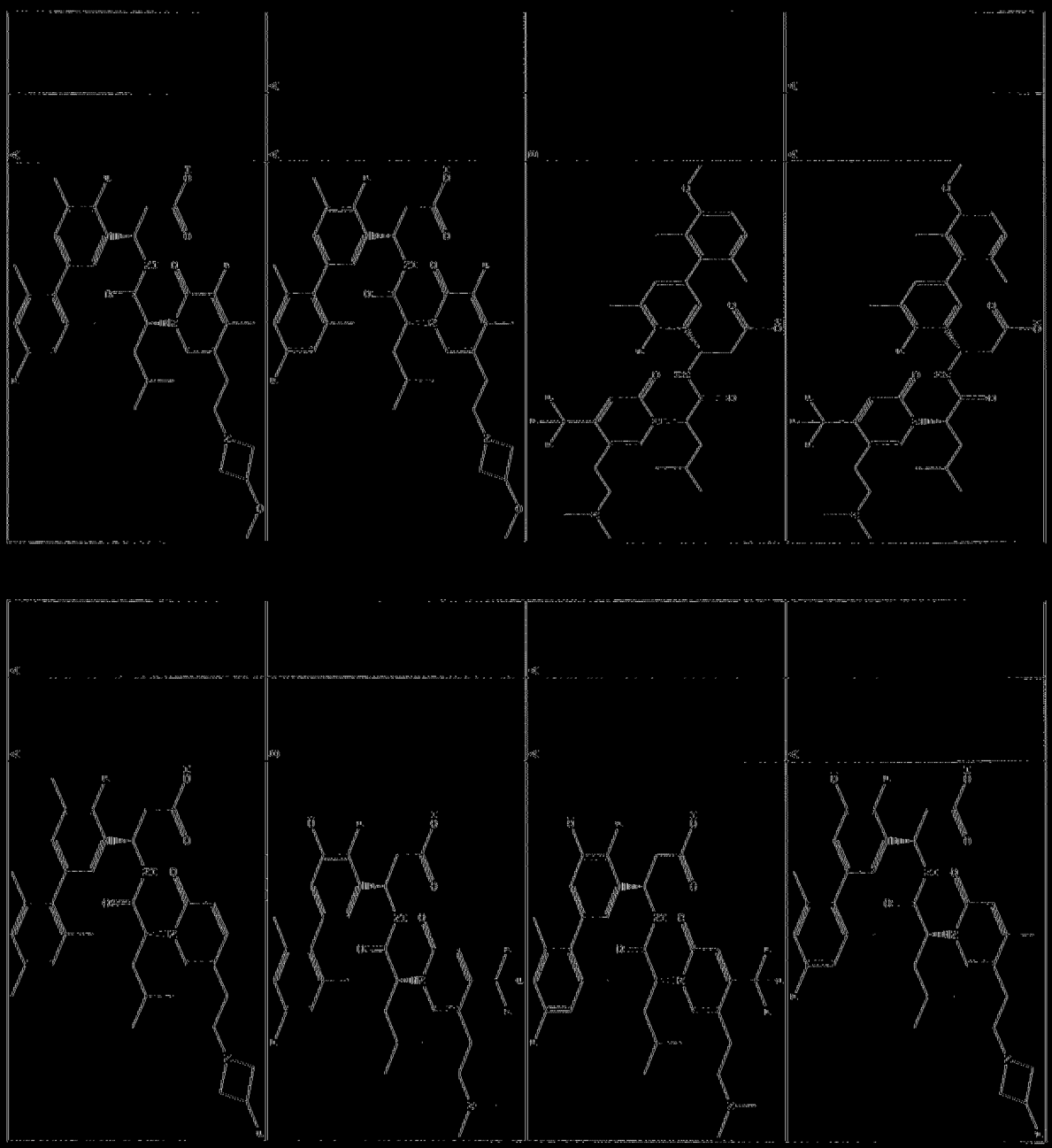
圖二(續)



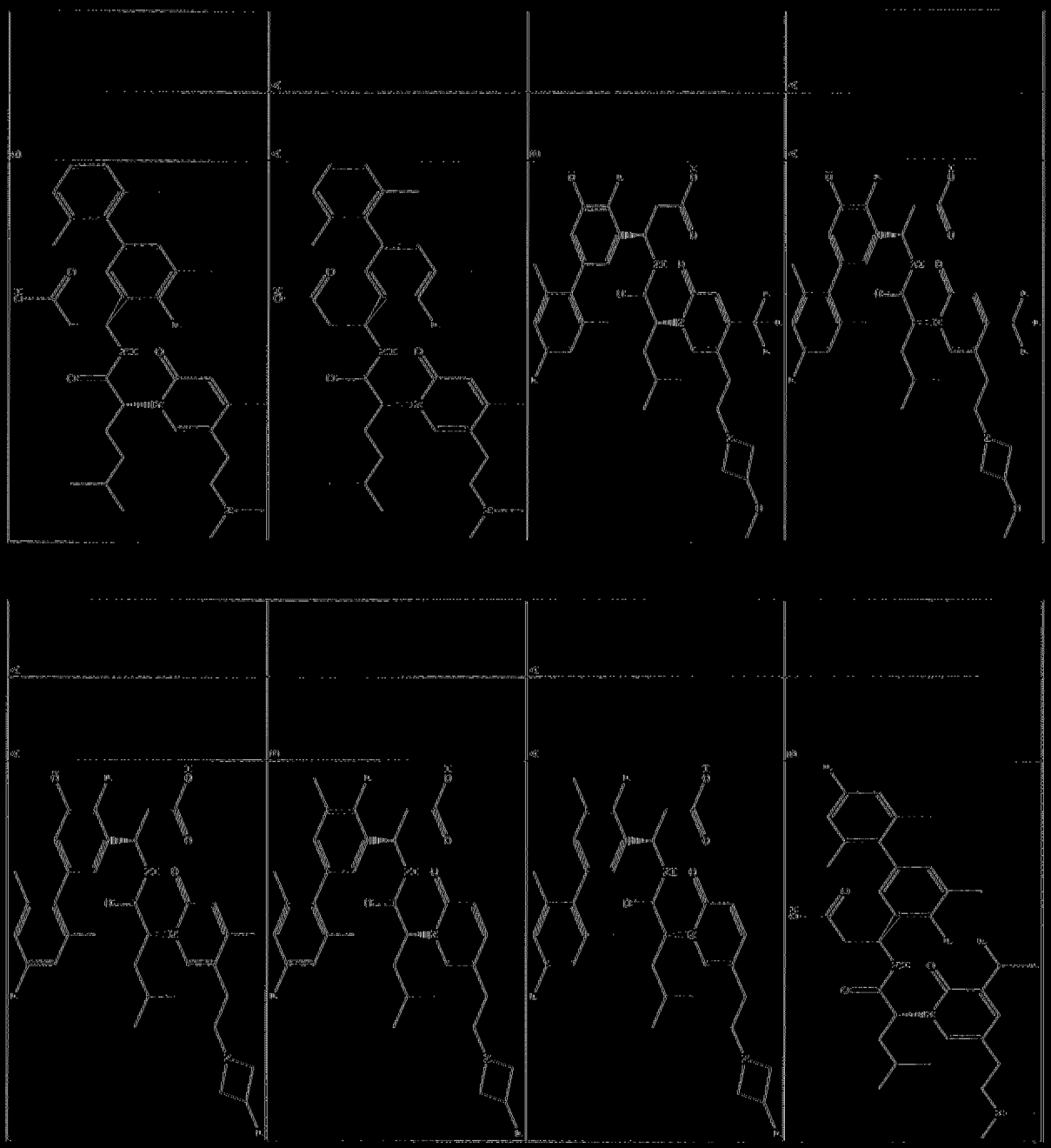
【圖1】(續)

圖二(續)

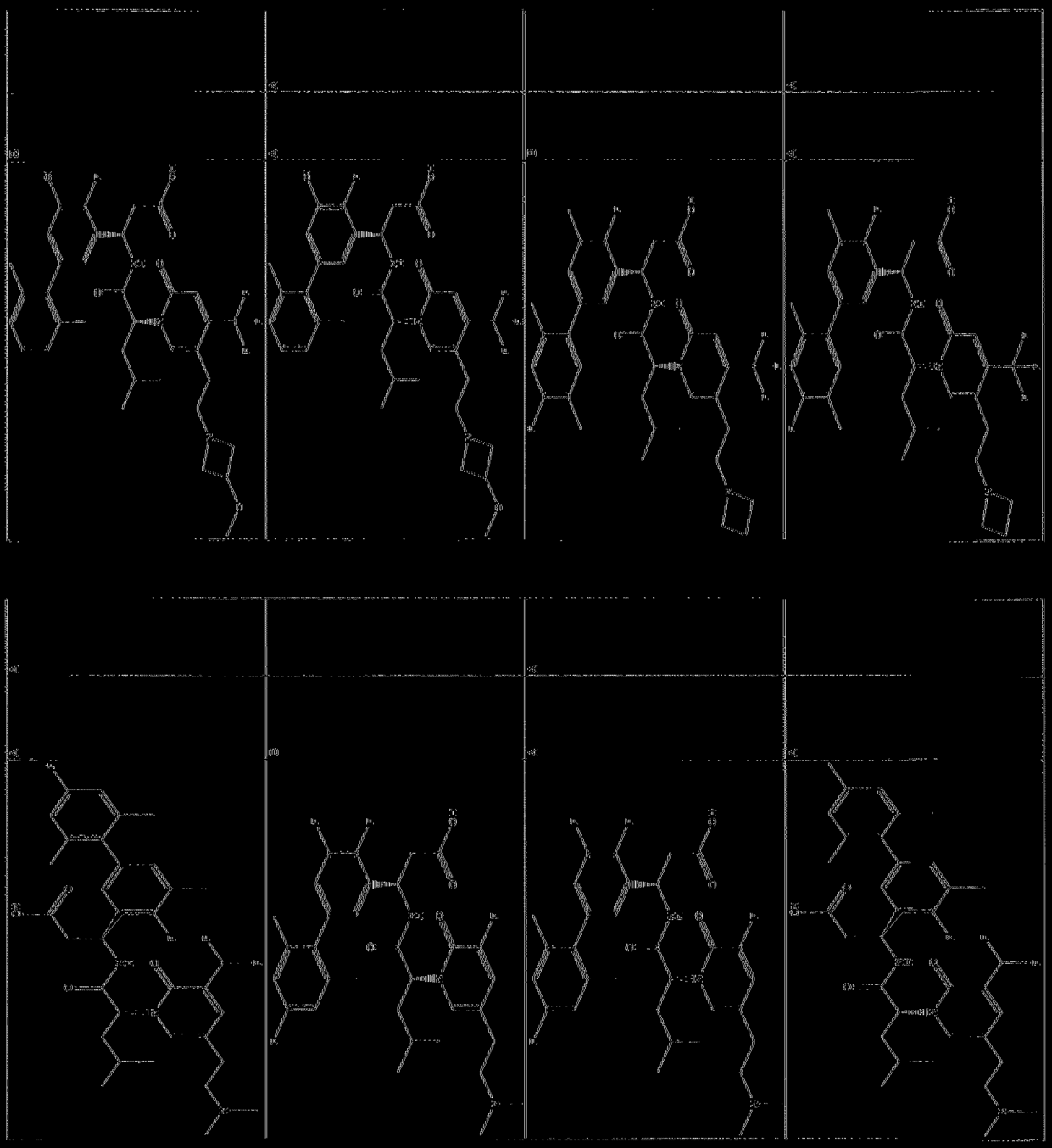


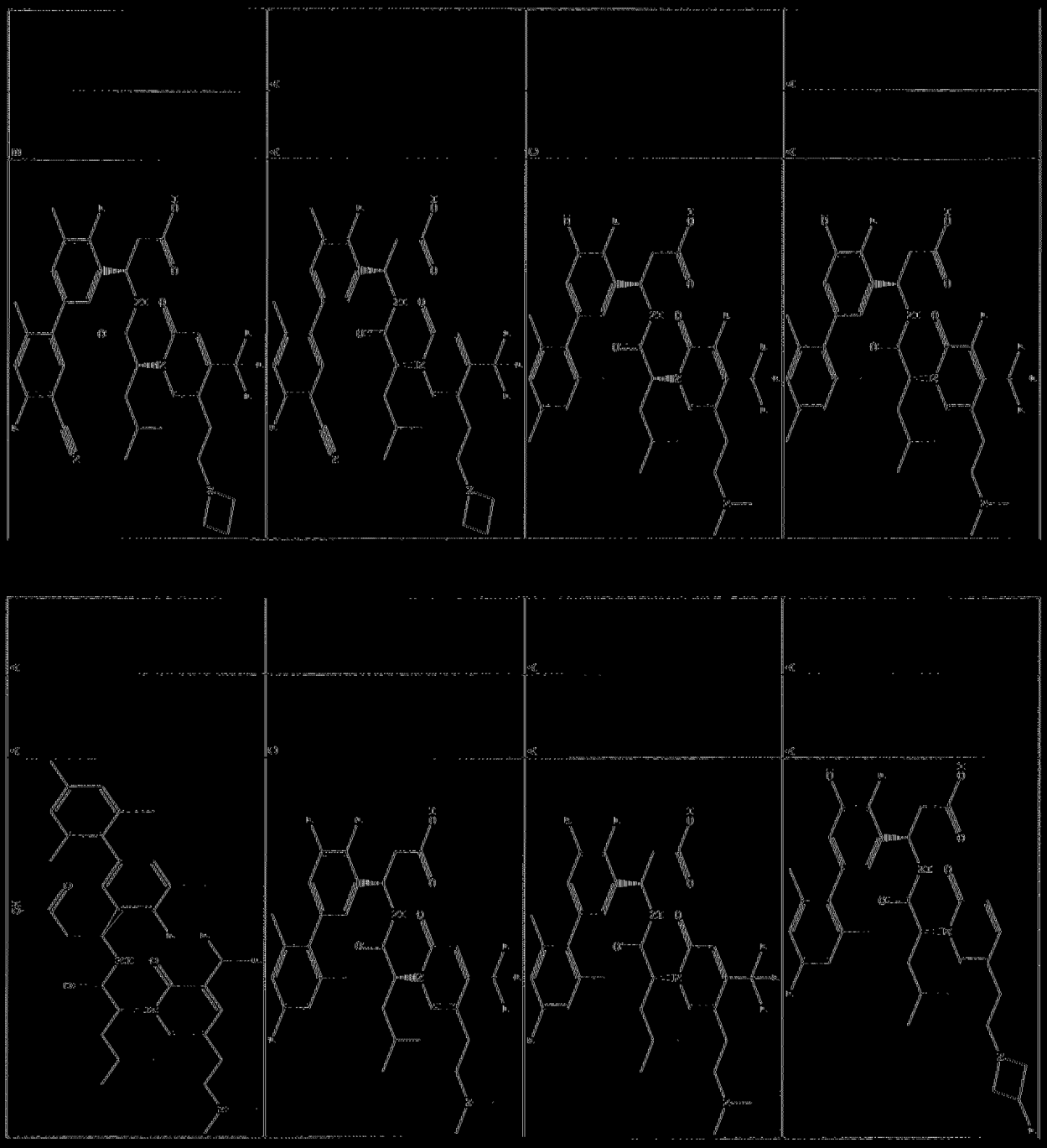


〔圖二〕(續)

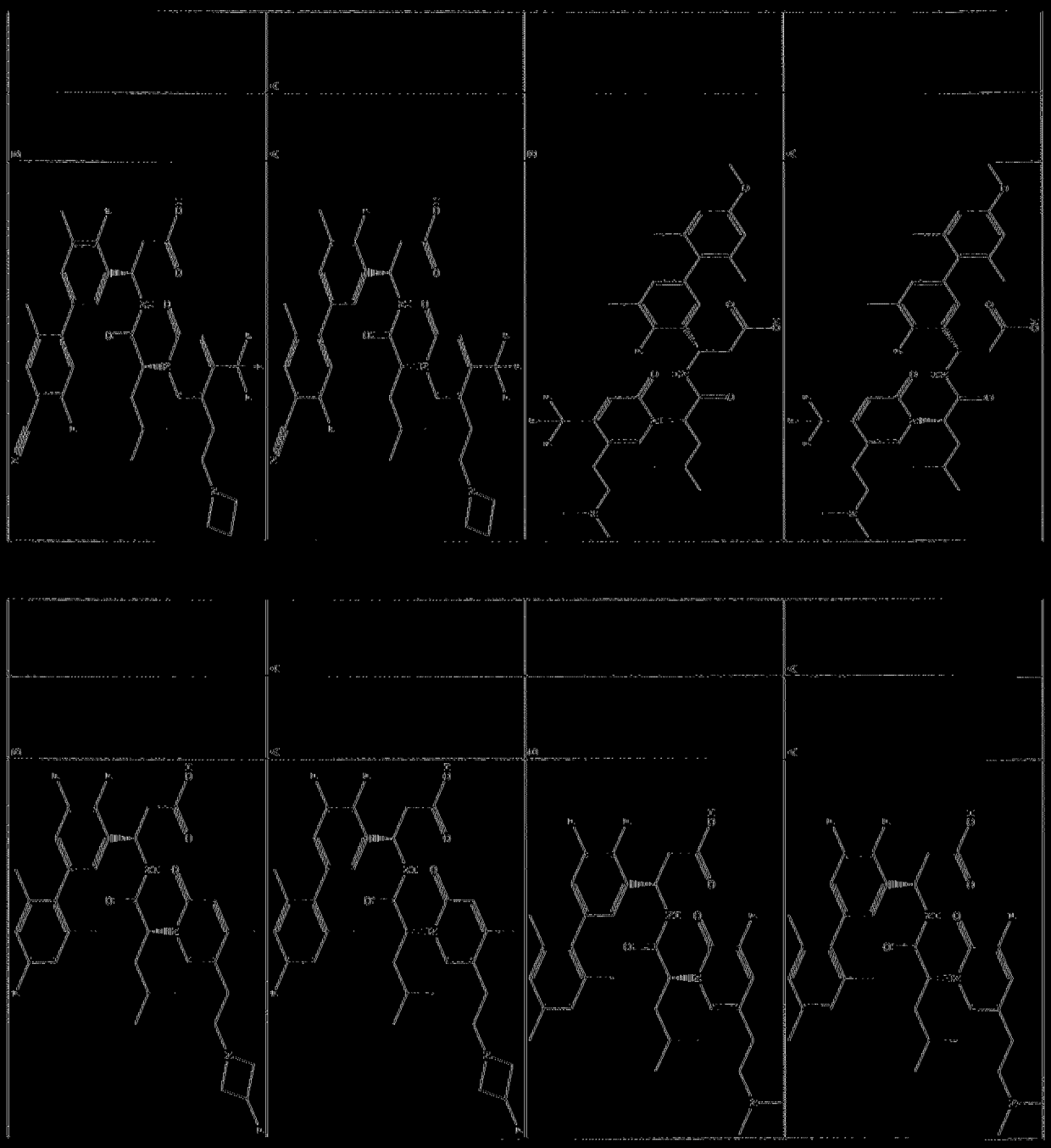


圖二(續)

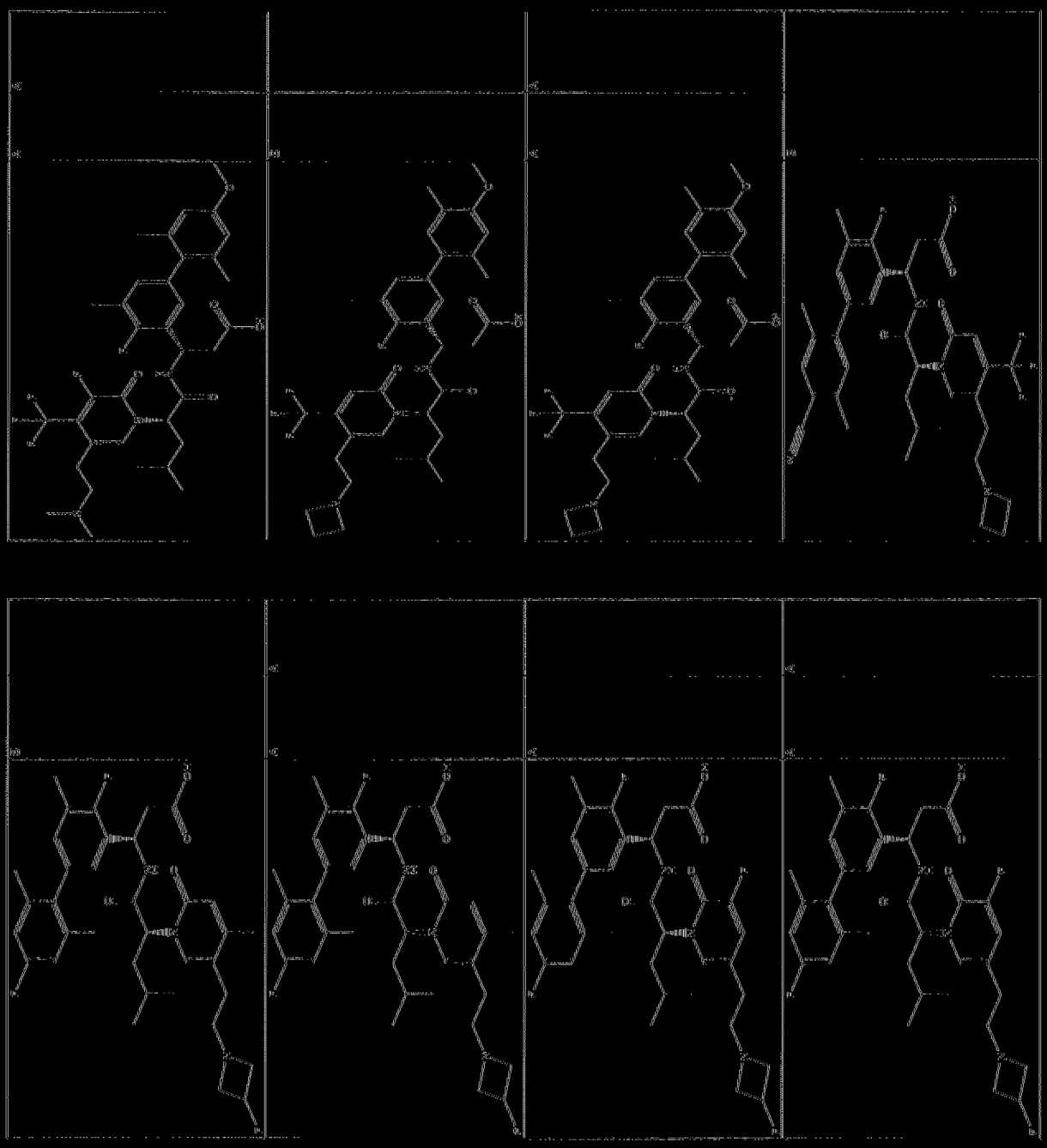




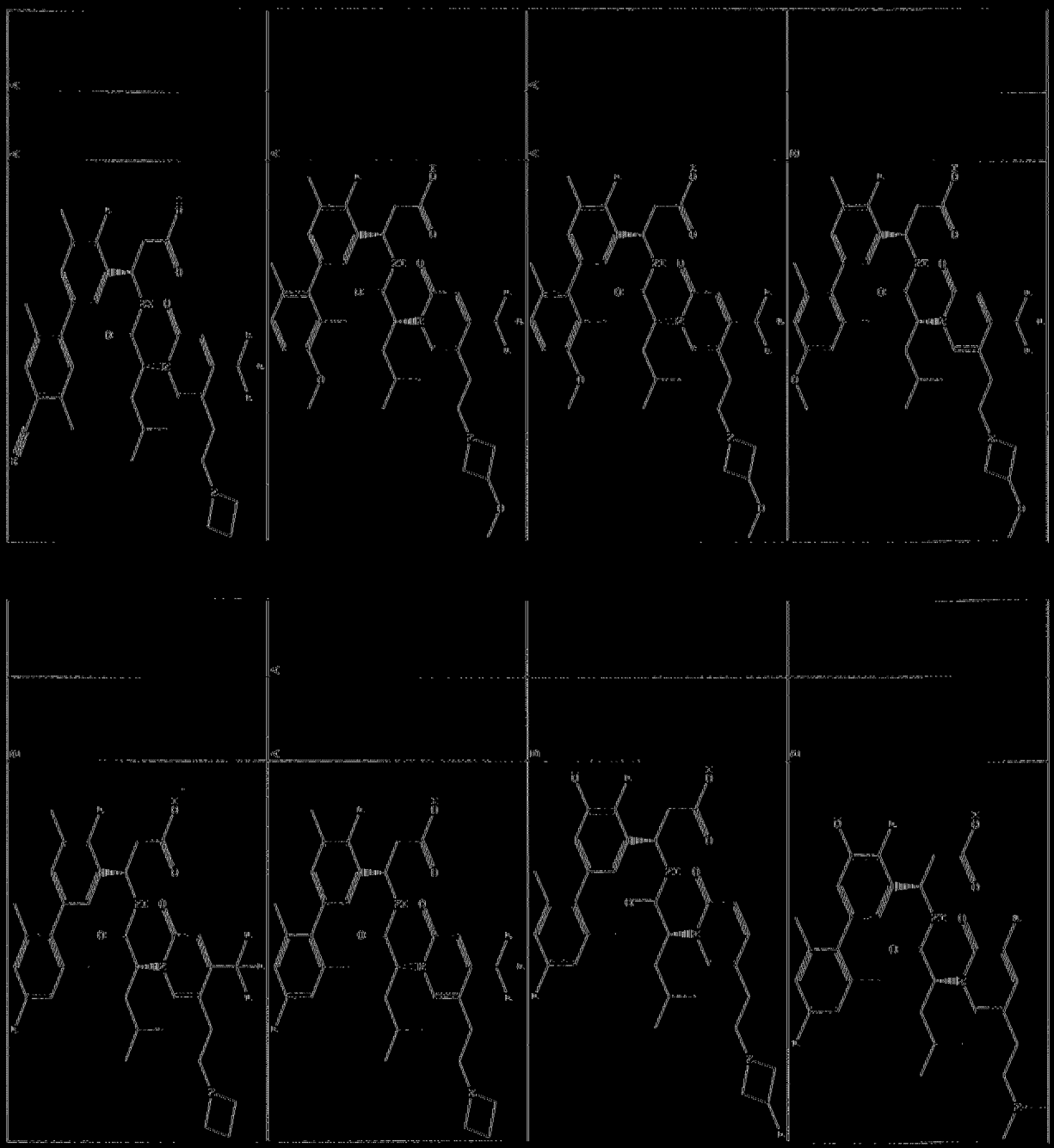
【圖1】(續)



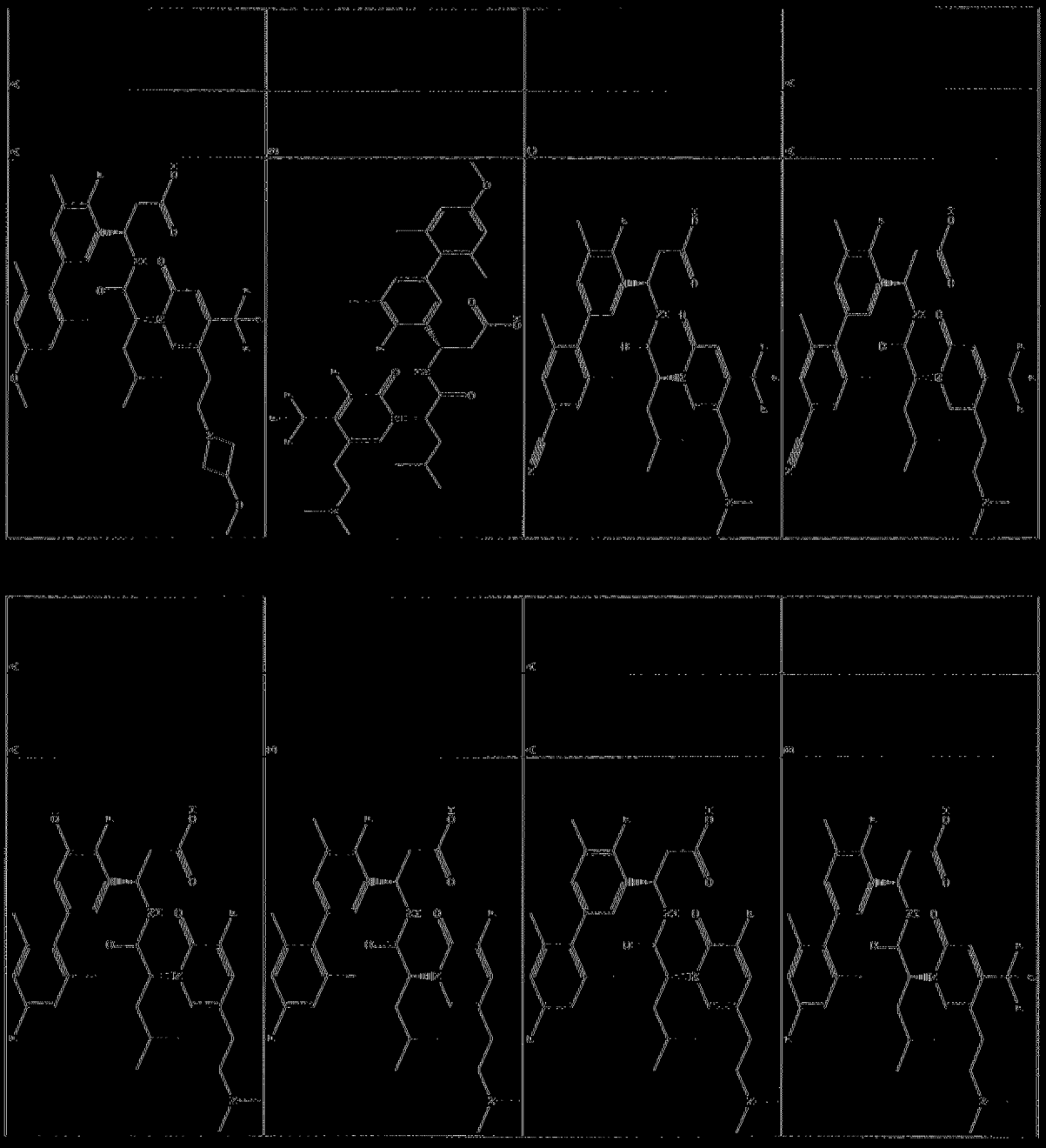
圖三(續)



【圖1】(續)



【圖1】(續)



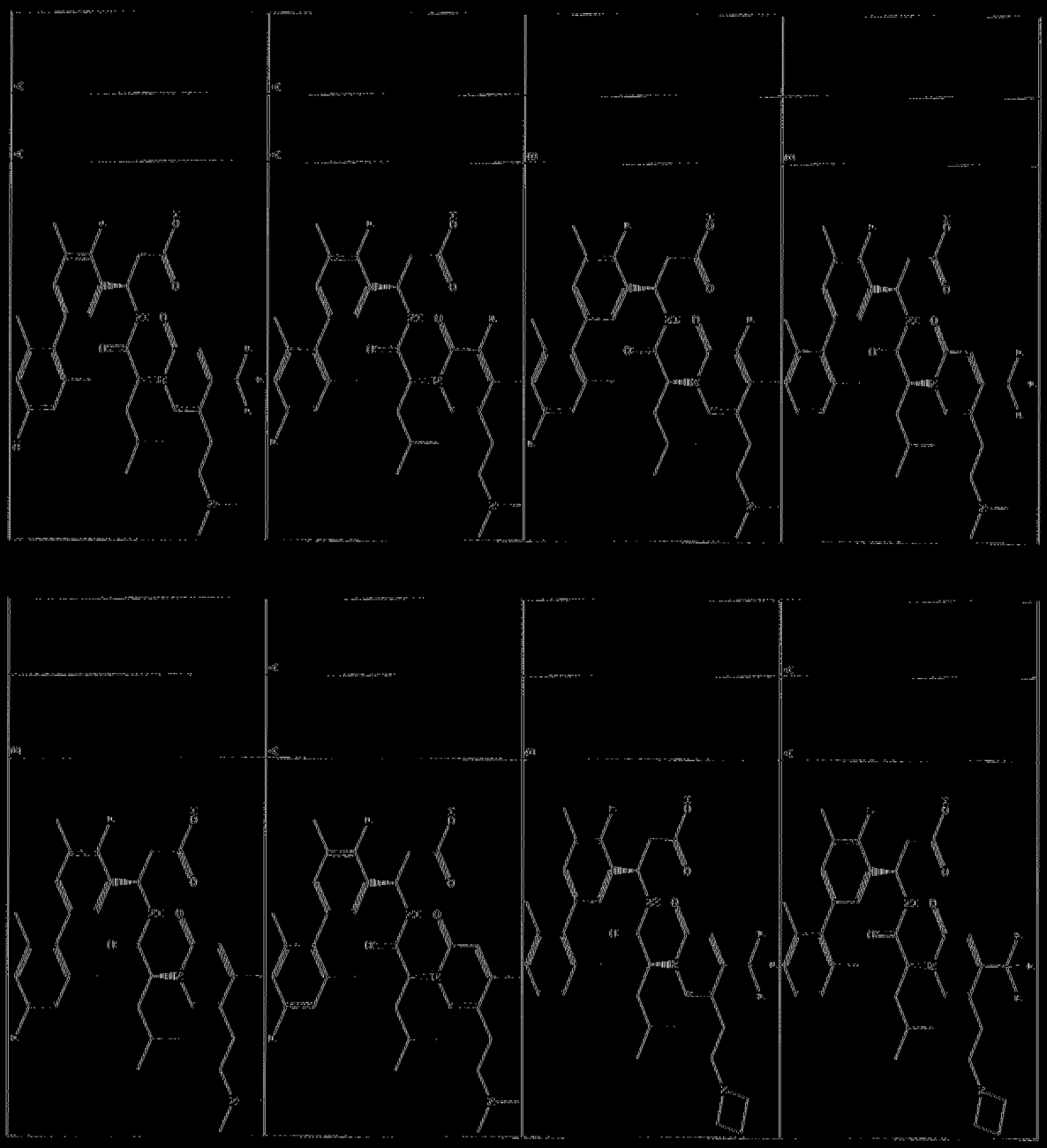
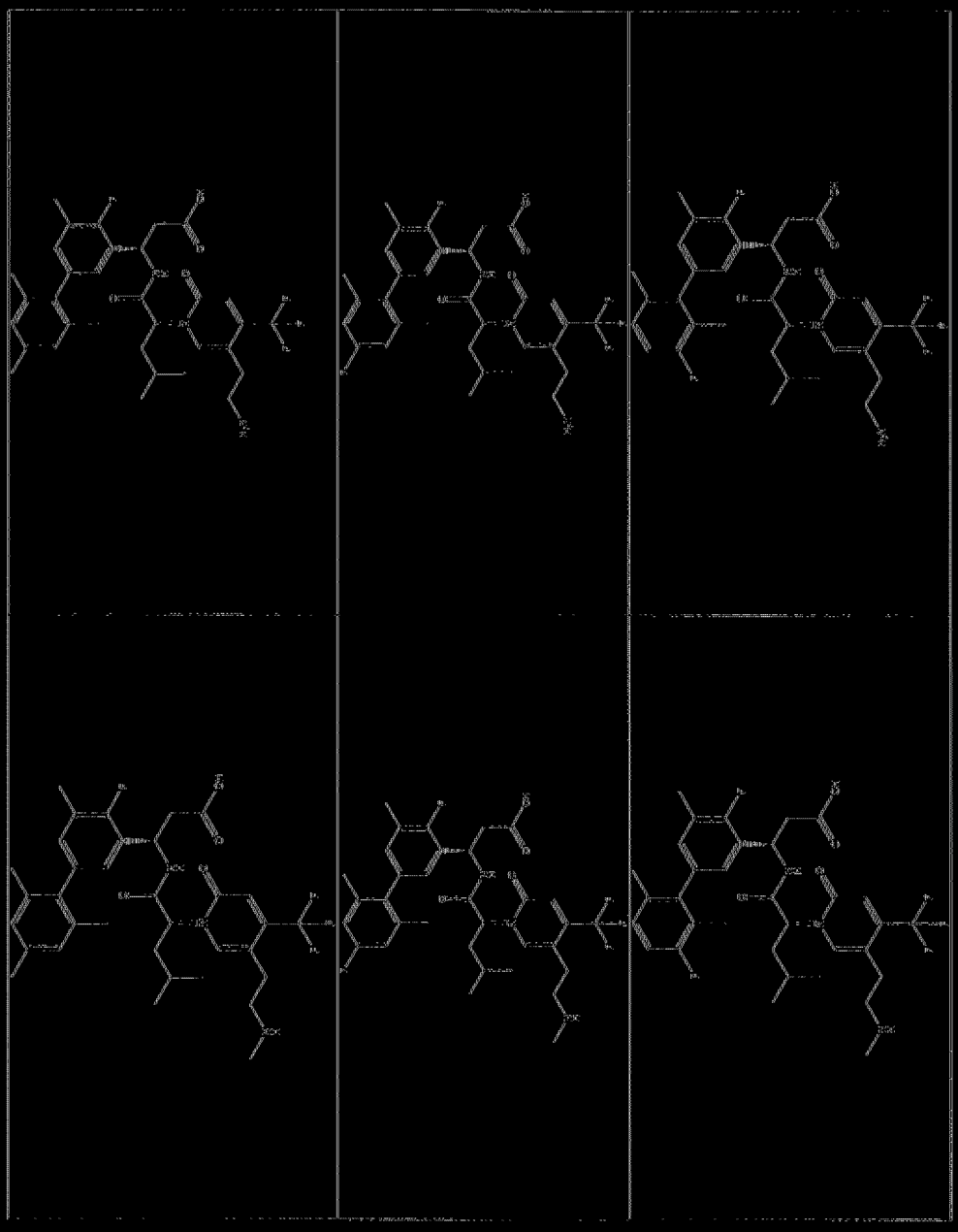


圖1-1 (續)



式(22)

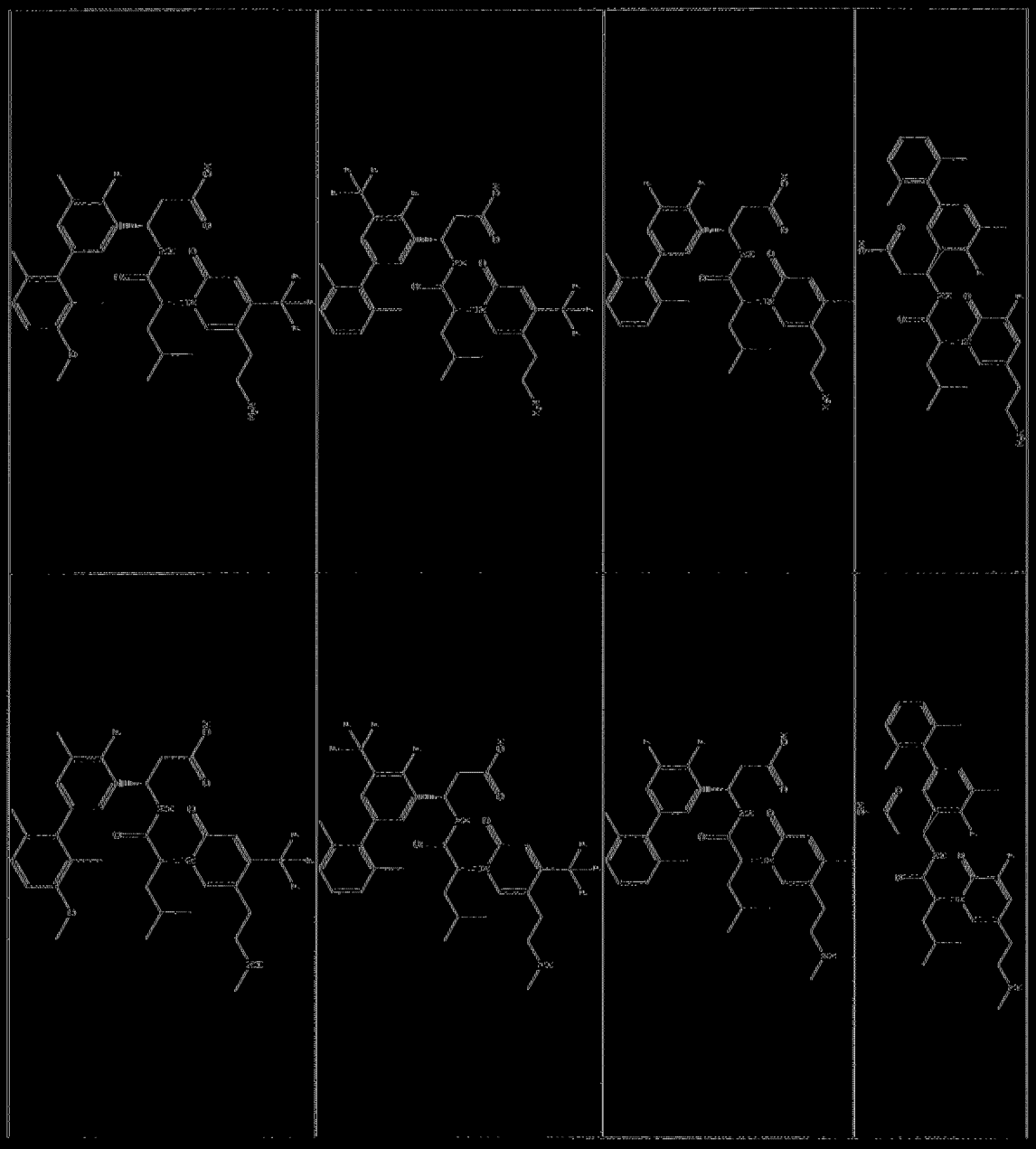


圖 7-2

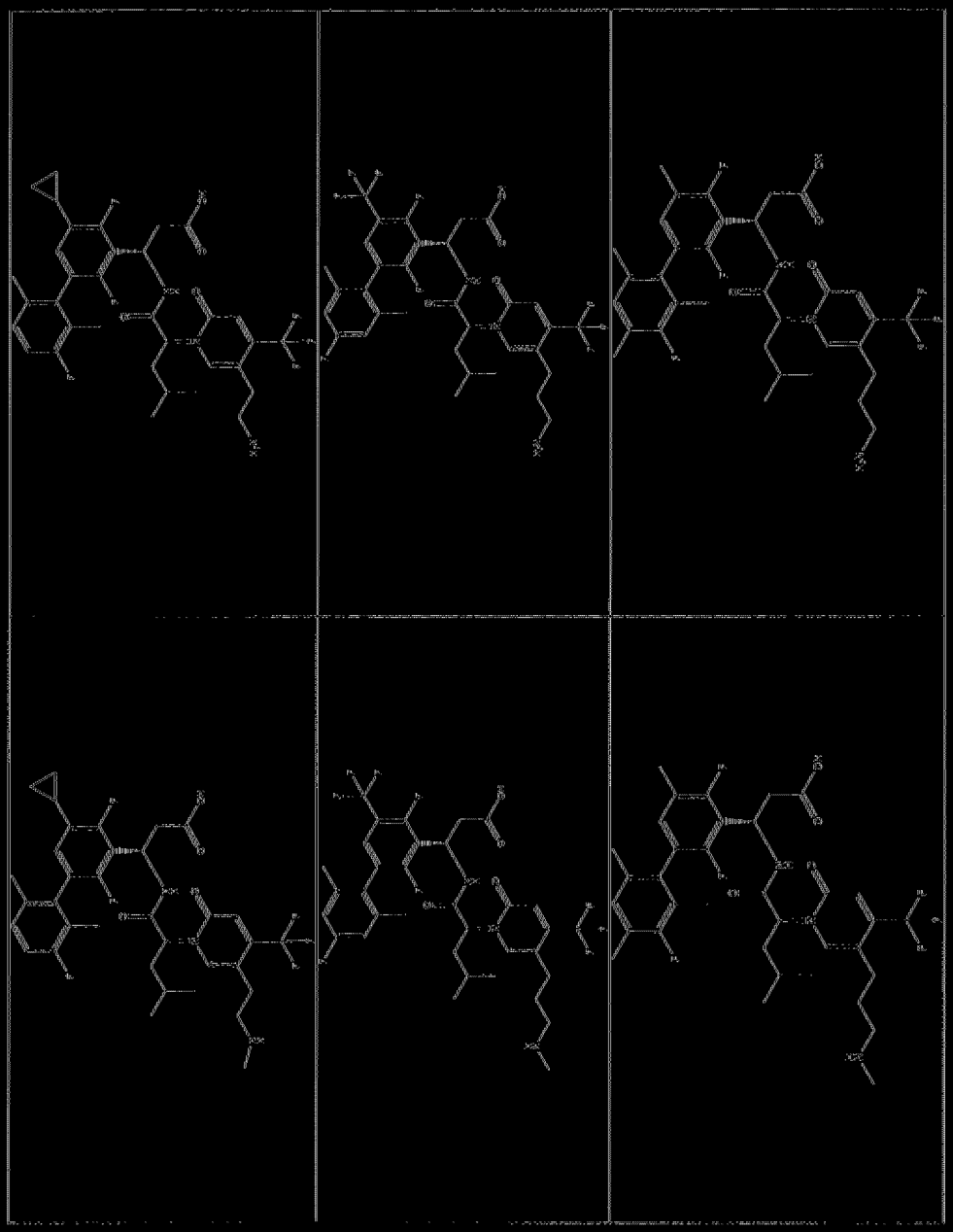


圖 2-1

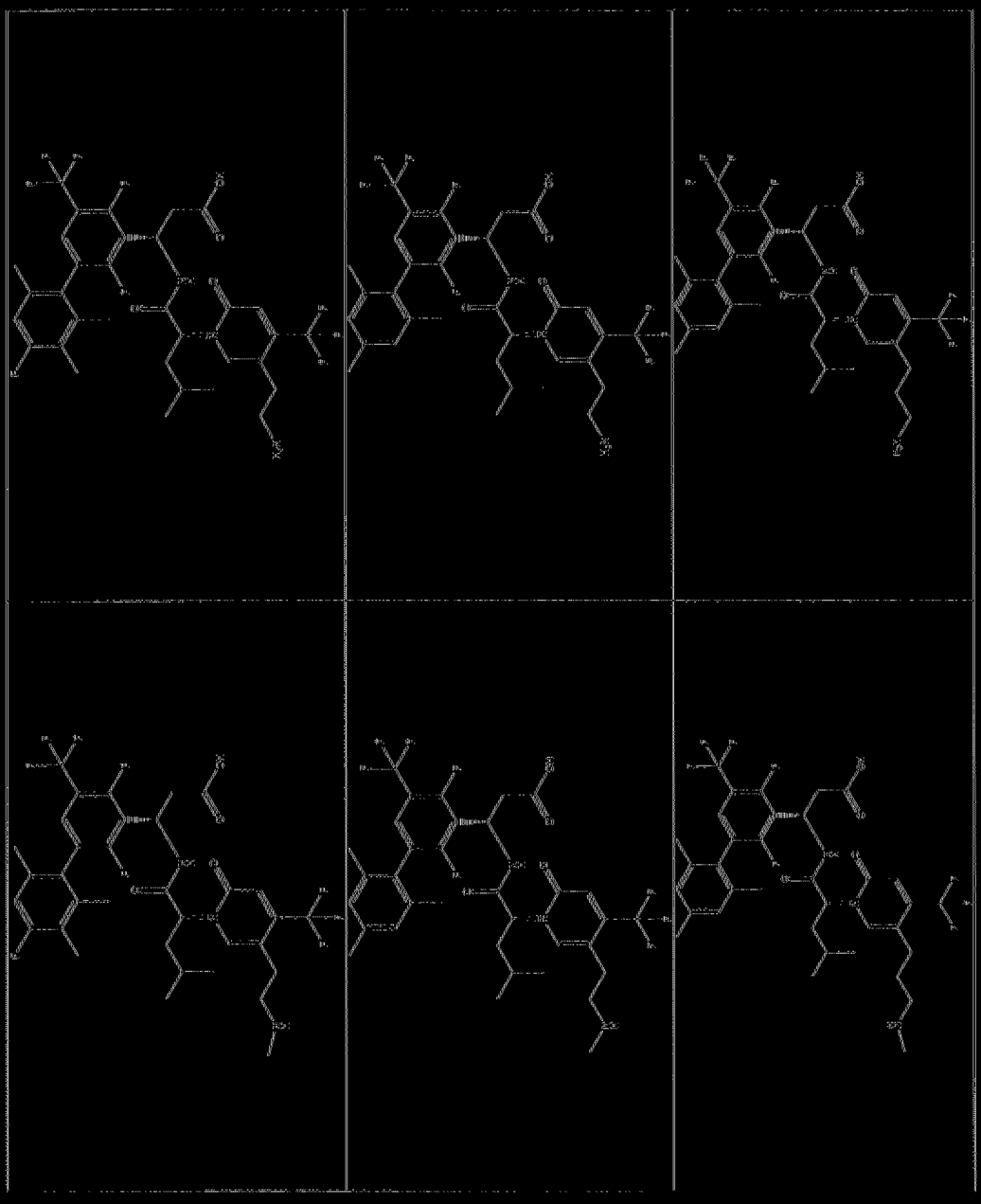
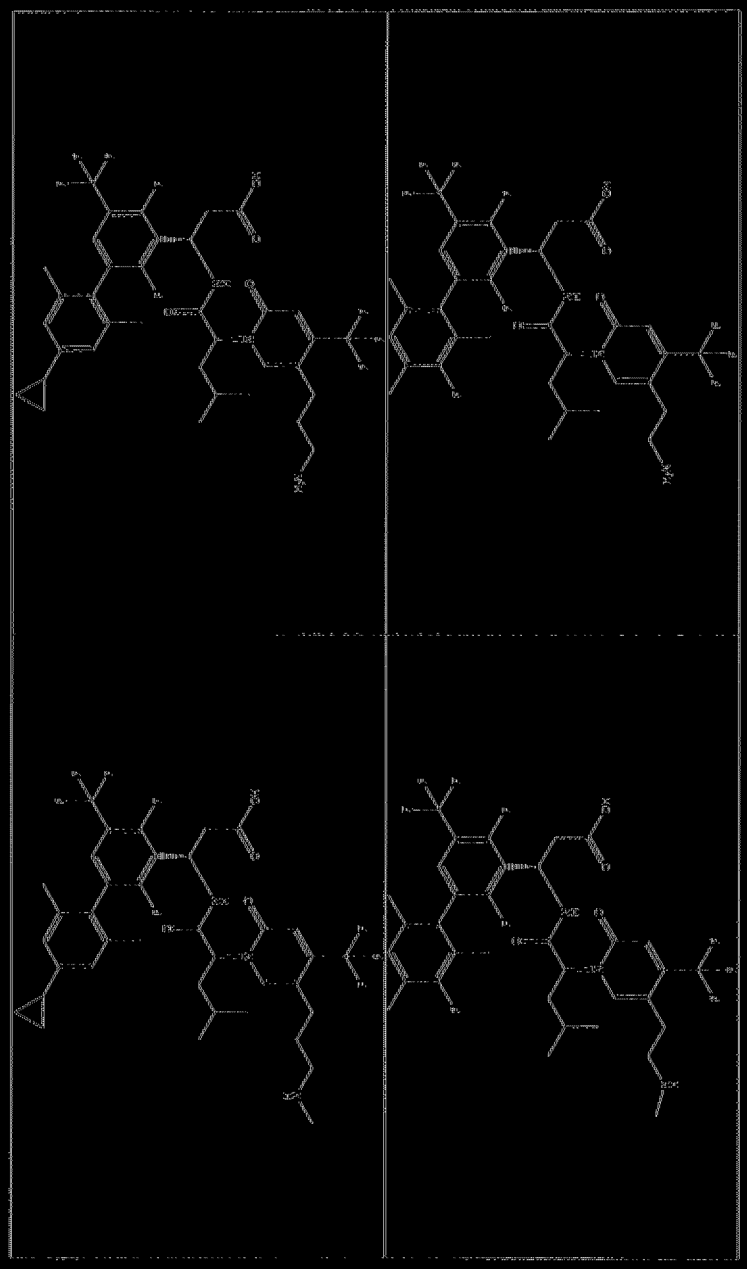
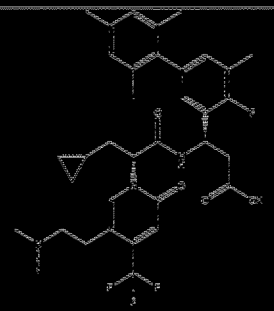
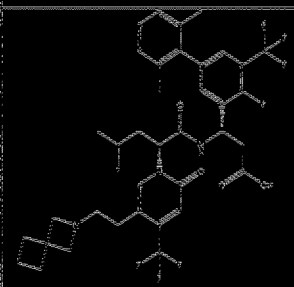
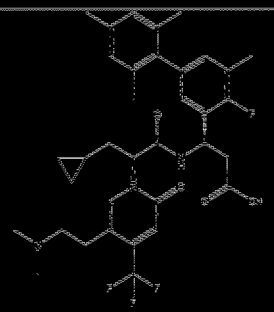
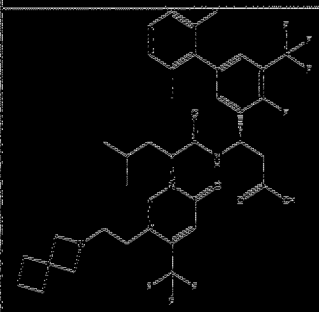
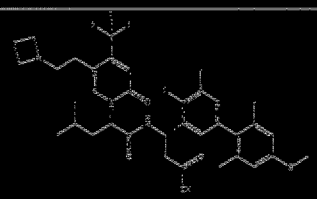
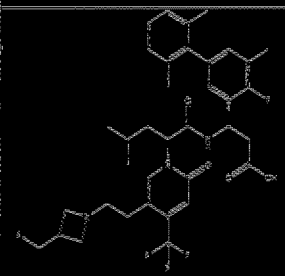


圖 1-2



【圖2】

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC50) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC50) [nM]	化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC50) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC50) [nM]
	B			C	
	A	A		A	B
	B			A	

【Ⅲ3】

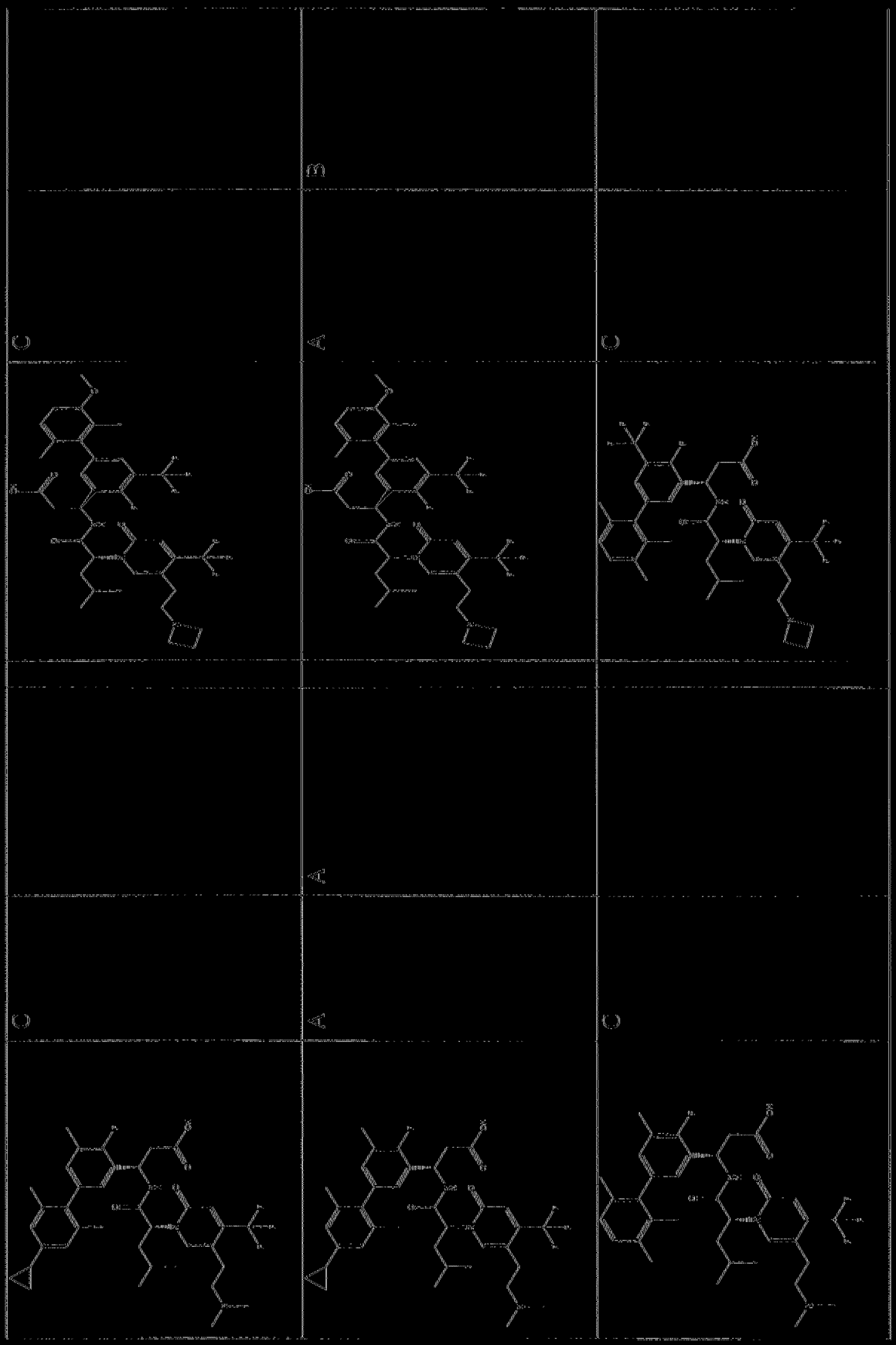


圖 1-3

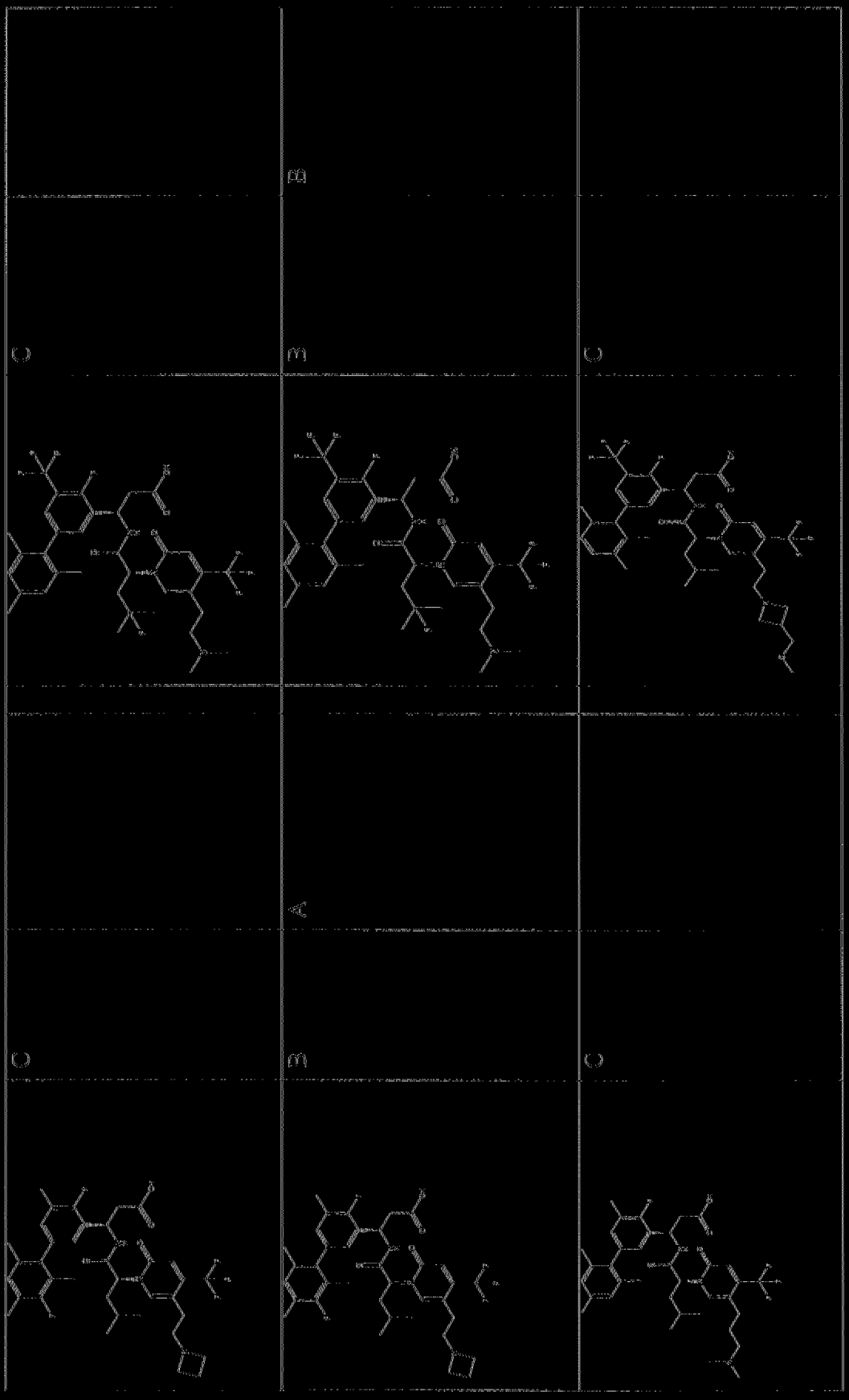


圖 1（3 之 2）

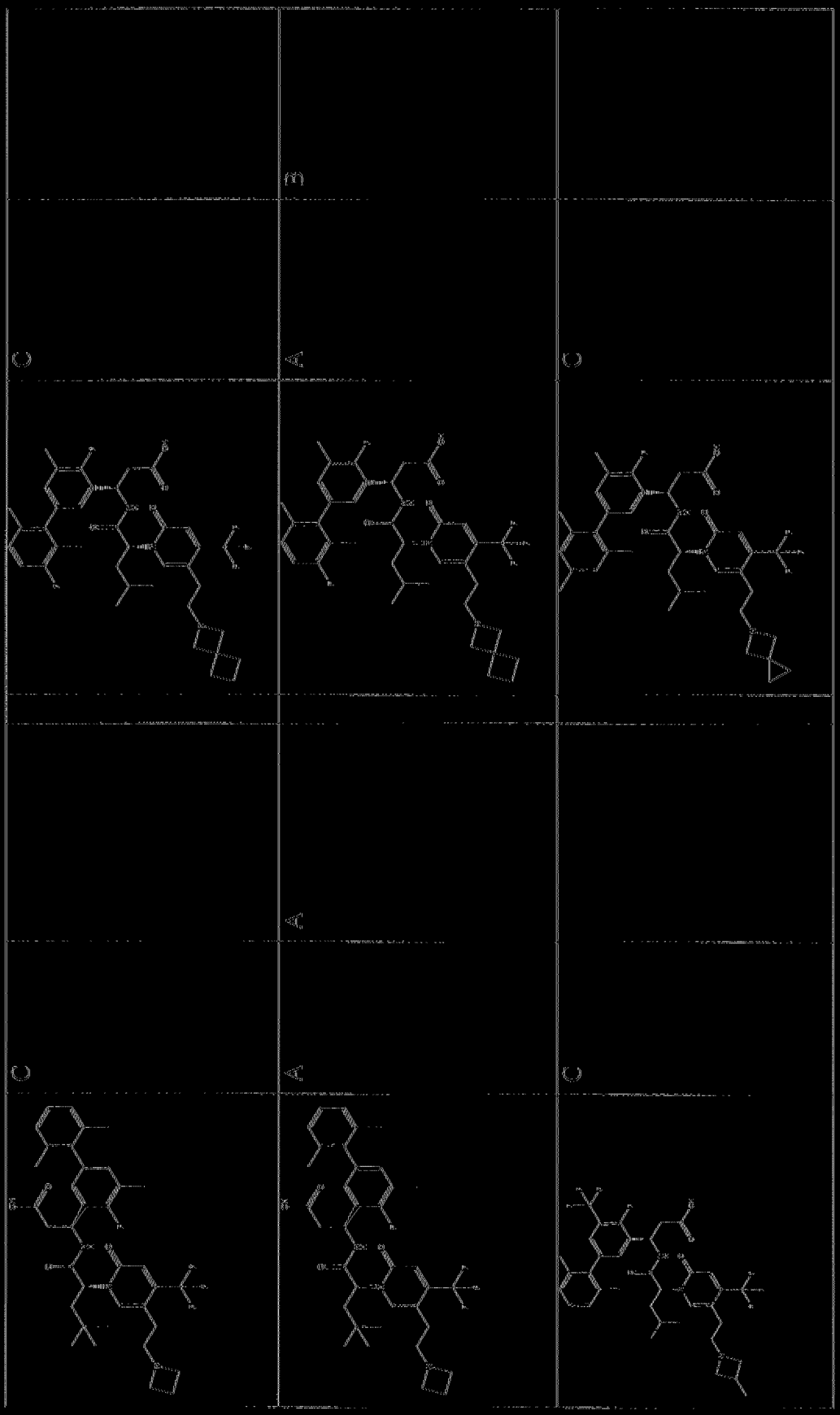


圖 1(3)

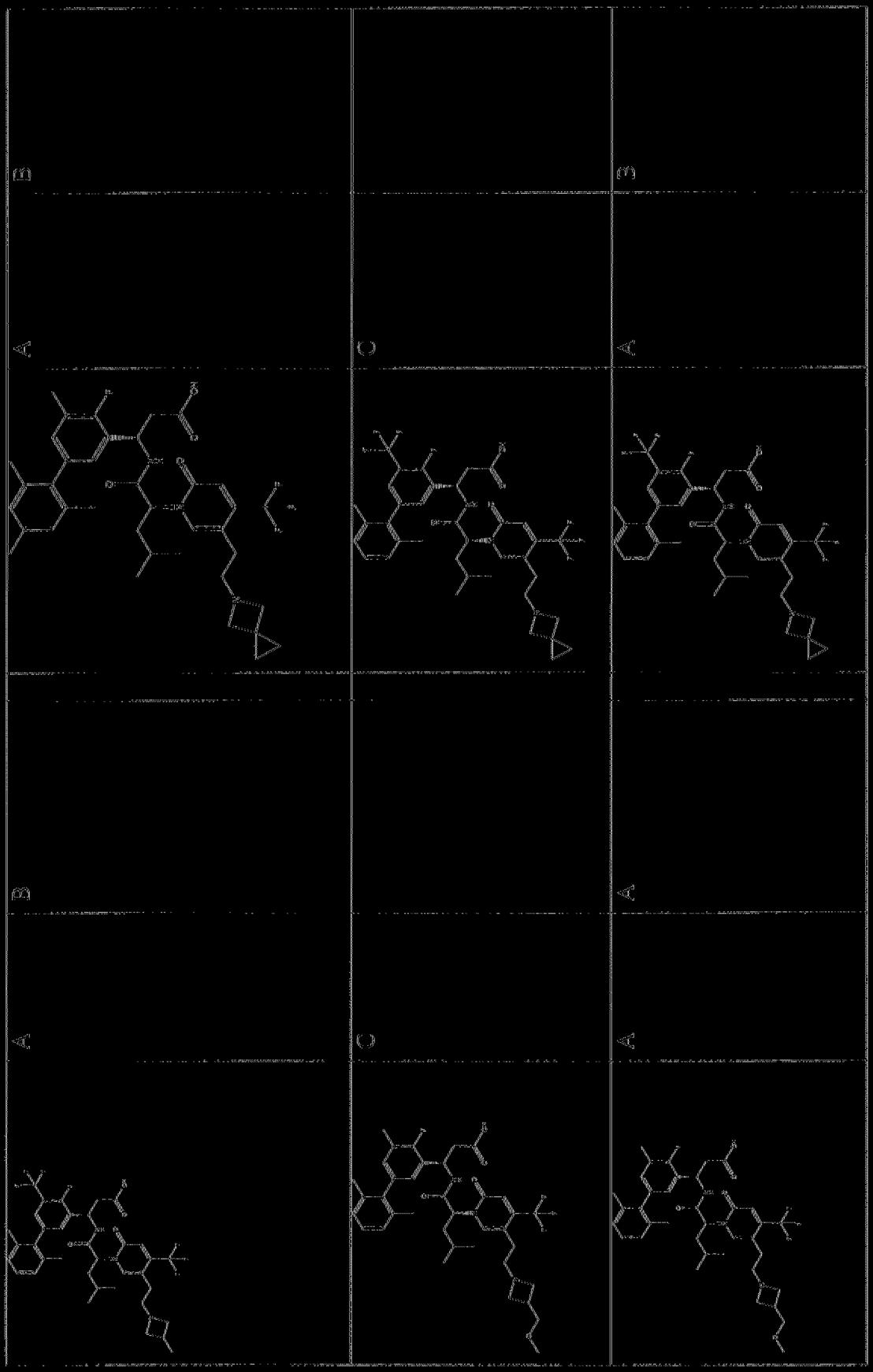


圖 3

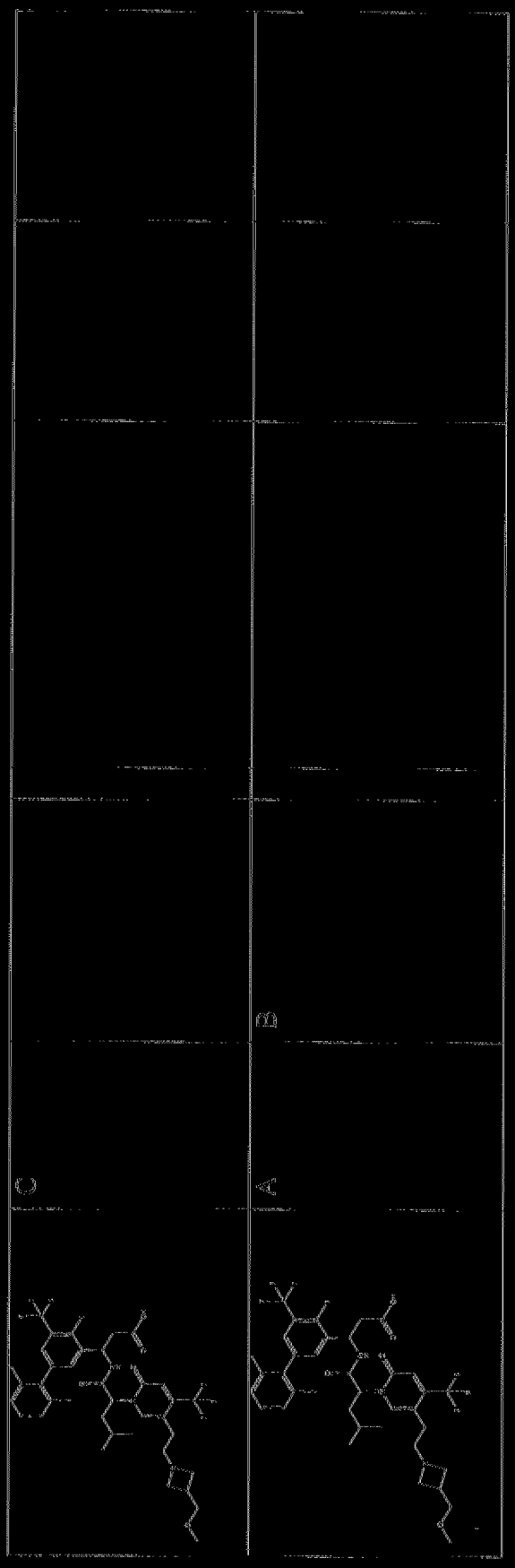
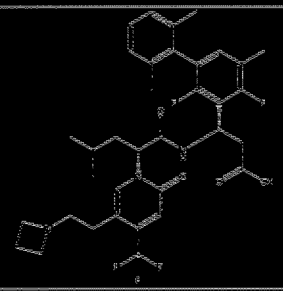
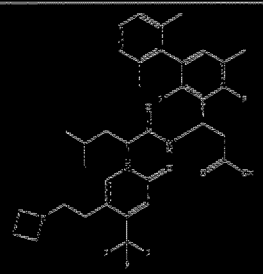
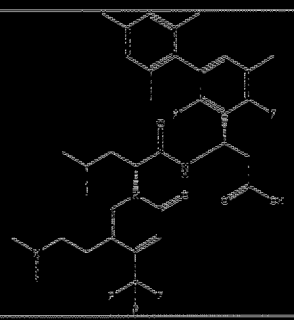
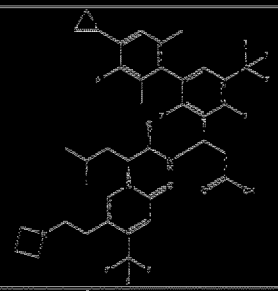
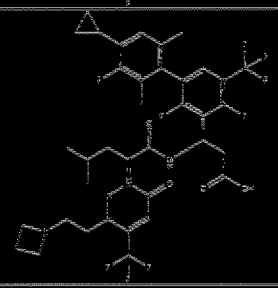
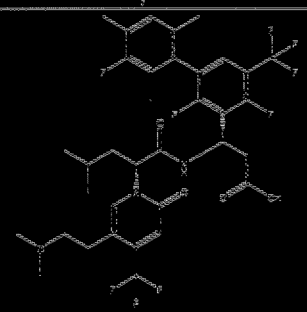
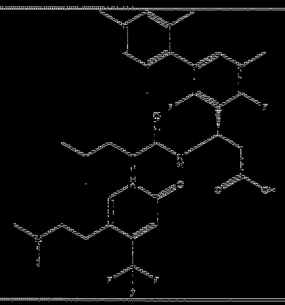
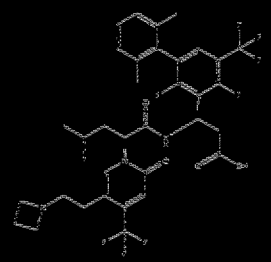
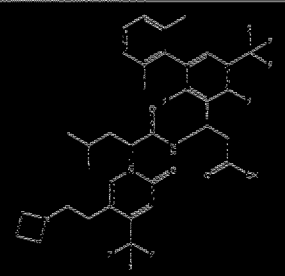


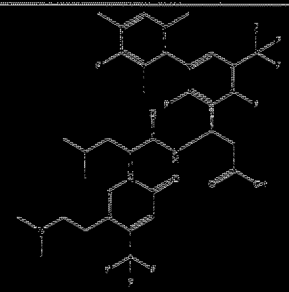
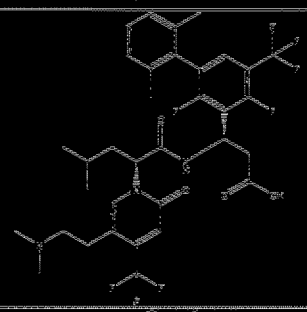
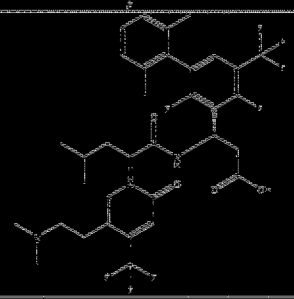
圖 2-1

化合物	a467.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	A
	C	

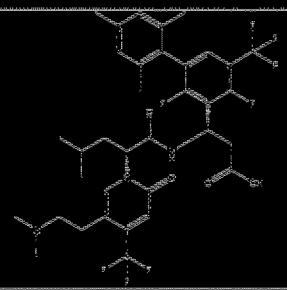
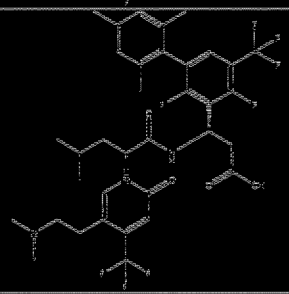
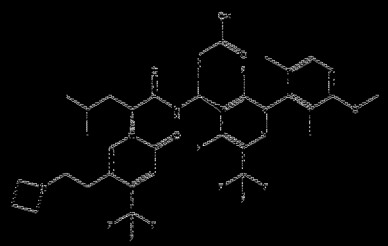
化合物	a467.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
		
	B	B
	C	

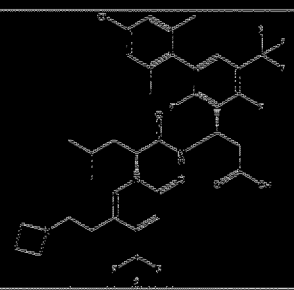
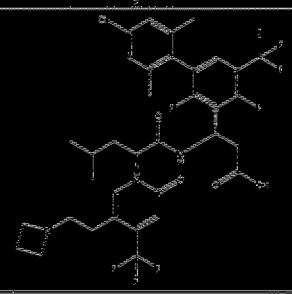
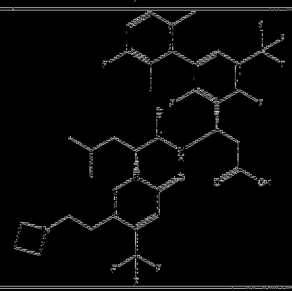
【圖4】

化合物	s467.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	s467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	A
	C	
	A	B

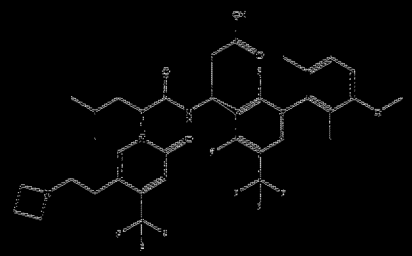
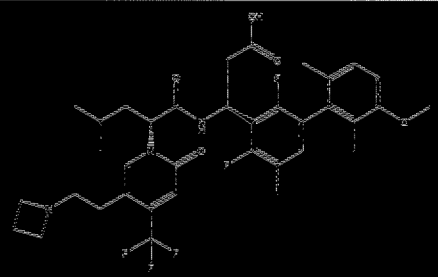
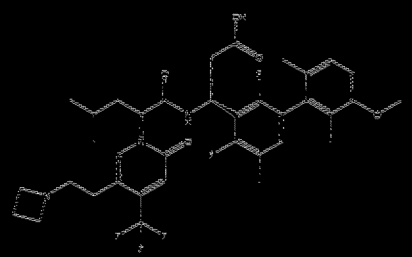
化合物	s467.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	s467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	B	B

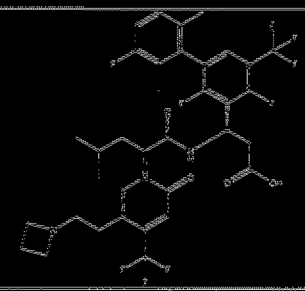
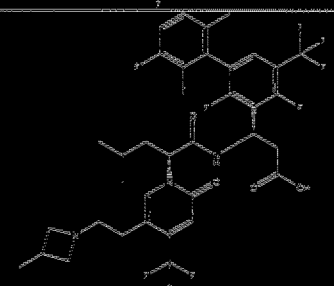
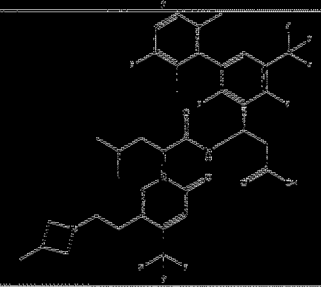
【圖4】(續)

化合物	a457.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

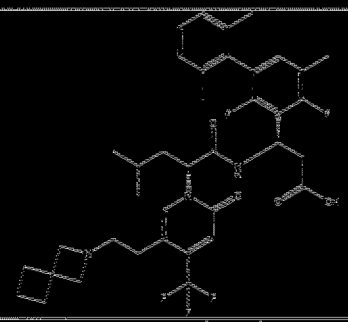
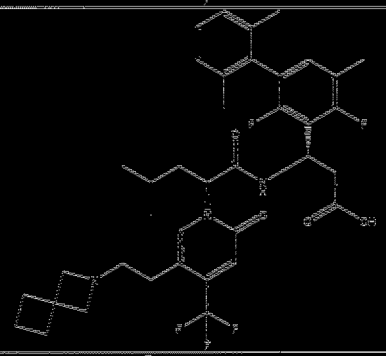
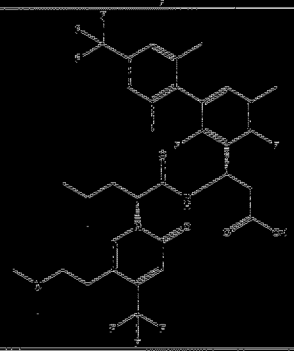
化合物	a457.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
		

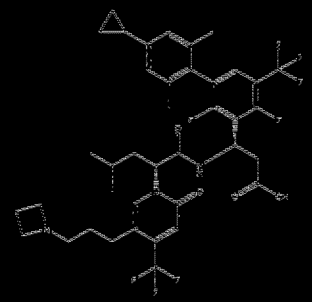
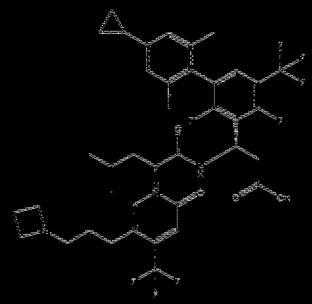
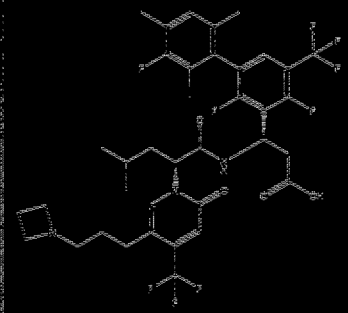
【圖4】(續)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	A

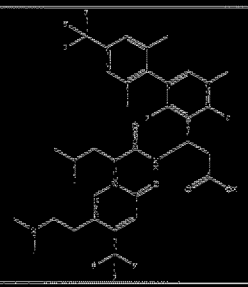
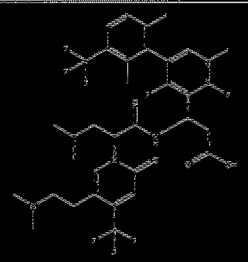
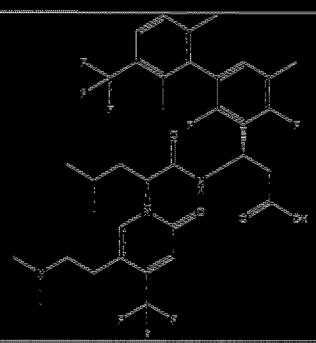
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	B	B

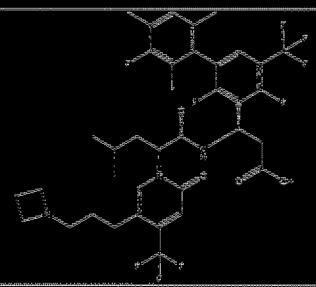
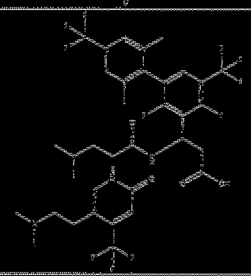
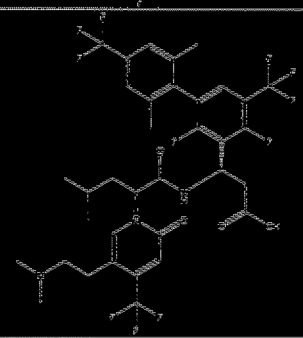
【圖4】(續)

化合物	a467.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	A
	C	

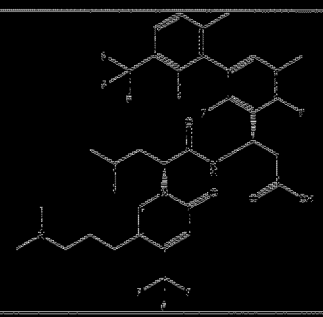
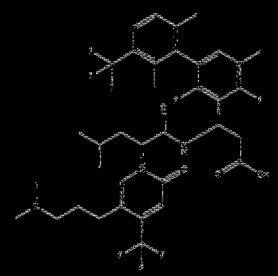
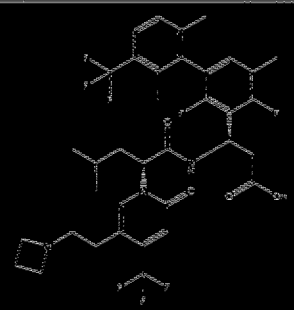
化合物	a467.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

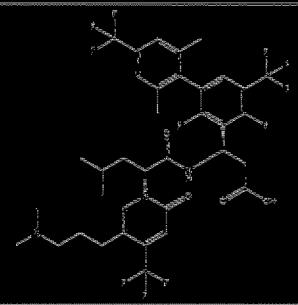
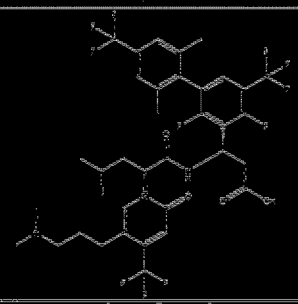
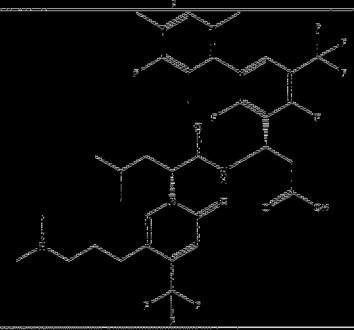
【圖4】(續)

化合物	ε4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	A	B

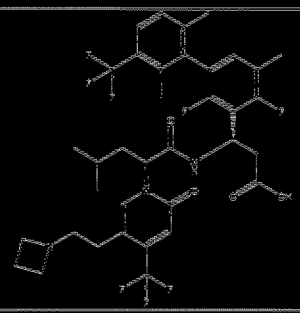
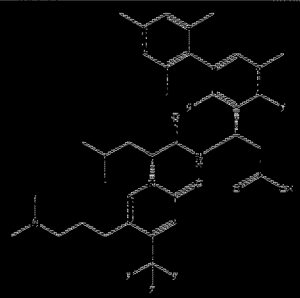
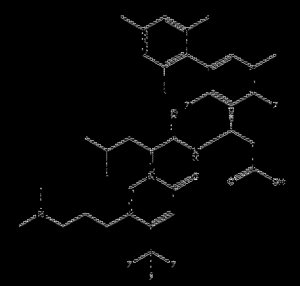
化合物	ε4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

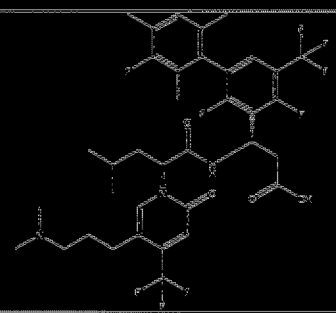
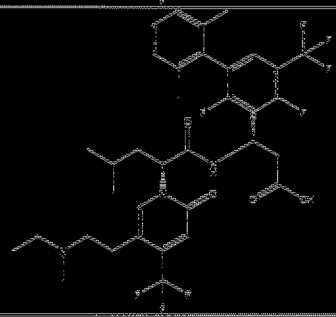
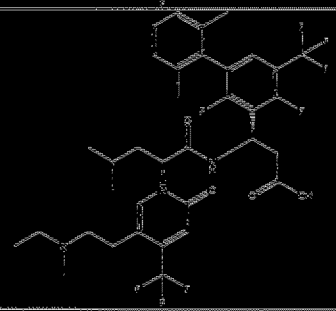
【圖4】(續)

化合物	a467.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	
	C	

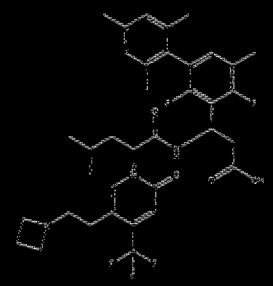
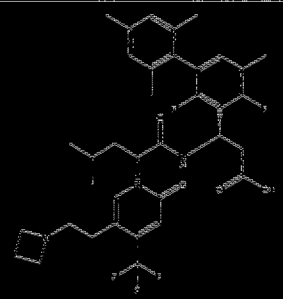
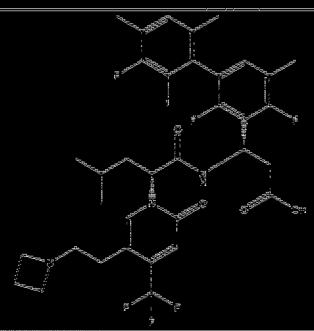
化合物	a467.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

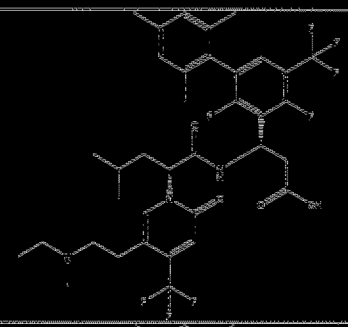
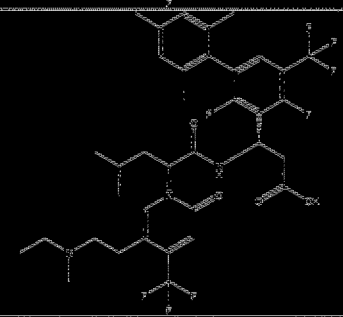
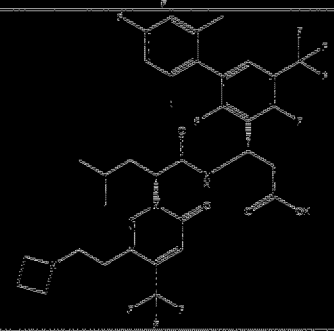
【圖4】(續)

化合物	ε4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	A

化合物	ε4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	A	B

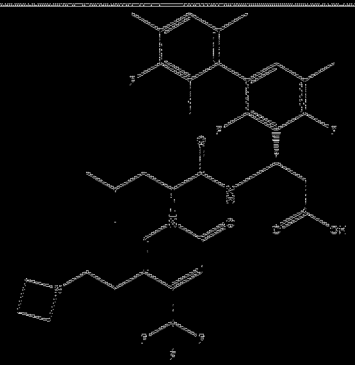
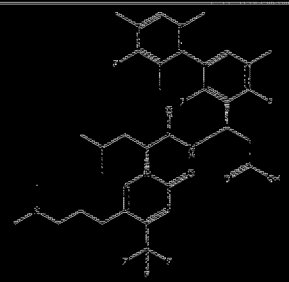
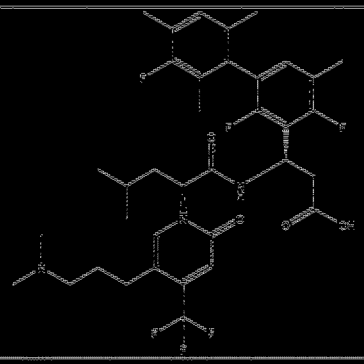
【表4】(續)

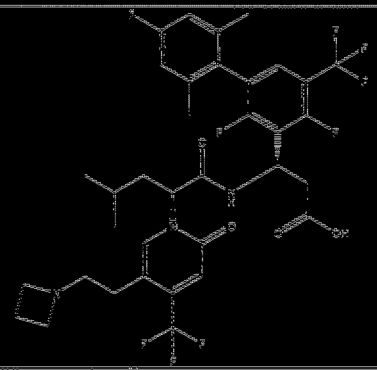
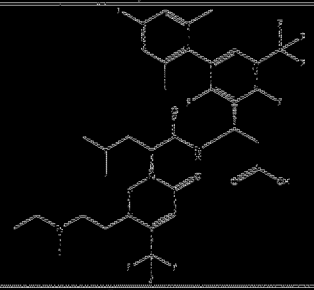
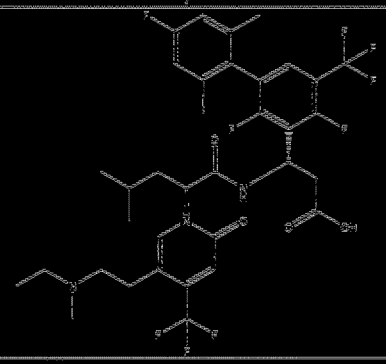
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	A
	C	

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

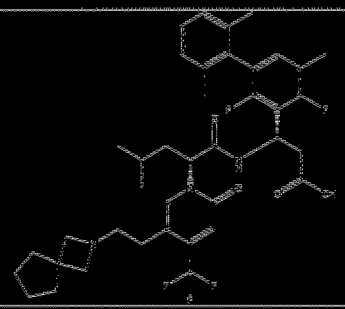
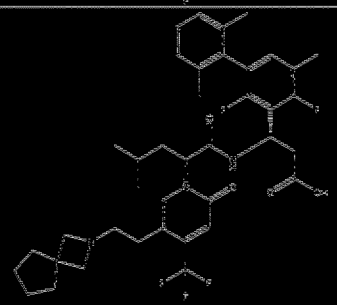
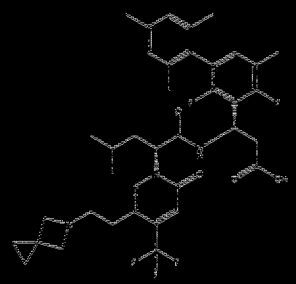
【圖4】(續)

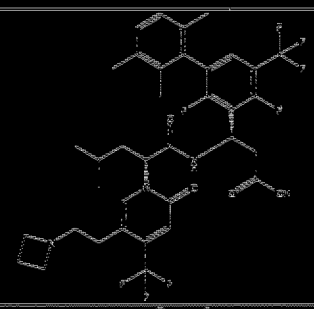
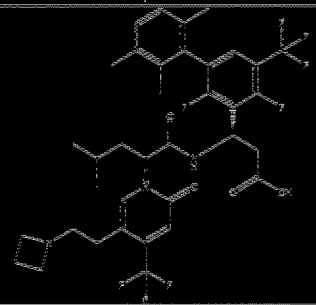
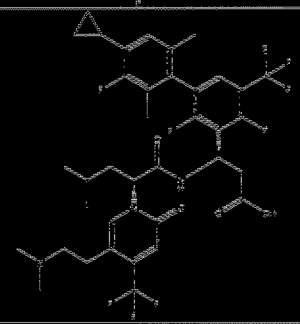
C267123DA.pdf
113132607 最新編號 A0101 113204/021-0

化合物	a457.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.5866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	A	B

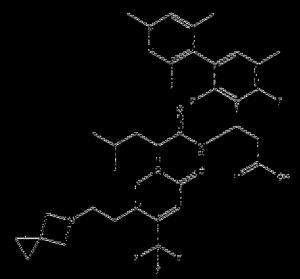
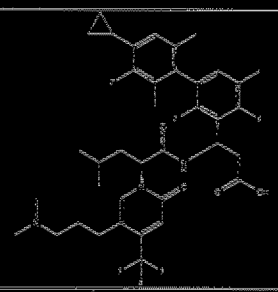
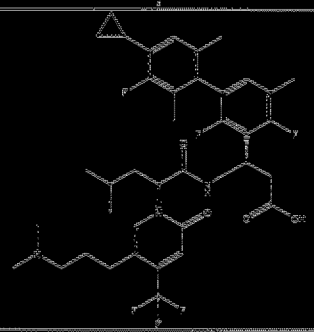
化合物	a457.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.5866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	B	B

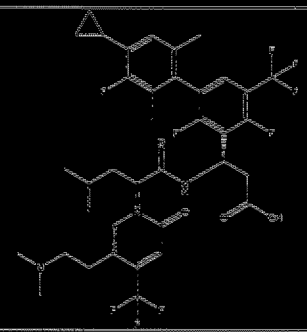
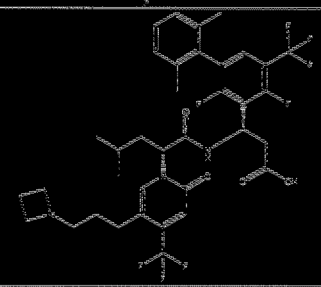
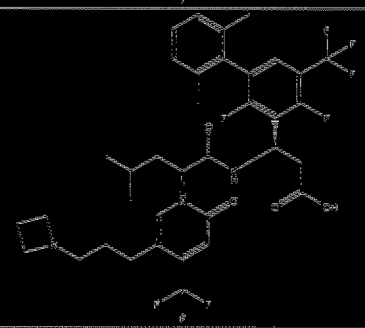
〔圖4〕(續)

化合物	ε4b7.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	B
	B	

化合物	ε4b7.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

【圖4】(續)

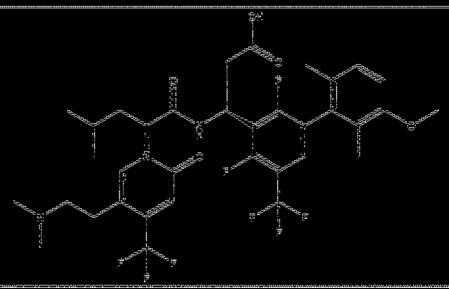
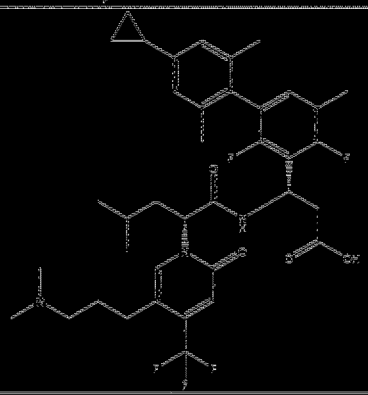
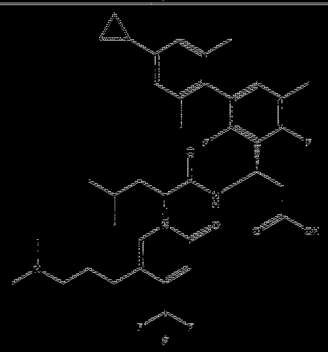
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	B	B

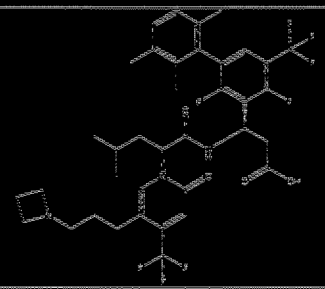
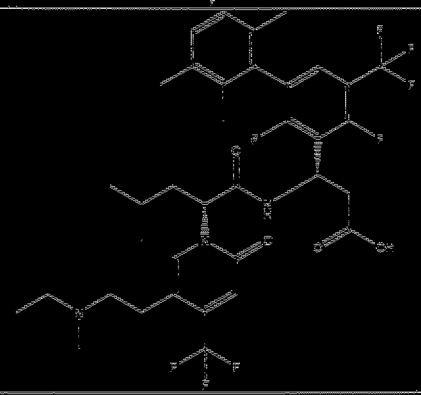
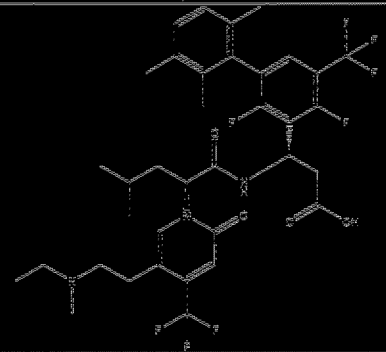
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	B	
	B	B

【圖4】(續)

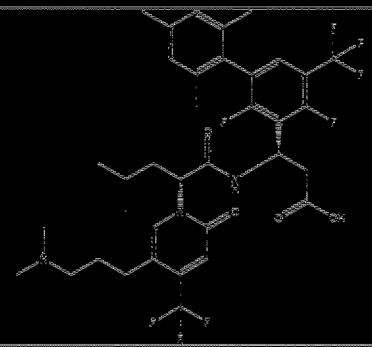
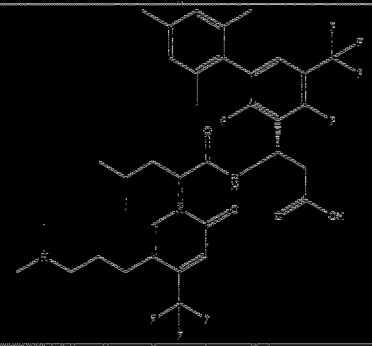
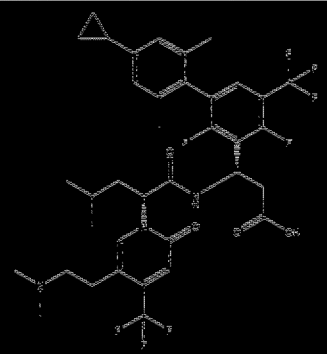
化合物	結構式	結構式	化合物
化合物	(A)	(A)	化合物
化合物	(B)	(B)	化合物
化合物	(C)	(C)	化合物

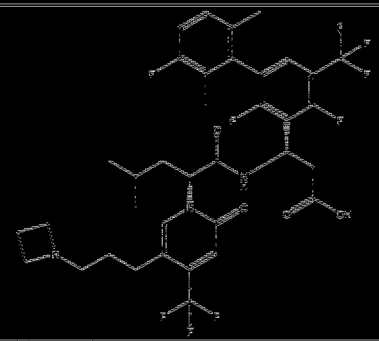
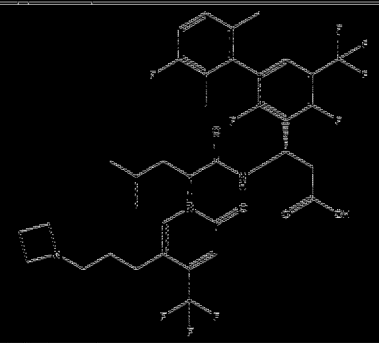
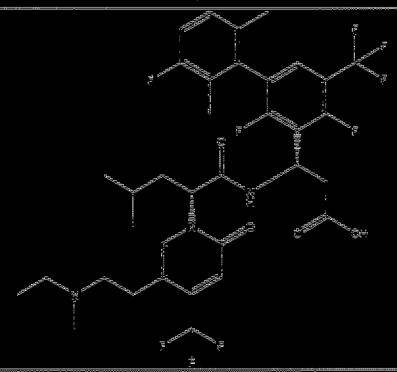
圖式 (第7頁)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	B	
	B	B

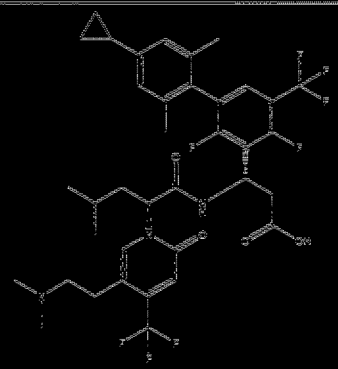
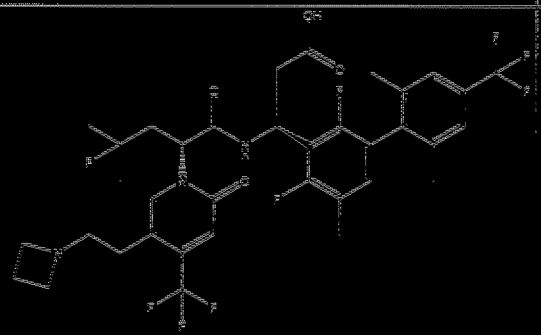
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	B	B

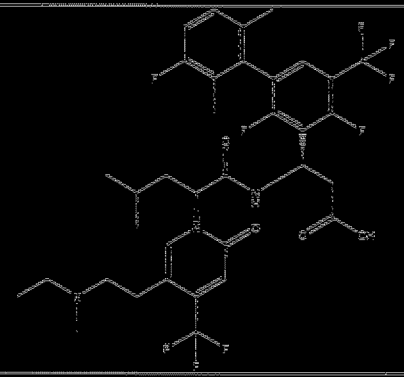
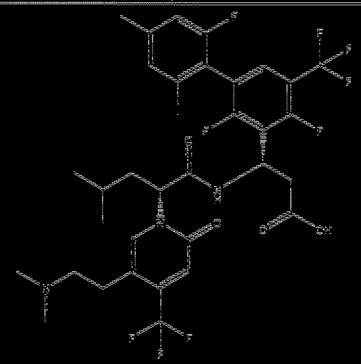
【圖4】(續)

化合物	a467.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

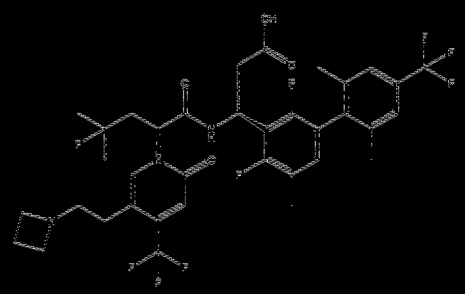
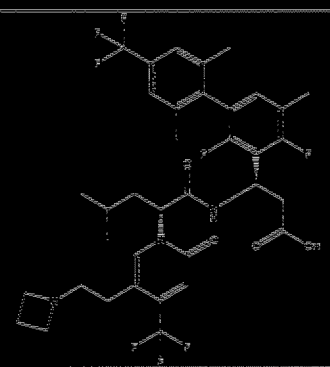
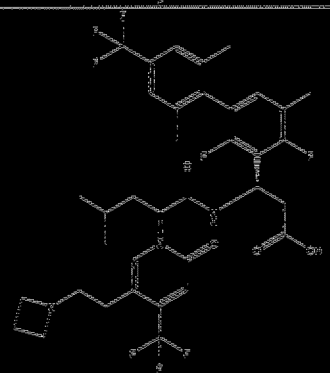
化合物	a467.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

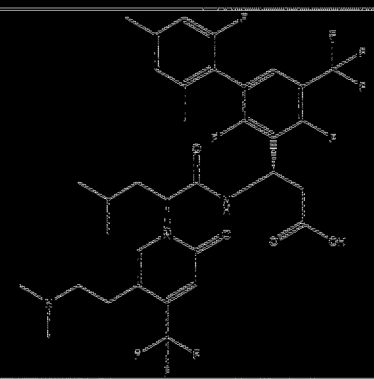
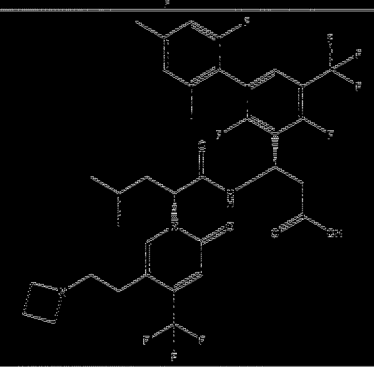
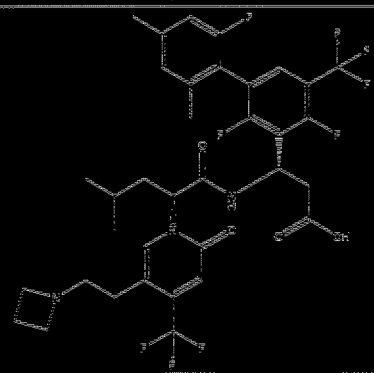
【圖4】(續)

化合物	a4b7.FP,Mn,CP,抱外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	

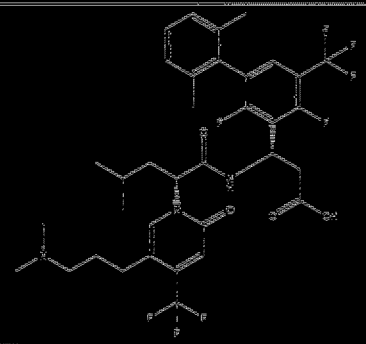
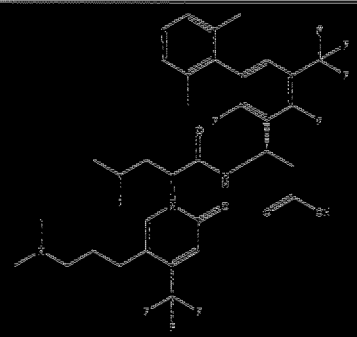
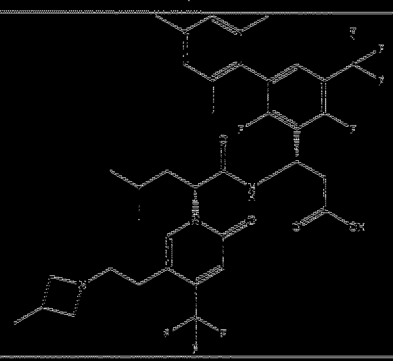
化合物	a4b7.FP,Mn,CP,抱外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	

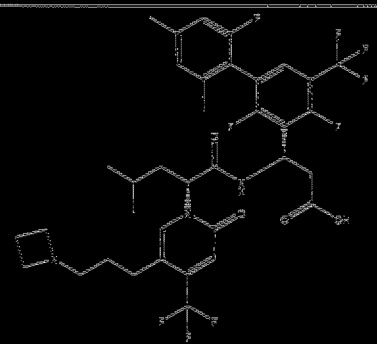
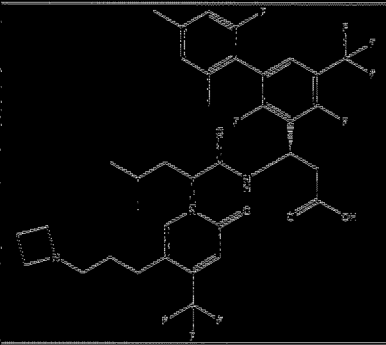
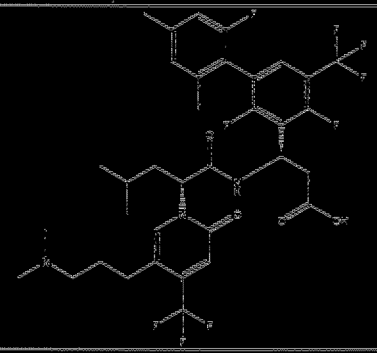
【圖4】(續)

化合物	a457.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	
	B	B

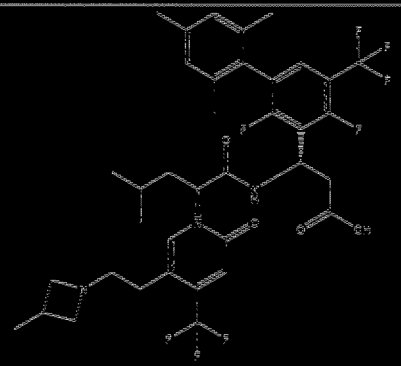
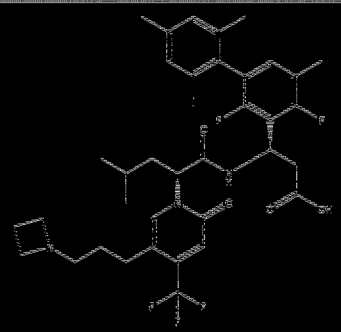
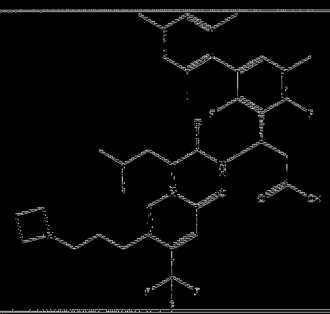
化合物	a457.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
	C	
	B	B

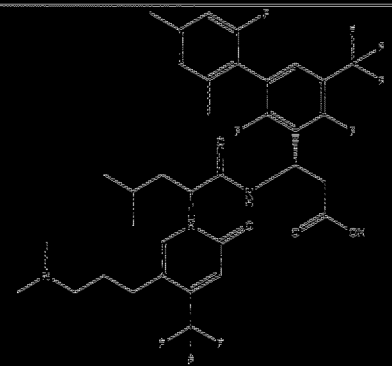
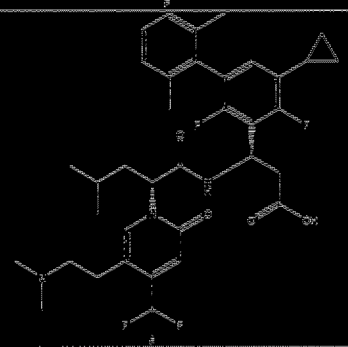
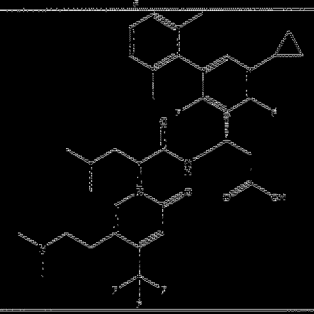
【圖4】(續)

化合物	a467.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

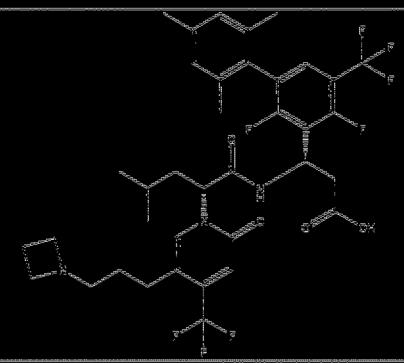
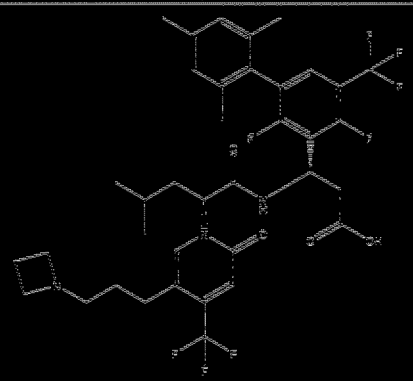
化合物	a467.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	C	

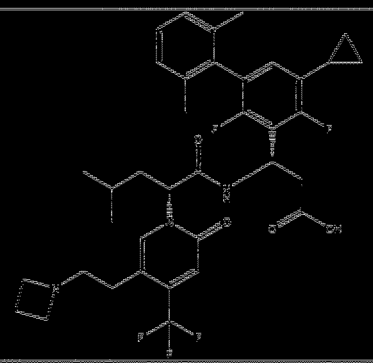
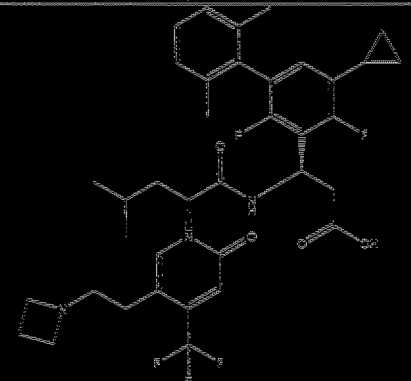
【圖4】(續)

化合物	ε4b7.FP.Vm.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
		
	B	A

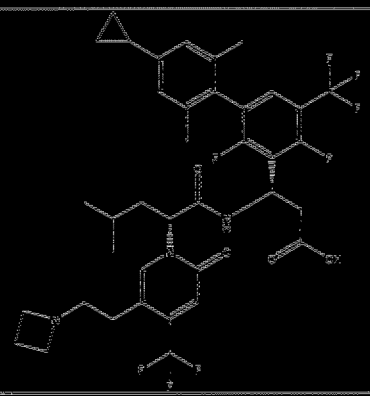
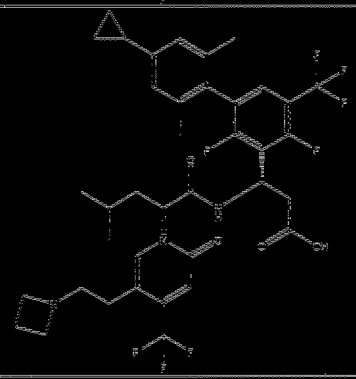
化合物	ε4b7.FP.Vm.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	ε4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	A

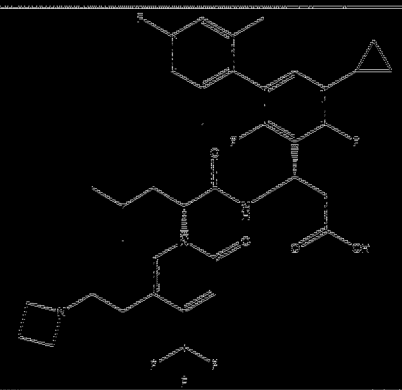
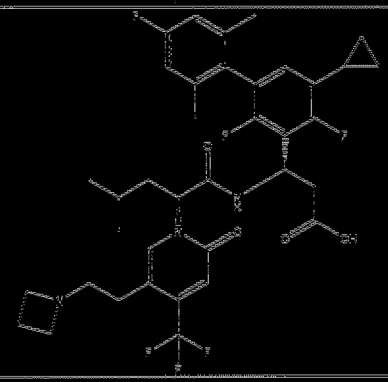
【圖4】(續)

化合物	a4b7,FP,Mn,CP,胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7,LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B

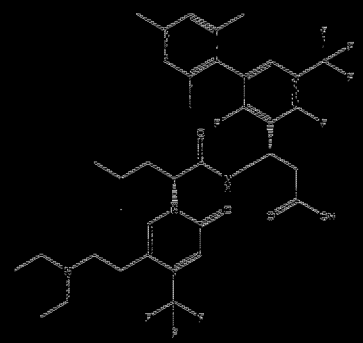
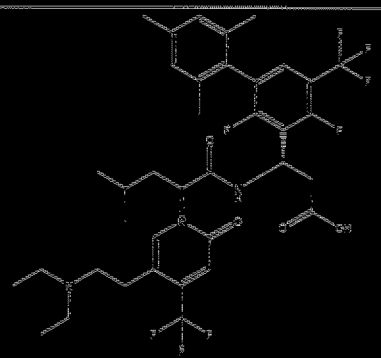
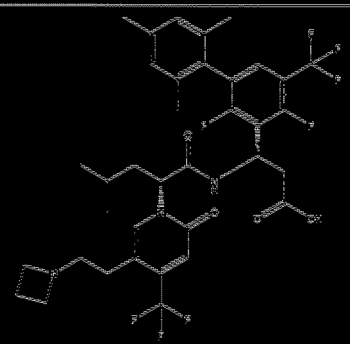
化合物	a4b7,FP,Mn,CP,胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7,LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	A

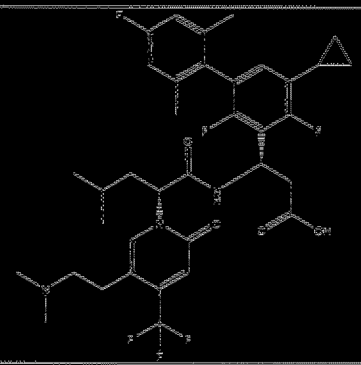
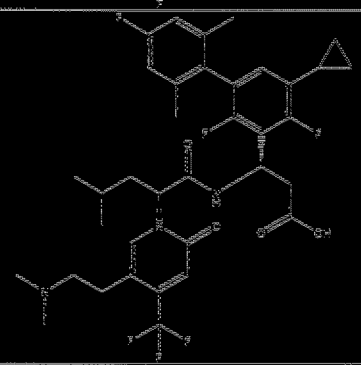
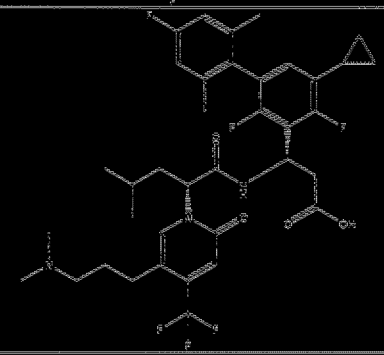
【圖4】(續)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	A	B

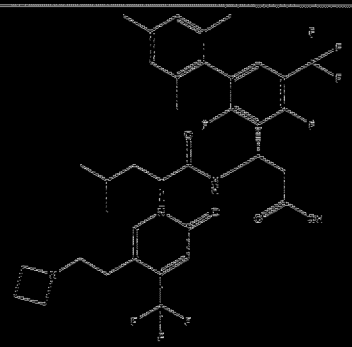
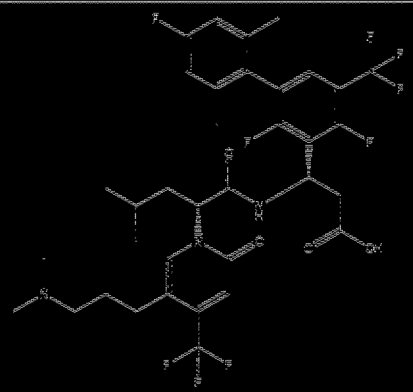
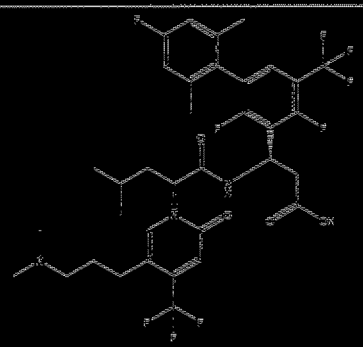
化合物	a4b7.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	A	A

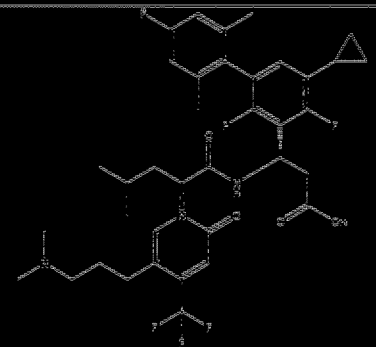
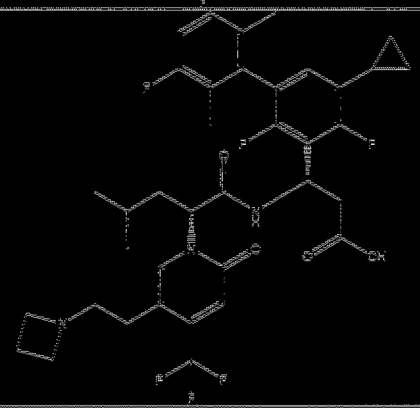
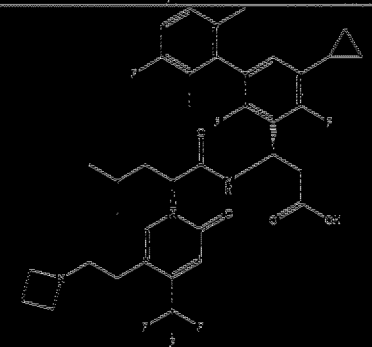
【圖4】(續)

化合物	ε467.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	ε467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	B
	B	

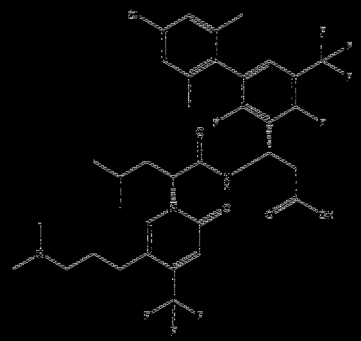
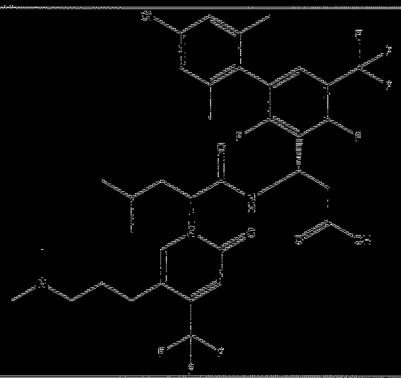
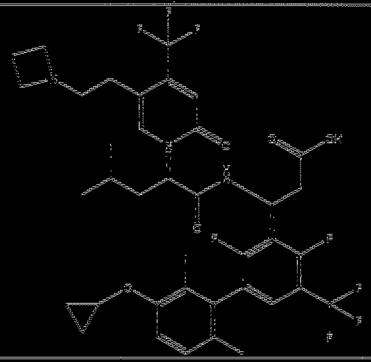
化合物	ε467.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	ε467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	A
	C	

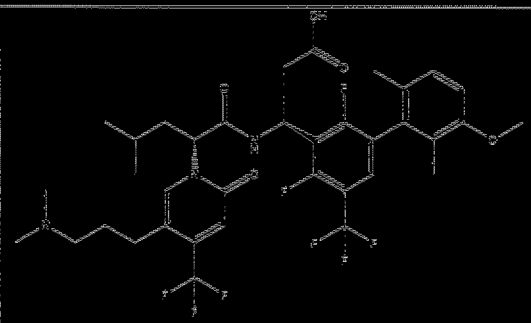
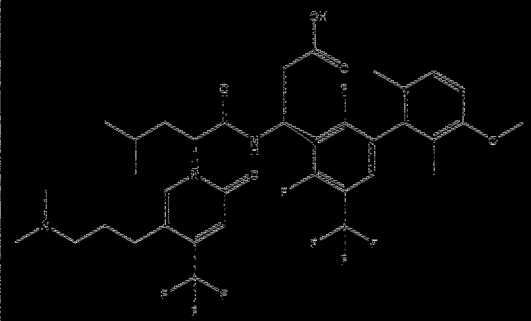
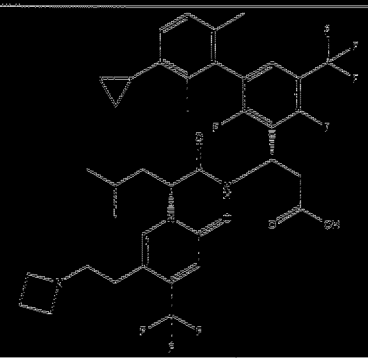
【圖4】(續)

化合物	a457.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

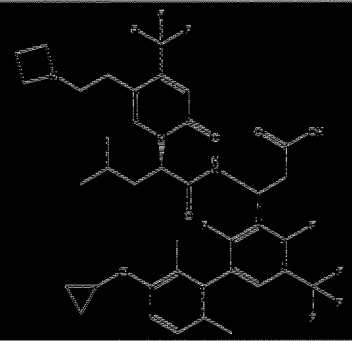
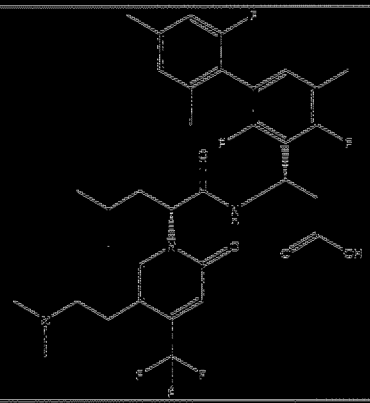
化合物	a457.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	A
	C	
	B	B

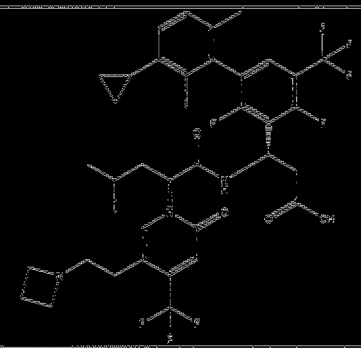
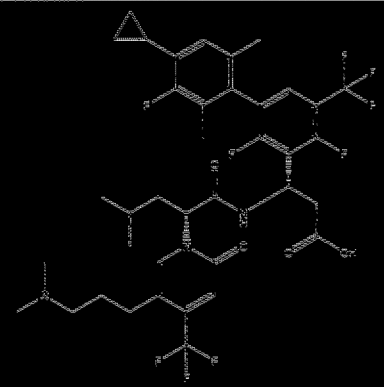
【表4】(續)

化合物	a457.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	B
	C	

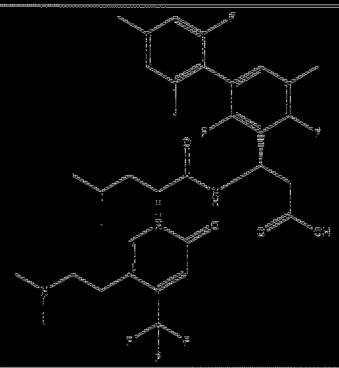
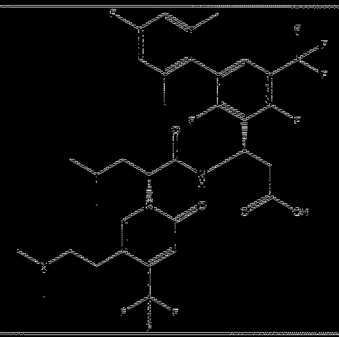
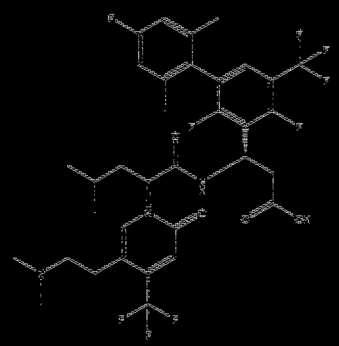
化合物	a457.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B
	B	

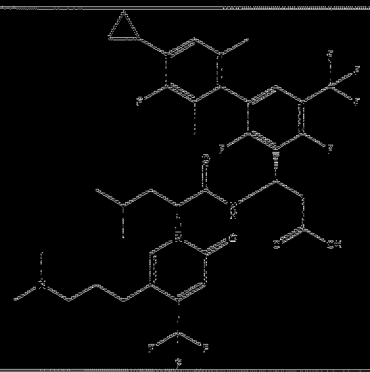
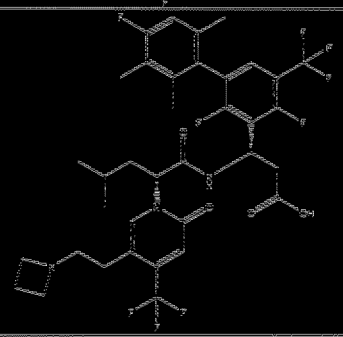
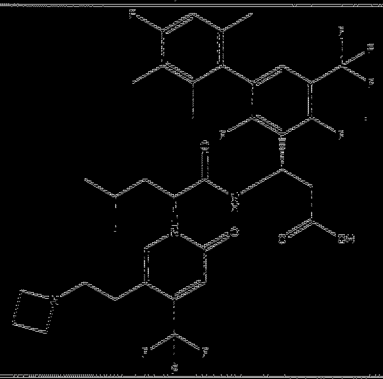
【圖4】(續)

化合物	a467.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	

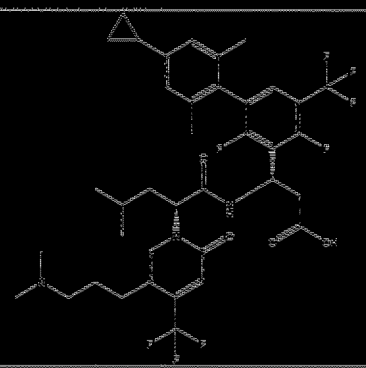
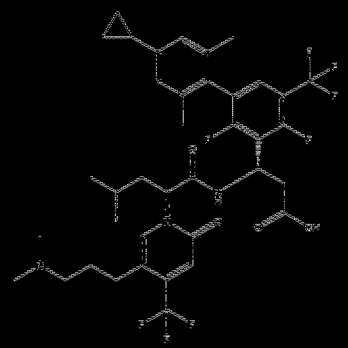
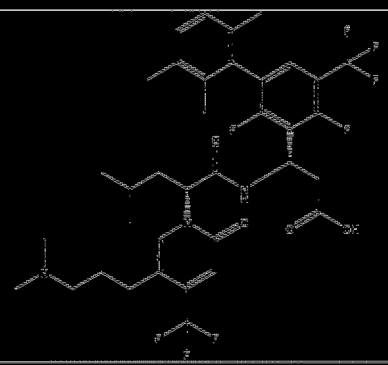
化合物	a467.FP.Mn.CP.抱外(IC_{50}) [nM]	a467.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	B	

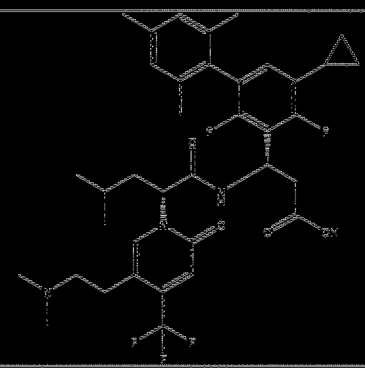
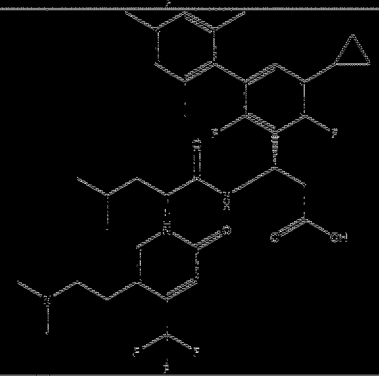
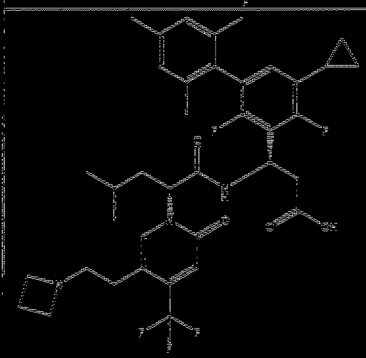
【圖4】(續)

化合物	a467,FP,Mn,CP,泡外(IC_{50}) [nM]	a467,LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
		
	A	B

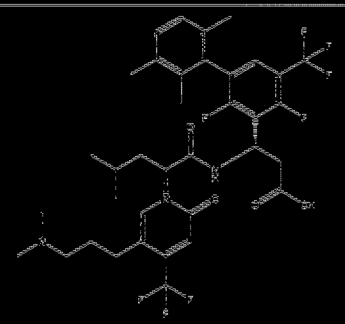
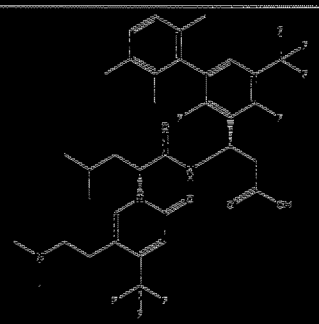
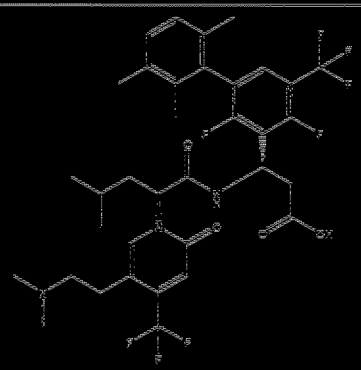
化合物	a467,FP,Mn,CP,泡外(IC_{50}) [nM]	a467,LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	A	B
		
	B	B

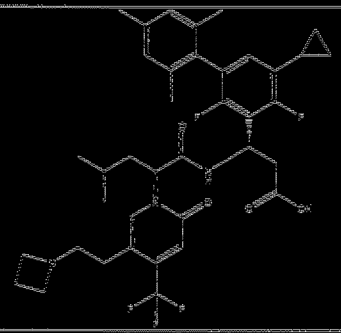
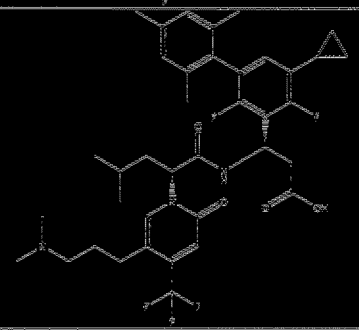
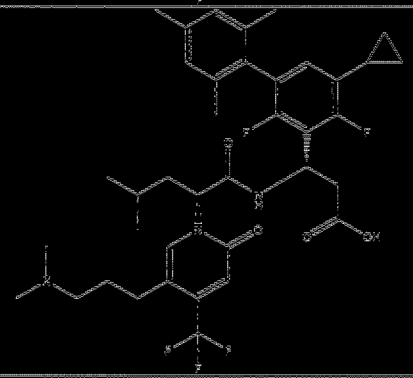
【圖4】(續)

化合物	a4b7,FP,Mn,CP,泡外(IC_{50}) [nM]	a4b7,LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	
	B	B
	C	

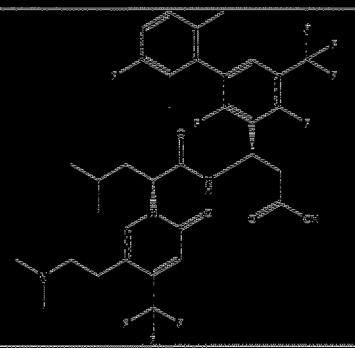
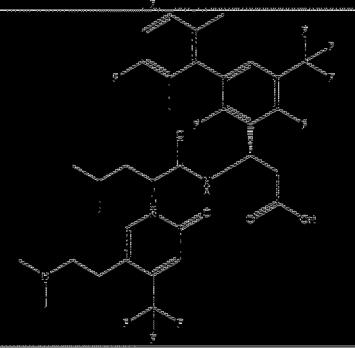
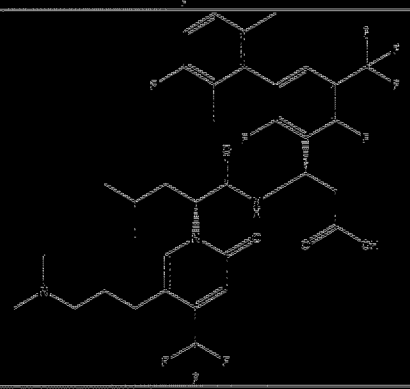
化合物	a4b7,FP,Mn,CP,泡外(IC_{50}) [nM]	a4b7,LBA,Mn,CP,8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	A	A
	C	

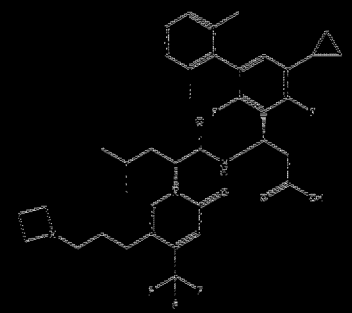
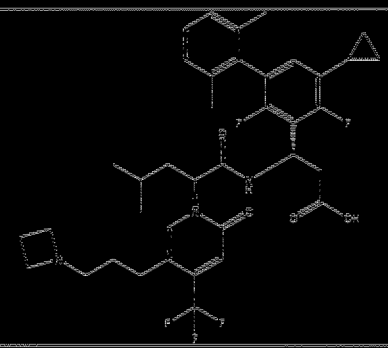
【圖4】(續)

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	B
	C	
	B	B

化合物	a4b7.FP.Mn.CP.泡外(IC_{50}) [nM]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	B	A
	C	
	A	B

【圖4】(續)

化合物	a457.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
		
	B	B
		

化合物	a457.FP.Mn.CP.胞外(IC_{50}) [nM]	a457.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [nM]
	C	
	B	B

【圖4】(續)

化合物
δ=7.22 (s, C=C-H)
δ=9.5 (s, CHO)
δ=5.1 (s, OH)
δ=1.2–2.5 (m, CH2/CH3)
δ=6.8–7.5 (m, Ar-H)
δ=3.3 (s, OCH3)
δ=4.1 (q, CH2)
δ=0.9 (t, CH3)
δ=2.0 (s, COCH3)
δ=5.5 (d, CH)
δ=1.5 (m, CH2)
δ=7.0 (d, Ar-H)
δ=3.8 (s, OCH3)
δ=4.5 (t, CH)
δ=2.3 (m, CH2)
δ=1.8 (s, CH3)
δ=6.5 (s, Ar-H)
δ=3.6 (m, CH2)
δ=0.8 (d, CH3)
δ=2.5 (m, CH)
δ=7.3 (d, Ar-H)
δ=4.2 (s, CH2)
δ=1.1 (t, CH3)
δ=5.8 (s, CH)
δ=2.1 (m, CH2)
δ=6.9 (d, Ar-H)
δ=3.5 (s, OCH3)
δ=4.8 (t, CH)
δ=1.6 (m, CH2)
δ=7.1 (d, Ar-H)
δ=3.9 (s, OCH3)
δ=4.4 (q, CH2)
δ=0.7 (t, CH3)
δ=2.4 (m, CH)
δ=7.4 (d, Ar-H)
δ=4.0 (s, CH2)
δ=1.3 (t, CH3)
δ=5.2 (s, CH)
δ=2.2 (m, CH2)
δ=6.6 (d, Ar-H)
δ=3.7 (s, OCH3)
δ=4.6 (t, CH)
δ=1.7 (m, CH2)
δ=7.2 (d, Ar-H)
δ=3.4 (s, OCH3)
δ=4.3 (q, CH2)
δ=0.6 (t, CH3)
δ=2.6 (m, CH)
δ=7.5 (d, Ar-H)
δ=4.1 (s, CH2)
δ=1.4 (t, CH3)
δ=5.3 (s, CH)
δ=2.0 (m, CH2)
δ=6.7 (d, Ar-H)
δ=3.2 (s, OCH3)
δ=4.7 (t, CH)
δ=1.5 (m, CH2)
δ=7.6 (d, Ar-H)
δ=3.8 (s, OCH3)
δ=4.2 (q, CH2)
δ=0.5 (t, CH3)
δ=2.7 (m, CH)
δ=7.7 (d, Ar-H)
δ=4.0 (s, CH2)
δ=1.2 (t, CH3)
δ=5.4 (s, CH)
δ=2.1 (m, CH2)
δ=6.8 (d, Ar-H)
δ=3.6 (s, OCH3)
δ=4.5 (t, CH)
δ=1.6 (m, CH2)
δ=7.8 (d, Ar-H)
δ=3.9 (s, OCH3)
δ=4.3 (q, CH2)
δ=0.4 (t, CH3)
δ=2.8 (m, CH)
δ=7.9 (d, Ar-H)
δ=4.1 (s, CH2)
δ=1.1 (t, CH3)
δ=5.5 (s, CH)
δ=2.2 (m, CH2)
δ=6.9 (d, Ar-H)
δ=3.7 (s, OCH3)
δ=4.6 (t, CH)
δ=1.7 (m, CH2)
δ=8.0 (d, Ar-H)
δ=4.0 (s, CH2)
δ=1.0 (t, CH3)
δ=5.6 (s, CH)
δ=2.3 (m, CH2)
δ=7.0 (d, Ar-H)
δ=3.8 (s, OCH3)
δ=4.7 (t, CH)
δ=1.8 (m, CH2)
δ=8.1 (d, Ar-H)
δ=4.1 (s, CH2)
δ=0.9 (t, CH3)
δ=2.9 (m, CH)
δ=8.2 (d, Ar-H)
δ=4.2 (s, CH2)
δ=0.8 (t, CH3)
δ=5.7 (s, CH)
δ=2.4 (m, CH2)
δ=7.1 (d, Ar-H)
δ=3.9 (s, OCH3)
δ=4.8 (t, CH)
δ=1.9 (m, CH2)
δ=8.3 (d, Ar-H)
δ=4.3 (s, CH2)
δ=0.7 (t, CH3)
δ=3.0 (m, CH)
δ=8.4 (d, Ar-H)
δ=4.4 (s, CH2)
δ=0.6 (t, CH3)
δ=5.8 (s, CH)
δ=2.5 (m, CH2)
δ=7.2 (d, Ar-H)
δ=4.0 (s, OCH3)
δ=4.9 (t, CH)
δ=2.0 (m, CH2)
δ=8.5 (d, Ar-H)
δ=4.5 (s, CH2)
δ=0.5 (t, CH3)
δ=3.1 (m, CH)
δ=8.6 (d, Ar-H)
δ=4.6 (s, CH2)
δ=0.4 (t, CH3)
δ=5.9 (s, CH)
δ=2.6 (m, CH2)
δ=7.3 (d, Ar-H)
δ=4.1 (s, OCH3)
δ=5.0 (t, CH)
δ=2.1 (m, CH2)
δ=8.7 (d, Ar-H)
δ=4.7 (s, CH2)
δ=0.3 (t, CH3)
δ=3.2 (m, CH)
δ=8.8 (d, Ar-H)
δ=4.8 (s, CH2)
δ=0.2 (t, CH3)
δ=6.0 (s, CH)
δ=2.7 (m, CH2)
δ=7.4 (d, Ar-H)
δ=4.2 (s, OCH3)
δ=5.1 (t, CH)
δ=2.2 (m, CH2)
δ=8.9 (d, Ar-H)
δ=4.9 (s, CH2)
δ=0.1 (t, CH3)
δ=3.3 (m, CH)
δ=9.0 (d, Ar-H)
δ=5.0 (s, CH2)
δ=0.0 (t, CH3)
δ=6.1 (s, CH)
δ=2.8 (m, CH2)
δ=7.5 (d, Ar-H)
δ=4.3 (s, OCH3)
δ=5.2 (t, CH)
δ=2.3 (m, CH2)
δ=9.1 (d, Ar-H)
δ=5.1 (s, CH2)
δ=-0.1 (t, CH3)
δ=3.4 (m, CH)
δ=9.2 (d, Ar-H)
δ=5.2 (s, CH2)
δ=-0.2 (t, CH3)
δ=6.2 (s, CH)
δ=2.9 (m, CH2)
δ=7.6 (d, Ar-H)
δ=4.4 (s, OCH3)
δ=5.3 (t, CH)
δ=2.4 (m, CH2)
δ=9.3 (d, Ar-H)
δ=5.3 (s, CH2)
δ=-0.3 (t, CH3)
δ=3.5 (m, CH)
δ=9.4 (d, Ar-H)
δ=5.4 (s, CH2)
δ=-0.4 (t, CH3)
δ=6.3 (s, CH)
δ=3.0 (m, CH2)
δ=7.7 (d, Ar-H)
δ=4.5 (s, OCH3)
δ=5.4 (t, CH)
δ=2.5 (m, CH2)
δ=9.5 (d, Ar-H)
δ=5.5 (s, CH2)
δ=-0.5 (t, CH3)
δ=3.6 (m, CH)
δ=9.6 (d, Ar-H)
δ=5.6 (s, CH2)
δ=-0.6 (t, CH3)
δ=6.4 (s, CH)
δ=3.1 (m, CH2)
δ=7.8 (d, Ar-H)
δ=4.6 (s, OCH3)
δ=5.5 (t, CH)
δ=2.6 (m, CH2)
δ=9.7 (d, Ar-H)
δ=5.7 (s, CH2)
δ=-0.7 (t, CH3)
δ=3.7 (m, CH)
δ=9.8 (d, Ar-H)
δ=5.8 (s, CH2)
δ=-0.8 (t, CH3)
δ=6.5 (s, CH)
δ=3.2 (m, CH2)
δ=7.9 (d, Ar-H)
δ=4.7 (s, OCH3)
δ=5.6 (t, CH)
δ=2.7 (m, CH2)
δ=9.9 (d, Ar-H)
δ=5.9 (s, CH2)
δ=-0.9 (t, CH3)
δ=3.8 (m, CH)
δ=10.0 (d, Ar-H)
δ=6.0 (s, CH2)
δ=-1.0 (t, CH3)
δ=6.6 (s, CH)
δ=3.3 (m, CH2)
δ=8.0 (d, Ar-H)
δ=4.8 (s, OCH3)
δ=5.7 (t, CH)
δ=2.8 (m, CH2)
δ=10.1 (d, Ar-H)
δ=6.1 (s, CH2)
δ=-1.1 (t, CH3)
δ=3.9 (m, CH)
δ=10.2 (d, Ar-H)
δ=6.2 (s, CH2)
δ=-1.2 (t, CH3)
δ=6.7 (s, CH)
δ=3.4 (m, CH2)
δ=8.1 (d, Ar-H)
δ=4.9 (s, OCH3)
δ=5.8 (t, CH)
δ=2.9 (m, CH2)
δ=10.3 (d, Ar-H)
δ=6.3 (s, CH2)
δ=-1.3 (t, CH3)
δ=4.0 (m, CH)
δ=10.4 (d, Ar-H)
δ=6.4 (s, CH2)
δ=-1.4 (t, CH3)
δ=6.8 (s, CH)
δ=3.5 (m, CH2)
δ=8.2 (d, Ar-H)
δ=5.0 (s, OCH3)
δ=5.9 (t, CH)
δ=3.0 (m, CH2)
δ=10.5 (d, Ar-H)
δ=6.5 (s, CH2)
δ=-1.5 (t, CH3)
δ=4.1 (m, CH)
δ=10.6 (d, Ar-H)
δ=6.6 (s, CH2)
δ=-1.6 (t, CH3)
δ=6.9 (s, CH)
δ=3.6 (m, CH2)
δ=8.3 (d, Ar-H)
δ=5.1 (s, OCH3)
δ=6.0 (t, CH)
δ=3.1 (m, CH2)
δ=10.7 (d, Ar-H)
δ=6.7 (s, CH2)
δ=-1.7 (t, CH3)
δ=4.2 (m, CH)
δ=10.8 (d, Ar-H)
δ=6.8 (s, CH2)
δ=-1.8 (t, CH3)
δ=7.0 (s, CH)
δ=3.7 (m, CH2)
δ=8.4 (d, Ar-H)
δ=5.2 (s, OCH3)
δ=6.1 (t, CH)
δ=3.2 (m, CH2)
δ=10.9 (d, Ar-H)
δ=6.9 (s, CH2)
δ=-1.9 (t, CH3)
δ=4.3 (m, CH)
δ=11.0 (d, Ar-H)
δ=7.0 (s, CH2)
δ=-2.0 (t, CH3)
δ=7.1 (s, CH)
δ=3.8 (m, CH2)
δ=8.5 (d, Ar-H)
δ=5.3 (s, OCH3)
δ=6.2 (t, CH)
δ=3.3 (m, CH2)
δ=11.1 (d, Ar-H)
δ=7.1 (s, CH2)
δ=-2.1 (t, CH3)
δ=4.4 (m, CH)
δ=11.2 (d, Ar-H)
δ=7.2 (s, CH2)
δ=-2.2 (t, CH3)
δ=7.2 (s, CH)
δ=3.9 (m, CH2)
δ=8.6 (d, Ar-H)
δ=5.4 (s, OCH3)
δ=6.3 (t, CH)
δ=3.4 (m, CH2)
δ=11.3 (d, Ar-H)
δ=7.3 (s, CH2)
δ=-2.3 (t, CH3)
δ=4.5 (m, CH)
δ=11.4 (d, Ar-H)
δ=7.4 (s, CH2)
δ=-2.4 (t, CH3)
δ=7.3 (s, CH)
δ=4.0 (m, CH2)
δ=8.7 (d, Ar-H)
δ=5.5 (s, OCH3)
δ=6.4 (t, CH)
δ=3.5 (m, CH2)
δ=11.5 (d, Ar-H)
δ=7.5 (s, CH2)
δ=-2.5 (t, CH3)
δ=4.6 (m, CH)
δ=11.6 (d, Ar-H)
δ=7.6 (s, CH2)
δ=-2.6 (t, CH3)
δ=7.4 (s, CH)
δ=4.1 (m, CH2)
δ=8.8 (d, Ar-H)
δ=5.6 (s, OCH3)
δ=6.5 (t, CH)
δ=3.6 (m, CH2)
δ=11.7 (d, Ar-H)
δ=7.7 (s, CH2)
δ=-2.7 (t, CH3)
δ=4.7 (m, CH)
δ=11.8 (d, Ar-H)
δ=7.8 (s, CH2)
δ=-2.8 (t, CH3)
δ=7.5 (s, CH)
δ=4.2 (m, CH2)
δ=8.9 (d, Ar-H)
δ=5.7 (s, OCH3)
δ=6.6 (t, CH)
δ=3.7 (m, CH2)
δ=11.9 (d, Ar-H)
δ=7.9 (s, CH2)
δ=-2.9 (t, CH3)
δ=4.8 (m, CH)
δ=12.0 (d, Ar-H)
δ=8.0 (s, CH2)
δ=-3.0 (t, CH3)
δ=7.6 (s, CH)
δ=4.3 (m, CH2)
δ=9.0 (d, Ar-H)
δ=5.8 (s, OCH3)
δ=6.7 (t, CH)
δ=3.8 (m, CH2)
δ=12.1 (d, Ar-H)
δ=8.1 (s, CH2)
δ=-3.1 (t, CH3)
δ=4.9 (m, CH)
δ=12.2 (d, Ar-H)
δ=8.2 (s, CH2)
δ=-3.2 (t, CH3)
δ=7.7 (s, CH)
δ=4.4 (m, CH2)
δ=9.1 (d, Ar-H)
δ=5.9 (s, OCH3)
δ=6.8 (t, CH)
δ=3.9 (m, CH2)
δ=12.3 (d, Ar-H)
δ=8.3 (s, CH2)
δ=-3.3 (t, CH3)
δ=5.0 (m, CH)
δ=12.4 (d, Ar-H)
δ=8.4 (s, CH2)
δ=-3.4 (t, CH3)
δ=7.8 (s, CH)
δ=4.5 (m, CH2)
δ=9.2 (d, Ar-H)
δ=6.0 (s, OCH3)
δ=6.9 (t, CH)
δ=4.0 (m, CH2)
δ=12.5 (d, Ar-H)
δ=8.5 (s, CH2)
δ=-3.5 (t, CH3)
δ=5.1 (m, CH)
δ=12.6 (d, Ar-H)
δ=8.6 (s, CH2)
δ=-3.6 (t, CH3)
δ=7.9 (s, CH)
δ=4.6 (m, CH2)
δ=9.3 (d, Ar-H)
δ=6.1 (s, OCH3)
δ=7.0 (t, CH)
δ=4.1 (m, CH2)
δ=12.7 (d, Ar-H)
δ=8.7 (s, CH2)
δ=-3.7 (t, CH3)
δ=5.2 (m, CH)
δ=12.8 (d, Ar-H)
δ=8.8 (s, CH2)
δ=-3.8 (t, CH3)
δ=8.0 (s, CH)
δ=4.7 (m, CH2)
δ=9.4 (d, Ar-H)
δ=6.2 (s, OCH3)
δ=7.1 (t, CH)
δ=4.2 (m, CH2)
δ=12.9 (d, Ar-H)
δ=8.9 (s, CH2)
δ=-3.9 (t, CH3)
δ=5.3 (m, CH)
δ=13.0 (d, Ar-H)
δ=9.0 (s, CH2)
δ=-4.0 (t, CH3)
δ=8.1 (s, CH)
δ=4.8 (m, CH2)
δ=9.5 (d, Ar-H)
δ=6.3 (s, OCH3)
δ=7.2 (t, CH)
δ=4.3 (m, CH2)
δ=13.1 (d, Ar-H)
δ=9.1 (s, CH2)
δ=-4.1 (t, CH3)
δ=5.4 (m, CH)
δ=13.2 (d, Ar-H)
δ=9.2 (s, CH2)
δ=-4.2 (t, CH3)
δ=8.2 (s, CH)
δ=4.9 (m, CH2)
δ=9.6 (d, Ar-H)
δ=6.4 (s, OCH3)
δ=7.3 (t, CH)
δ=4.4 (m, CH2)
δ=13.3 (d, Ar-H)
δ=9.3 (s, CH2)
δ=-4.3 (t, CH3)
δ=5.5 (m, CH)
δ=13.4 (d, Ar-H)
δ=9.4 (s, CH2)
δ=-4.4 (t, CH3)
δ=8.3 (s, CH)
δ=5.0 (m, CH2)
δ=9.7 (d, Ar-H)
δ=6.5 (s, OCH3)
δ=7.4 (t, CH)
δ=4.5 (m, CH2)
δ=13.5 (d, Ar-H)
δ=9.5 (s, CH2)
δ=-4.5 (t, CH3)
δ=5.6 (m, CH)
δ=13.6 (d, Ar-H)
δ=9.6 (s, CH2)
δ=-4.6 (t, CH3)
δ=8.4 (s, CH)
δ=5.1 (m, CH2)
δ=9.8 (d, Ar-H)
δ=6.6 (s, OCH3)
δ=7.5 (t, CH)
δ=4.6 (m, CH2)
δ=13.7 (d, Ar-H)
δ=9.7 (s, CH2)
δ=-4.7 (t, CH3)
δ=5.7 (m, CH)
δ=13.8 (d, Ar-H)
δ=9.8 (s, CH2)
δ=-4.8 (t, CH3)
δ=8.5 (s, CH)
δ=5.2 (m, CH2)
δ=9.9 (d, Ar-H)
δ=6.7 (s, OCH3)
δ=7.6 (t, CH)
δ=4.7 (m, CH2)
δ=13.9 (d, Ar-H)
δ=9.9 (s, CH2)
δ=-4.9 (t, CH3)
δ=5.8 (m, CH)
δ=14.0 (d, Ar-H)
δ=10.0 (s, CH2)
δ=-5.0 (t, CH3)
δ=8.6 (s, CH)
δ=5.3 (m, CH2)
δ=10.1 (d, Ar-H)
δ=6.8 (s, OCH3)
δ=7.7 (t, CH)
δ=4.8 (m, CH2)
δ=14.1 (d, Ar-H)
δ=10.1 (s, CH2)
δ=-5.1 (t, CH3)
δ=5.9 (m, CH)
δ=14.2 (d, Ar-H)
δ=10.2 (s, CH2)
δ=-5.2 (t, CH3)
δ=8.7 (s, CH)
δ=5.4 (m, CH2)
δ=10.3 (d, Ar-H)
δ=6.9 (s, OCH3)
δ=7.8 (t, CH)
δ=4.9 (m, CH2)
δ=14.3 (d, Ar-H)
δ=10.3 (s, CH2)
δ=-5.3 (t, CH3)
δ=6.0 (m, CH)
δ=14.4 (d, Ar-H)
δ=10.4 (s, CH2)
δ=-5.4 (t, CH3)
δ=8.8 (s, CH)
δ=5.5 (m, CH2)
δ=10.5 (d, Ar-H)
δ=7.0 (s, OCH3)
δ=7.9 (t, CH)
δ=5.0 (m, CH2)
δ=14.5 (d, Ar-H)
δ=10.5 (s, CH2)
δ=-5.5 (t, CH3)
δ=6.1 (m, CH)
δ=14.6 (d, Ar-H)
δ=10.6 (s, CH2)
δ=-5.6 (t, CH3)
δ=8.9 (s, CH)
δ=5.6 (m, CH2)
δ=10.7 (d, Ar-H)
δ=7.1 (s, OCH3)
δ=8.0 (t, CH)
δ=5.1 (m, CH2)
δ=14.7 (d, Ar-H)
δ=10.7 (s, CH2)
δ=-5.7 (t, CH3)
δ=6.2 (m, CH)
δ=14.8 (d, Ar-H)
δ=10.8 (s, CH2)
δ=-5.8 (t, CH3)
δ=9.0 (s, CH)
δ=5.7 (m, CH2)
δ=10.9 (d, Ar-H)
δ=7.2 (s, OCH3)
δ=8.1 (t, CH)
δ=5.2 (m, CH2)
δ=14.9 (d, Ar-H)
δ=10.9 (s, CH2)
δ=-5.9 (t, CH3)
δ=6.3 (m, CH)
δ=15.0 (d, Ar-H)
δ=11.0 (s, CH2)
δ=-6.0 (t, CH3)
δ=9.1 (s, CH)
δ=5.8 (m, CH2)
δ=11.1 (d, Ar-H)
δ=7.3 (s, OCH3)
δ=8.2 (t, CH)
δ=5.3 (m, CH2)
δ=15.1 (d, Ar-H)
δ=11.1 (s, CH2)
δ=-6.1 (t, CH3)
δ=6.4 (m, CH)
δ=15.2 (d, Ar-H)
δ=11.2 (s, CH2)
δ=-6.2 (t, CH3)
δ=9.2 (s, CH)
δ=5.9 (m, CH2)
δ=11.3 (d, Ar-H)
δ=7.4 (s, OCH3)
δ=8.3 (t, CH)
δ=5.4 (m, CH2)
δ=15.3 (d, Ar-H)
δ=11.3 (s, CH2)
δ=-6.3 (t, CH3)
δ=6.5 (m, CH)
δ=15.4 (d, Ar-H)
δ=11.4 (s, CH2)
δ=-6.4 (t, CH3)
δ=9.3 (s, CH)
δ=6.0 (m, CH2)
δ=11.5 (d, Ar-H)
δ=7.5 (s, OCH3)
δ=8.4 (t, CH)
δ=5.5 (m, CH2)
δ=15.5 (d, Ar-H)
δ=11.5 (s, CH2)
δ=-6.5 (t, CH3)
δ=6.6 (m, CH)
δ=15.6 (d, Ar-H)
δ=11.6 (s, CH2)
δ=-6.6 (t, CH3)
δ=9.4 (s, CH)
δ=6.1 (m, CH2)
δ=11.7 (d, Ar-H)
δ=7.6 (s, OCH3)
δ=8.5 (t, CH)
δ=5.6 (m, CH2)
δ=15.7 (d, Ar-H)
δ=11.7 (s, CH2)
δ=-6.7 (t, CH3)
δ=6.7 (m, CH)
δ=15.8 (d, Ar-H)
δ=11.8 (s, CH2)
δ=-6.8 (t, CH3)
δ=9.5 (s, CH)
δ=6.2 (m, CH2)
δ=11.9 (d, Ar-H)
δ=7.7 (s, OCH3)
δ=8.6 (t, CH)
δ=5.7 (m, CH2)
δ=15.9 (d, Ar-H)
δ=11.9 (s, CH2)
δ=-6.9 (t, CH3)
δ=6.8 (m, CH)
δ=16.0 (d, Ar-H)
δ=12.0 (s, CH2)
δ=-7.0 (t, CH3)
δ=9.6 (s, CH)
δ=6.3 (m, CH2)
δ=12.1 (d, Ar-H)
δ=7.8 (s, OCH3)
δ=8.7 (t, CH)
δ=5.8 (m, CH2)
δ=16.1 (d, Ar-H)
δ=12.1 (s, CH2)
δ=-7.1 (t, CH3)
δ=6.9 (m, CH)
δ=16.2 (d, Ar-H)
δ=12.2 (s, CH2)
δ=-7.2 (t, CH3)
δ=9.7 (s, CH)
δ=6.4 (m, CH2)
δ=12.3 (d, Ar-H)
δ=7.9 (s, OCH3)
δ=8.8 (t, CH)
δ=5.9 (m, CH2)
δ=16.3 (d, Ar-H)
δ=12.3 (s, CH2)
δ=-7.3 (t, CH3)
δ=7.0 (m, CH)
δ=16.4 (d, Ar-H)
δ=12.4 (s, CH2)
δ=-7.4 (t, CH3)
δ=9.8 (s, CH)
δ=6.5 (m, CH2)
δ=12.5 (d, Ar-H)
δ=8.0 (s, OCH3)
δ=8.9 (t, CH)
δ=6.0 (m, CH2)
δ=16.5 (d, Ar-H)
δ=12.5 (s, CH2)
δ=-7.5 (t, CH3)
δ=7.1 (m, CH)
δ=16.6 (d, Ar-H)
δ=12.6 (s, CH2)
δ=-7.6 (t, CH3)
δ=9.9 (s, CH)
δ=6.6 (m, CH2)
δ=12.7 (d, Ar-H)
δ=8.1 (s, OCH3)
δ=9.0 (t, CH)
δ=6.1 (m, CH2)
δ=16.7 (d, Ar-H)
δ=12.7 (s, CH2)
δ=-7.7 (t, CH3)
δ=7.2 (m, CH)
δ=16.8 (d, Ar-H)
δ=12.8 (s, CH2)
δ=-7.8 (t, CH3)
δ=10.0 (s, CH)
δ=6.7 (m, CH2)
δ=12.9 (d, Ar-H)
δ=8.2 (s, OCH3)
δ=9.1 (t, CH)
δ=6.2 (m, CH2)
δ=16.9 (d, Ar-H)
δ=12.9 (s, CH2)
δ=-7.9 (t, CH3)
δ=7.3 (m, CH)
δ=17.0 (d, Ar-H)
δ=13.0 (s, CH2)
δ=-8.0 (t, CH3)
δ=10.1 (s, CH)
δ=6.8 (m, CH2)
δ=13.1 (d, Ar-H)
δ=8.3 (s, OCH3)
δ=9.2 (t, CH)
δ=6.3 (m, CH2)
δ=17.1 (d, Ar-H)
δ=13.1 (s, CH2)
δ=-8.1 (t, CH3)
δ=7.4 (m, CH)
δ=17.2 (d, Ar-H)
δ=13.2 (s, CH2)
δ=-8.2 (t, CH3)
δ=10.2 (s, CH)
δ=6.9 (m, CH2)
δ=13.3 (d, Ar-H)
δ=8.4 (s, OCH3)
δ=9.3 (t, CH)
δ=6.4 (m, CH2)
δ=17.3 (d, Ar-H)
δ=13.3 (s, CH2)
δ=-8.3 (t, CH3)
δ=7.5 (m, CH)
δ=17.4 (d, Ar-H)
δ=13.4 (s, CH2)
δ=-8.4 (t, CH3)
δ=10.3 (s, CH)
δ=7.0 (m, CH2)
δ=13.5 (d, Ar-H)
δ=8.5 (s, OCH3)
δ=9.4 (t, CH)
δ=6.5 (m, CH2)
δ=17.5 (d, Ar-H)
δ=13.5 (s, CH2)
δ=-8.5 (t, CH3)
δ=7.6 (m, CH)
δ=17.6 (d, Ar-H)
δ=13.6 (s, CH2)
δ=-8.6 (t, CH3)
δ=10.4 (s, CH)
δ=7.1 (m, CH2)
δ=13.7 (d, Ar-H)
δ=8.6 (s, OCH3)
δ=9.5 (t, CH)
δ=6.6 (m, CH2)
δ=17.7 (d, Ar-H)
δ=13.7 (s, CH2)
δ=-8.7 (t, CH3)
δ=7.7 (m, CH)
δ=17.8 (d, Ar-H)
δ=13.8 (s, CH2)
δ=-8.8 (t, CH3)
δ=10.5 (s, CH)
δ=7.2 (m, CH2)
δ=13.9 (d, Ar-H)
δ=8.7 (s, OCH3)
δ=9.6 (t, CH)
δ=6.7 (m, CH2)
δ=17.9 (d, Ar-H)
δ=13.9 (s, CH2)
δ=-8.9 (t, CH3)
δ=7.8 (m, CH)
δ=18.0 (d, Ar-H)
δ=14.0 (s, CH2)
δ=-9.0 (t, CH3)
δ=10.6 (s, CH)
δ=7.3 (m, CH2)
δ=14.1 (d, Ar-H)
δ=8.8 (s, OCH3)
δ=9.7 (t, CH)
δ=6.8 (m, CH2)
δ=18.1 (d, Ar-H)
δ=14.1 (s, CH2)
δ=-9.1 (t, CH3)
δ=7.9 (m, CH)
δ=18.2 (d, Ar-H)
δ=14.2 (s, CH2)
δ=-9.2 (t, CH3)
δ=10.7 (s, CH)
δ=7.4 (m, CH2)
δ=14.3 (d, Ar-H)
δ=8.9 (s, OCH3)
δ=9.8 (t, CH)
δ=6.9 (m, CH2)
δ=18.3 (d, Ar-H)
δ=14.3 (s, CH2)
δ=-9.3 (t, CH3)
δ=8.0 (m, CH)
δ=18.4 (d, Ar-H)
δ=14.4 (s, CH2)
δ=-9.4 (t, CH3)
δ=10.8 (s, CH)
δ=7.5 (m, CH2)
δ=14.5 (d, Ar-H)
δ=9.0 (s, OCH3)
δ=9.9 (t, CH)
δ=7.0 (m, CH2)
δ=18.5 (d, Ar-H)
δ=14.5 (s, CH2)
δ=-9.5 (t, CH3)
δ=8.1 (m, CH)
δ=18.6 (d, Ar-H)
δ=14.6 (s, CH2)
δ=-9.6 (t, CH3)
δ=10.9 (s, CH)
δ=7.6 (m, CH2)
δ=14.7 (d, Ar-H)
δ=9.1 (s, OCH3)
δ=10.0 (t, CH)
δ=7.1 (m, CH2)
δ=18.7 (d, Ar-H)
δ=14.7 (s, CH2)
δ=-9.7 (t, CH3)
δ=8.2 (m, CH)
δ=18.8 (d, Ar-H)
δ=14.8 (s, CH2)
δ=-9.8 (t, CH3)
δ=11.0 (s, CH)
δ=7.7 (m, CH2)
δ=14.9 (d, Ar-H)
δ=9.2 (s, OCH3)
δ=10.1 (t, CH)
δ=7.2 (m, CH2)
δ=18.9 (d, Ar-H)
δ=14.9 (s, CH2)
δ=-9.9 (t, CH3)
δ=8.3 (m, CH)
δ=19.0 (d, Ar-H)
δ=15.0 (s, CH2)
δ=-10.0 (t, CH3)
δ=11.1 (s, CH)
δ=7.8 (m, CH2)
δ=15.1 (d, Ar-H)
δ=9.3 (s, OCH3)
δ=10.2 (t, CH)
δ=7.3 (m, CH2)
δ=19.1 (d, Ar-H)
δ=15.1 (s, CH2)
δ=-10.1 (t, CH3)
δ=8.4 (m, CH)
δ=19.2 (d, Ar-H)
δ=15.2 (s, CH2)
δ=-10.2 (t, CH3)
δ=11.2 (s, CH)
δ=7.9 (m, CH2)
δ=15.3 (d, Ar-H)
δ=9.4 (s, OCH3)
δ=10.3 (t, CH)
δ=7.4 (m, CH2)
δ=19.3 (d, Ar-H)
δ=15.3 (s, CH2)
δ=-10.3 (t, CH3)
δ=8.5 (m, CH)
δ=19.4 (d, Ar-H)
δ=15.4 (s, CH2)
δ=-10.4 (t, CH3)
δ=11.3 (s, CH)
δ=8.0 (m, CH2)
δ=15.5 (d, Ar-H)
δ=9.5 (s, OCH3)
δ=10.4 (t, CH)
δ=7.5 (m, CH2)
δ=19.5 (d, Ar-H)
δ=15.5 (s, CH2)
δ=-10.5 (t, CH3)
δ=8.6 (m, CH)
δ=19.6 (d, Ar-H)
δ=15.6 (s, CH2)
δ=-10.6 (t, CH3)
δ=11.4 (s, CH)
δ=8.1 (m, CH2)
δ=15.7 (d, Ar-H)
δ=9.6 (s, OCH3)
δ=10.5 (t, CH)
δ=7.6 (m, CH2)
δ=19.7 (d, Ar-H)
δ=15.7 (s, CH2)
δ=-10.7 (t, CH3)
δ=8.7 (m, CH)
δ=19.8 (d, Ar-H)
δ=15.8 (s, CH2)
δ=-10.8 (t, CH3)
δ=11.5 (s, CH)
δ=8.2 (m, CH2)
δ=15.9 (d, Ar-H)
δ=9.7 (s, OCH3)
δ=10.6 (t, CH)
δ=7.7 (m, CH2)
δ=19.9 (d, Ar-H)
δ=15.9 (s, CH2)
δ=-10.9 (t, CH3)
δ=8.8 (m, CH)
δ=20.0 (d, Ar-H)
δ=16.0 (s, CH2)
δ=-11.0 (t, CH3)
δ=11.6 (s, CH)
δ=8.3 (m, CH2)
δ=16.1 (d, Ar-H)
δ=9.8 (s, OCH3)
δ=10.7 (t, CH)
δ=7.8 (m, CH2)
δ=20.1 (d, Ar-H)
δ=16.1 (s, CH2)
δ=-11.1 (t, CH3)
δ=8.9 (m, CH)
δ=20.2 (d, Ar-H)
δ=16.2 (s, CH2)
δ=-11.2 (t, CH3)
δ=11.7 (s, CH)
δ=8.4 (m, CH2)
δ=16.3 (d, Ar-H)
δ=9.9 (s, OCH3)
δ=10.8 (t, CH)
δ=7.9 (m, CH2)
δ=20.3 (d, Ar-H)
δ=16.3 (s, CH2)
δ=-11.3 (t, CH3)
δ=9.0 (m, CH)
δ=20.4 (d, Ar-H)
δ=16.4 (s, CH2)
δ=-11.4 (t, CH3)
δ=11.8 (s, CH)
δ=8.5 (m, CH2)
δ=16.5 (d, Ar-H)
δ=10.0 (s, OCH3)
δ=10.9 (t, CH)
δ=8.0 (m, CH2)
δ=20.5 (d, Ar-H)
δ=16.5 (s, CH2)
δ=-11.5 (t, CH3)
δ=9.1 (m, CH)
δ=20.6 (d, Ar-H)
δ=16.6 (s, CH2)
δ=-11.6 (t, CH3)
δ=11.9 (s, CH)
δ=8.6 (m, CH2)
δ=16.7 (d, Ar-H)
δ=10.1 (s, OCH3)
δ=11.0 (t, CH)
δ=8.1 (m, CH2)
δ=20.7 (d, Ar-H)
δ=16.7 (s, CH2)
δ=-11.7 (t, CH3)
δ=9.2 (m, CH)
δ=20.8 (d, Ar-H)
δ=16.8 (s, CH2)
δ=-11.8 (t, CH3)
δ=12.0 (s, CH)
δ=8.7 (m, CH2)
δ=16.9 (d, Ar-H)
δ=10.2 (s, OCH3)
δ=11.1 (t, CH)
δ=8.2 (m, CH2)
δ=20.9 (d, Ar-H)
δ=16.9 (s, CH2)
δ=-11.9 (t, CH3)
δ=9.3 (m, CH)
δ=21.0 (d, Ar-H)
δ=17.0 (s, CH2)
δ=-12.0 (t, CH3)
δ=12.1 (s, CH)
δ=8.8 (m, CH2)
δ=17.1 (d, Ar-H)
δ=10.3 (s, OCH3)
δ=11.2 (t, CH)
δ=8.3 (m, CH2)
δ=21.1 (d, Ar-H)
δ=17.1 (s, CH2)
δ=-12.1 (t, CH3)
δ=9.4 (m, CH)
δ=21.2 (d, Ar-H)
δ=17.2 (s, CH2)
δ=-12.2 (t, CH3)
δ=12.2 (s, CH)
δ=8.9 (m, CH2)
δ=17.3 (d, Ar-H)
δ=10.4 (s, OCH3)
δ=11.3 (t, CH)
δ=8.4 (m, CH2)
δ=21.3 (d, Ar-H)
δ=17.3 (s, CH2)
δ=-12.3 (t, CH3)
δ=9.5 (m, CH)
δ=21.4 (d, Ar-H)
δ=17.4 (s, CH2)
δ=-12.4 (t, CH3)
δ=12.3 (s, CH)
δ=9.0 (m, CH2)
δ=17.5 (d, Ar-H)
δ=10.5 (s, OCH3)
δ=11.4 (t, CH)
δ=8.5 (m, CH2)
δ=21.5 (d, Ar-H)
δ=17.5 (s, CH2)
δ=-12.5 (t, CH3)
δ=9.6 (m, CH)
δ=21.6 (d, Ar-H)
δ=17.6 (s, CH2)
δ=-12.6 (t, CH3)
δ=12.4 (s, CH)
δ=9.1 (m, CH2)
δ=17.7 (d, Ar-H)
δ=10.6 (s, OCH3)
δ=11.5 (t, CH)
δ=8.6 (m, CH2)
δ=21.7 (d, Ar-H)
δ=17.7 (s, CH2)
δ=-12.7 (t, CH3)
δ=9.7 (m, CH)
δ=21.8 (d, Ar-H)
δ=17.8 (s, CH2)
δ=-12.8 (t, CH3)
δ=12.5 (s, CH)
δ=9.2 (m, CH2)
δ=17.9 (d, Ar-H)
δ=10.7 (s, OCH3)
δ=11.6 (t, CH)
δ=8.7 (m, CH2)
δ=21.9 (d, Ar-H)
δ=17.9 (s, CH2)
δ=-12.9 (t, CH3)
δ=9.8 (m, CH)
δ=22.0 (d, Ar-H)
δ=18.0 (s, CH2)
δ=-13.0 (t, CH3)
δ=12.6 (s, CH)
δ=9.3 (m, CH2)
δ=18.1 (d, Ar-H)
δ=10.8 (s, OCH3)
δ=11.7 (t, CH)
δ=8.8 (m, CH2)
δ=22.1 (d, Ar-H)
δ=18.1 (s, CH2)
δ=-13.1 (t, CH3)
δ=9.9 (m, CH)
δ=22.2 (d, Ar-H)
δ=18.2 (s, CH2)
δ=-13.2 (t, CH3)
δ=12.7 (s, CH)
δ=9.4 (m, CH2)
δ=18.3 (d, Ar-H)
δ=10.9 (s, OCH3)
δ=11.8 (t, CH)
δ=8.9 (m, CH2)
δ=22.3 (d, Ar-H)
δ=18.3 (s, CH2)
δ=-13.3 (t, CH3)
δ=10.0 (m, CH)
δ=22.4 (d, Ar-H)
δ=18.4 (s, CH2)
δ=-13.4 (t, CH3)
δ=12.8 (s, CH)
δ=9.5 (m, CH2)
δ=18.5 (d, Ar-H)
δ=11.0 (s, OCH3)
δ=11.9 (t, CH)
δ=9.0 (m, CH2)
δ=22.5 (d, Ar-H)
δ=18.5 (s,