

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D401/06

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/47 A61P 31/04

C07D409/14 C07D417/14

[21] 申请号 00813020.5

C07D401/14

[43]公开日 2002 年 10 月 16 日

[11]公开号 CN 1374959A

[22]申请日 2000.9.14 [21]申请号 00813020.5

[30]优先权

[32]1999.9.17 [33]FR [31]99/11679

[86]国际申请 PCT/FR00/02541 2000.9.14

[87]国际公布 WO01/25227 法 2001.4.12

[85]进入国家阶段日期 2002.3.18

[71]申请人 阿文蒂斯药物股份有限公司

地址 法国安东尼

[72]发明人 J-L·马勒隆 M·塔巴特

J-C·卡里 M·艾福斯

Y·厄尔阿梅德 S·米格纳尼

F·维维阿尼

M·切夫

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

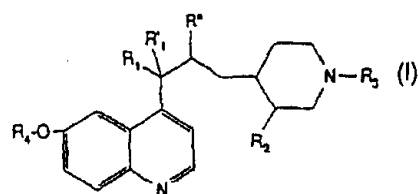
代理人 王 杰

权利要求书 5 页 说明书 327 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 喹啉基丙基哌啶衍生物及其作为抗菌剂
的用途

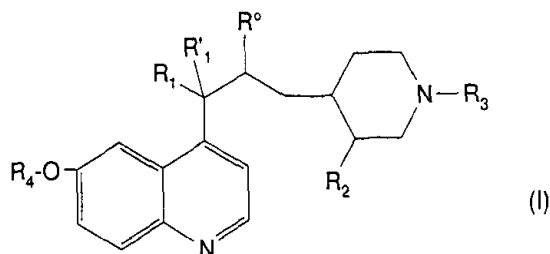
[57]摘要

一种通式(I)所示喹啉基丙基哌啶衍生物,其中 R_1 是氢原子或卤素原子或羟基, R'_1 是氢原子,或可以代表卤素,这时 R_1 也是卤素原子,以及 R^o 是氢原子。这些衍生物是抗菌剂。



权利要求书

1、下述通式的喹啉基丙基哌啶衍生物:



R_1 是氢原子或卤素原子, 或羟基,

R'_1 是氢原子, 或者当 R_1 还是卤素原子时, 它可以代表卤素, 以及

R° 是氢原子, 或

R_1 和 R° 一起构成一个键和

R'_1 是氢原子,

R_2 代表羧基、羧甲基或 2-羧基乙基, 和

R_3 代表被 1-3 个选自羟基、卤素、氧代、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、烷硫基, 或选自苯基、苯硫基或苯基烷硫基的取代基取代的 (C_{1-6}) 烷基, 该取代基本身可以带 1-4 个 [选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基、(C_{1-4}) 酰胺基或氨基] 的取代基, 或选自其环部分含有 3-7 个链节的环烷基或环烷硫基, 或选自含有 1-4 个选自氮、氧或硫杂原子的具有 5-6 个链节的芳族杂环基或杂环硫基, 这些杂环基或杂环硫基本身任选地被 [卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基] 取代, 或 R_3 代表被其本身带有 1-4 个 [选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基] 取代基的苯基取代的或被含有 3-7 个链节的环烷基取代或被含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的含有 5-6 个链节的杂环基取代的炔丙基, 该杂环基本身任选地被 [卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基] 取代, 或 R_3 代表肉桂基或 4-苯基丁烯-3-基, 或

R_2 代表羟甲基、(其烷基部分含有 1-6 个碳原子的)烷氧基羰基、烷氧基羰基甲基或烷氧基羰基-2-乙基和

R_3 代表 (C_{1-6}) 烷基, 它被其本身可以带有 1-4 个取代基[选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]的苯硫基取代, 被其环部分含有 3-7 个链节的环烷硫基取代, 或被含有 1-4 个选自氮、氧或硫杂原子的含有 5-6 个链节的芳族杂环硫基取代, 所述芳族杂环硫基本身任选地被[卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]取代, 或 R_3 代表被其本身可以带有 1-4 个[选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]取代基的苯基取代, 或被带有 3-7 个链节的环烷基取代, 或被含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 个链节的芳族杂环基取代的炔丙基, 所述芳族杂环基本身任选地被[卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]取代,

R_4 代表 (C_{1-6}) 烷基、链烯基- CH_2 -或链炔基- CH_2 -, 其链烯基或炔基部分含有 2-6 个碳原子,

条件是烷基和烷基部分是直链或支链, 除非特别指出, 它们含有 1-4 个碳原子,

呈非对映异构体或其混合物形式, 以及它们的盐。

2、权利要求 1 的喹啉基丙基哌啶衍生物, 其特征在于:

R_1 是氢原子或卤素原子, 或羟基,

R'_1 是氢原子,

R° 是氢原子, 或

R_1 和 R° 一起构成键以及

R'_1 是氢原子,

R_2 代表羧基或羧甲基, 和

R_3 代表用 1-3 个取代基取代的 (C_{1-6}) 烷基, 所述取代基选自卤素、氧代、烷氧基、烷硫基, 或选自其本身带有 1-4 个卤素原子的苯基或

苯硫基或选自其环部分含有 3-7 个链节的环烷基或环烷硫基, 或选自含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 个链节的芳族杂环基或杂环硫基, 任选地所述芳族杂环基或杂环硫基本身被卤素取代, 或 R_3 代表被其本身带有 1-3 个卤素取代基的苯基取代的炔丙基, 或被含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 个链节的芳族杂环基取代的炔丙基, 或 R_3 代表肉桂基, 或

R_2 代表羟甲基、(其烷基部分含有 1-6 个碳原子) 烷氧基羰基或烷氧基羰基甲基, 和

R_3 代表用含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 个链节的芳族杂环硫基取代的 (1-6 个碳原子) 烷基, 或 R_3 代表被含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 个链节的芳族杂环基取代的炔丙基,

以及 R_4 代表 (1-6 个碳原子) 烷基,

烷基或烷基部分是直链或支链, 呈非对映异构体或它们的混合物形式, 以及它们的盐。

3、权利要求 1 或 2 的喹啉基丙基哌啶衍生物, 其特征在于涉及 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基] 哌啶-3-乙酸, 呈非对映异构体或它们的混合物形式, 及其盐。

4、权利要求 1 或 2 的喹啉基丙基哌啶衍生物, 其特征在于涉及 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基] 哌啶-3-乙酸以及其盐。

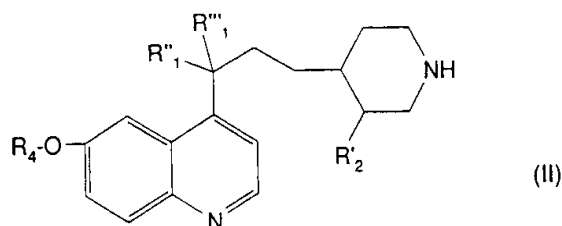
5、权利要求 1 或 2 的喹啉基丙基哌啶衍生物, 其特征在于涉及 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基] 哌啶-3-乙酸, 呈非对映异构体或它们的混合物形式, 及其盐。

6、权利要求 1 或 2 的喹啉基丙基哌啶衍生物, 其特征在于涉及 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基) 乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基-喹啉-4-基) 丙基] 哌啶-3-乙酸, 呈非对映异构体或它们的混合物形式, 及其盐。

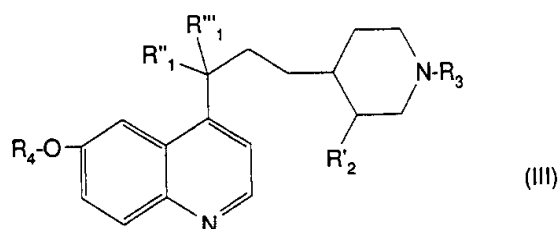
7、权利要求 1 或 2 的喹啉基丙基哌啶衍生物, 其特征在于涉及 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基-喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 5-

三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 呈非对映异构体或它们的混合物形式, 及其盐。

8、权利要求 1 的喹啉基丙基哌啶衍生物的制备方法, 其特征在于让权利要求 1 中定义的 R_3 链与下述通式的喹啉基丙基哌啶衍生物进行缩合:



式中 R_4 如权利要求 1 中所定义, R_1' 和 R_1'' 代表氢原子或一起形成氧代基, R_2' 代表被保护的羧基、羧甲基或 2-羧基乙基, 或烷氧基羰基、烷氧基羰基甲基或 2-烷氧基羰基乙基, 以便得到下述通式所示喹啉基丙基哌啶衍生物,



其中 R_1' 、 R_1'' 、 R_2' 和 R_4 如上所定义, 而 R_3 如权利要求 1 中所定义,

必要时, 除去酸保护基,

或者必要时, 将被 R_1' 和 R_1'' 代表的氧代基还原成醇, 其中 R_1 代表羟基, 然后如果希望得到其中 R_1 是卤素原子的喹啉基丙基哌啶衍生物, 任选地进行卤化, 以及任选地将相应的卤化衍生物去卤化以便得到其中 R_1 和 R^o 一起构成键的喹啉基丙基哌啶衍生物, 或者二卤化其中 R_1 和 R_1'' 一起形成氧代基的通式 (III) 产物以得到其中 R_1 和 R_1' 是卤素原子的喹啉基丙基哌啶衍生物,

和/或必要时, 根据常规方法, 接着将以处于哌啶-3 位的 R_2' 基形式被保护的酸还原成羟甲基并且任选地转化成羧甲基或 2-羧基乙基,

然后任选地除去酸保护基和/或必要时分离非对映异构体并且任选地将得到的产物转化成盐。

9、权利要求 2 的方法，其特征在于通过下述通式的衍生物作用， R_3 链与哌啶进行缩合：



式中 R_3 如前面所定义， X 代表卤素原子、甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基或对-甲苯磺酰基。

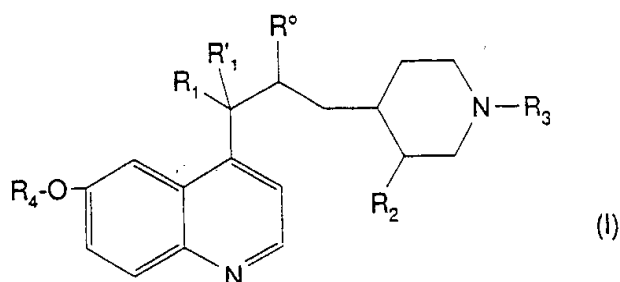
10、权利要求 2 或 3 的方法，其特征在于 R_3 代表用苯基、环烷基或杂环基取代的炔丙基时，优选地通过炔丙基卤的缩合作用，然后用苯基、环烷基或杂环基取代该链进行该反应。

11、药物组合物，其特征在于它含有至少一种权利要求 1 的衍生物，它呈纯状态或与一种或多种相容的或药学上可接受的稀释剂或添加剂配合。

说明书

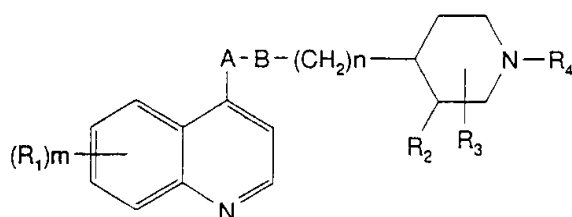
喹啉基丙基哌啶衍生物及其作为抗菌剂的用途

本发明涉及下述通式的具有抗菌剂活性的喹啉基丙基哌啶衍生物:



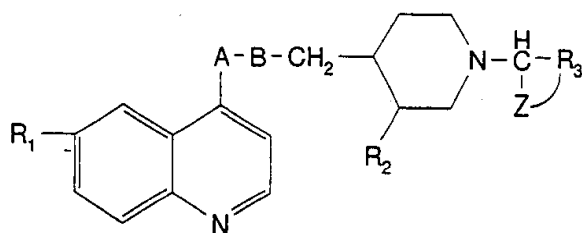
本发明还涉及它们的制备方法以及含有它们的组合物。

在专利申请 WO 99/37635 中, 曾描述下述通式所示抗菌的喹啉基丙基哌啶衍生物:



式中 R_1 基团具体地是 C_{1-6} 烷氧基, R_2 是氢, R_3 处在 2 或 3 位并且代表任选地被 1-3 个取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基, 该取代基选自硫醇基、卤素、烷硫基、三氟甲基、烷氧基羰基、烷基羰基、链烯氧基羰基、链烯基羰基、任选地被烷基取代的羟基……, R_4 是 $-CH_2-R_5$ 基团, 其中 R_5 选自烷基、羟基烷基、链烯基、链炔基、四氢呋喃基、任选地被取代的苯烷基、任选地被取代的苯基链烯基、任选地被取代的杂芳基烷基、任选地被取代的杂芳酰基……, n 是 0-2, m 是 1 或 2, A 和 B 具体地是氧、硫、亚磺酰基、磺酰基、 CR_6R_7 , 其中 R_6 和 R_7 代表 H、硫醇基、烷硫基、卤素、三氟甲基、链烯基、链烯基羰基、羟基、氨基……。

在欧洲专利申请 EP30044 中曾描述对心血管疾病有效的喹啉衍生物, 这些衍生物符合下述通式:



式中 R_1 具体地是烷氧基, $A-B$ 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 或 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, R_1 是 H 、 OH 或烷氧基, R_2 是乙基或乙烯基, R_3 特别地是烷基、羟基烷基、环烷基、羟基、链烯基、链炔基、四氢呋喃基、苯烷基、任选地被取代的联苯烷基、任选地被取代的苯基链烯基、任选地被取代的苯甲酰基或苯甲酰基烷基、任选地被取代的杂芳基或杂芳基烷基以及 Z 是 H 或烷基或与 R_3 形成环烷基。

现已发现通式(I)所示并且构成本发明主题的化合物, 其中:

R_1 是氢原子或卤素原子, 或羟基,

R'_1 是氢原子, 或当 R_1 也是卤素原子时, 它可以代表卤素, 以及

R° 是氢原子, 或

R_1 和 R° 一起构成一个键和

R'_1 是氢原子,

R_2 代表羧基、羧甲基或 2-羧基乙基, 和

R_3 代表被 1-3 个选自羟基、卤素、氧代、羧基、烷氧基羰基、烷氧基、烷硫基或选自苯基、苯硫基或苯基烷硫基的取代基取代的 (C_{1-6}) 烷基, 该取代基本身可以带有 1-4 个 [选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基、 C_{1-4} 乙酰胺基或氨基] 的取代基, 或选自其环部分含有 3-7 个链节的环烷基或环烷硫基或选自含有 1-4 个选自氮、氧或硫杂原子的具有 5-6 个链节的芳族杂环基或杂环硫基, 这些杂环基或杂环硫基本身任选地被 [卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基] 取代, 或 R_3 代表被其本身带有 1-4 个 [选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基] 取代基的苯基取代的, 或被含有 3-7 个链节的环烷基取代或被含

有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的含有 5-6 个链节的杂环基取代的炔丙基，该杂环基本身任选地被[卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]取代，或 R_3 代表肉桂基或 4-苯基丁烯-3-基，或

R_2 代表羟甲基、(其烷基部分含有 1-6 个碳原子的)烷氧基羰基、烷氧基羰基甲基或烷氧基羰基-2-乙基和

R_3 代表 (C_{1-6}) 烷基，它被其本身可以带 1-4 个取代基[选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基] 的苯硫基取代，被其环部分含有 3-7 个链节的环烷硫基取代，或被含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的具有 5-6 个链节的芳族杂环硫基取代，所述芳族杂环硫基本身任选地被[被卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]取代，或 R_3 代表被其本身可以带有 1-4 个[选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]取代基的苯基取代，或被带有 3-7 个链节的环烷基取代，或被含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的具有 5-6 个链节芳族杂环基取代的炔丙基并且芳族杂环基本身任选地被[卤素、羟基、烷基、烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氧代、羧基、烷氧基羰基、氰基或氨基]取代，

R_4 代表(含有 1-6 个碳原子的)烷基、链烯基- CH_2 -或链炔基- CH_2 -, 其中链烯基或炔基部分含有 2-6 个碳原子，

条件是烷基和烷基部分是直链或支链，

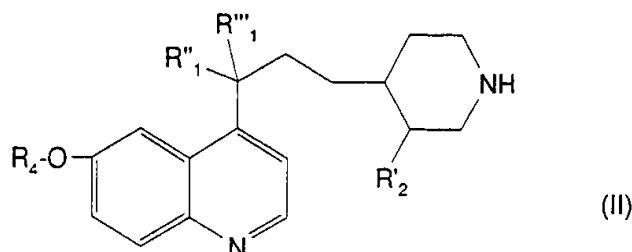
呈非对映异构体形态的化合物或其混合物及其盐属于有效抗菌剂。

应当理解烷基和烷基部分是直链或支链的，并且含有(除非特别说明)1-4 个碳原子，并且在 R_1 或 R'_1 代表卤素原子或 R_3 带有卤素取代基的情况下，卤素可以选自氟、氯、溴或碘。优选地是氟。

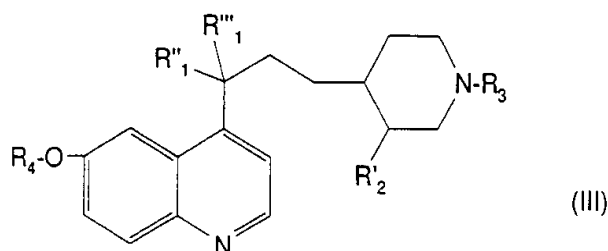
在上述通式中，当 R_3 带有芳族杂环取代基时，该取代基可以选自(非限制性地)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、

噻二唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基。
还应当理解在 R_3 定义中，被取代的烷基同时只带有唯一一个环基。

根据本发明，通式(I)化合物可以通过 R_3 链与下述通式喹啉基丙基哌啶衍生物进行缩合得到：



式中 R_4 如前面所定义， R'_1 和 R''_1 代表氢原子或一起形成氧代基， R'_2 代表被保护的羧基、羧甲基或 2-羧基乙基，或烷氧基羰基、烷氧基羰基甲基或 2-烷氧基羰基乙基，以便得到下述通式所示喹啉基丙基哌啶衍生物，



其中 R'_1 、 R''_1 、 R'_2 和 R_4 如上所定义，而 R_3 如前面所定义，
如果必要的话，接着除去酸保护基，

然后，如果必要的话，接着将用 R'_1 和 R''_1 代表的氧代基还原成其中 R_1 代表羟基的醇，然后如果希望得到其中 R_1 是卤素原子的喹啉基丙基哌啶衍生物，任选地进行卤化，以及任选地将相应的卤化衍生物进行脱卤化氢作用以便得到其中 R_1 和 R^o 一起构成键的喹啉基丙基哌啶衍生物，或者二卤化其中 R'_1 和 R''_1 一起形成氧代基的通式(III)产物以得到其中 R_1 和 R'_1 是卤素原子的喹啉基丙基哌啶衍生物，

和/或如果必要的话，根据通常的方法，接着将在哌啶 3 位以 R'_2 基团形式保护的酸还原成羧甲基并且任选地转化成羧甲基或 2-羧基乙基，

然后任选地接着除去酸的保护基并且任选地将得到的产物转化成盐。

有利地, 在 20℃ 至溶剂的回流温度下, 在诸如酰胺(例如二甲基甲酰胺)、酮(例如丙酮)或腈(例如乙腈)之类有机溶剂中, 在如有机含氮碱(例如三乙胺)或无机碱(碱金属碳酸盐: 例如碳酸钾)之类的碱存在下, 在无水的、优选地惰性介质(例如氮气或氩气)中操作, 通过下述通式衍生物的作用, 使 R_3 链与吡啶进行缩合:



式中 R_3 如前面所定义, X 代表卤素原子、甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基或对-甲苯磺酰基。

优选地, 对其中 X 是溴或碘原子的衍生物进行作用。

当 R_3 代表被苯基、环烷基或杂环基取代的炔丙基时, 通常优选的作法是使炔丙基卤缩合, 然后用苯基、环烷基或杂环基取代该链。

在这种可供选择替代的方案中, 在例如像碘化钾或碘化钠的碱金属碘化物存在或不存在下, 在上面就 R_3 所述的条件下, 采用炔丙基溴进行炔丙基链的加成反应。

当涉及采用苯基或杂环基进行取代反应时, 在 20℃ 至溶剂的回流温度下, 在例如酰胺(例如二甲基甲酰胺)或腈(例如乙腈)的溶剂中, 在无水的介质中, 在三乙胺存在下, 与在例如像四(三苯基膦)钯的钯盐和碘化亚铜存在下, 通过由待取代环基衍生的卤化物的作用进行该反应。

当涉及采用环烷基进行取代时, 在 -78℃ 至 0℃ 的温度下, 在例如像四氢呋喃的醚中, 在无水的介质中, 通过如正-丁基锂或叔-丁基锂的有机锂化合物与前面得到的炔丙基衍生物相互作用, 然后根据通常的方法通过环链烷酮的作用, 接着通过去氧化作用进行该反应。

应当理解, 当由 R_3 代表的烷基带有羧基或氨基取代基时, 这些取代基预先得到保护, 然后在反应后被解除保护。根据不改变分子残余部分的常规方法, 特别是根据 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis)(第 2 版), A. Wiley-Interscience Publication(1991), 或 Mc. Omie 《有机化学中的保护基团》, (Protective Groups in

Organic Chemistry), Plenum Press(1973)描述的方法操作。

用 R'_2 代表的被保护羧基可以选自易水解的酯。作为实例可以列举甲酯、苯甲酯、叔丁酯, 或苯基丙酯或炔丙酯。任选地, 与该反应同时进行羧基保护。在这种情况下, 使用的通式(II)化合物带有 $R'_2 =$ 羧基。

根据不改变分子残留部分的通常方法, 具体地在 20°C 至溶剂回流温度下, 在如醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇)或醚(例如四氢呋喃)或含氯溶剂(例如二氯甲烷)的有机溶剂中, 优选地在惰性气氛下操作, 通过例如像氢化物(碱金属硼氢化物: 例如硼氢化钠或硼氢化钾、三乙酰基-硼氢化钠、氰基硼氢化钠, 氢化铝锂或氢化二异丁基铝)的还原剂的作用, 就可将氧代基还原成醇。

在氨基三氟化硫(例如二乙基氨基三氟化硫、双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(Deoxofluor[®]), 吗啉代基三氟化硫)存在下或作为可供选择替代的方式在四氟化硫存在下, 使用如四烷基卤化铵、三烷基苯甲基卤化铵或三烷基苯基卤化铵或使用任选地被添加冠醚的碱金属卤化物, 可以采用卤化作用, 由其中 R'_1 是羟基的衍生物获得其中 R'_1 是卤素原子的喹啉基丙基喹啉衍生物。通过氟化剂, 如氟化硫[例如吗啉代基三氟化硫、四氟化硫(《有机化学杂志》, 40, 3808(1975)), 二乙基氨基三氟化硫(《四面体》(Tetrahedron), 44, 2875(1988)), 双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(Deoxofluor[®])]的作用, 还可以采用氟化反应。作为可供选择替代的方式, 还可以使用如六氟丙基二乙基胺(JP 2 039 546)或 N-(2-氯-1, 1, 2-三氟乙基)二乙胺之类的氟化剂进行氟化反应。

使用四烷基卤化铵时, 作为实例, 它可选自四甲基卤化铵、四乙基卤化铵、四丙基卤化铵、四丁基卤化铵(例如四-正丁基卤化铵)、四戊基卤化铵、四环己基卤化铵、三乙基甲基卤化铵、三丁基甲基卤化铵或三甲基丙基卤化铵。

在如含氯溶剂(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿)的有机溶剂中或在醚(例如四氢呋喃或二氧杂环乙烷)中, 在温度 -78°C 至 40°C (优选地

0-30℃)下操作。有利的作法是在惰性介质(特别是氩气或氮气)中操作。

还可以在如含氯溶剂(例如二氯甲烷、氯仿)的有机溶剂中,在 0℃至反应混合物回流的温度下,通过采用诸如亚硫酸氯或三氯化磷的卤化剂处理进行操作。

在与上述卤化反应类似的条件下,可以实施其中 R''_1 和 R'''_1 一起构成氧代基的通式(III)产物的二卤化作用,以得到其中 R_1 和 R'_1 是卤素原子的喹啉基丙基哌啶衍生物。

特别地在芳族有机溶剂(例如甲苯)中,在 20℃至反应混合物回流温度下,通过用二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯处理,可以实施由其中 R_1 为羟基的衍生物所得到的卤化衍生物的去卤化氢作用。

根据不改变该分子其余部分的通常方法,将哌啶 3 位呈 R'_2 基团形式得到保护的酸还原成羟甲基,特别地在如醚(例如四氢呋喃)的溶剂中,在温度 20-60℃下,通过氢化物(例如氢化铝锂或氢化二异丁基铝)的作用操作。

根据不改变该分子其余部分的通常方法,将处于哌啶 3 位的羟甲基转化成羧甲基,特别地通过例如像亚硫酸氯或三氯化磷或三溴化磷的卤化剂的作用,然后通过碱金属氰化物(例如氰化钾或氰化钠)的作用以制备相应的氰基甲基衍生物,接着水解腈就可以实施这种转化。

在含氯溶剂(例如二氯甲烷、氯仿)中,在 0℃至溶剂回流温度下进行卤化作用。

在 20℃至反应混合物回流温度下,在如二甲基亚砜、酰胺(例如二甲基甲酰胺)、酮(例如丙酮)、例如像四氢呋喃的醚或例如像甲醇或乙醇的醇之类溶剂中,可以实施碱金属氰化物的反应。

根据不改变该分子其余部分的通常方法进行腈的水解,具体地在温度 20-70℃下,在甲醇介质中通过盐酸的作用,接着皂化所得到的酯(例如使用在二氧杂环己烷和水混合物中的氢氧化钠),或在温度 50-80℃下直接通过硫酸水溶液的作用进行腈的水解。

例如使用如上述制备的卤化衍生物,通过缩合丙二酸二乙酯的钠

盐，接着在所得产物的含水介质中酸解，可以将处在哌啶 3 位的羟甲基转化成 2-羧基乙基。

如果必要的话，根据通常的方法，特别是通过 R'_2 酯酸解或皂化，除去酸保护基，以便得到其中 R_2 是羧基的喹啉基丙基哌啶衍生物。特别地，例如在如甲醇之类的醇或如二氧杂环己烷之类的醚中，在 20℃ 至反应混合物回流温度下，在含水有机介质中使氢氧化钠反应。还可以在温度 20-100℃ 下，在盐酸水溶液中进行水解。

根据下面实施例中描述的方法或类似方法，或根据欧洲专利申请 EP 30044 或国际申请 WO 99/37635 中描述的方法或类似方法，可以制备通式 (II) 的喹啉基丙基哌啶衍生物，或其中 R'_2 代表羧基的相应的酸。采用与制备其中 R_4 是烷氧基的中间产物类似的方法，通过相应的卤化衍生物与 6 位羟基化喹啉衍生物作用，可以得到其中 R_4 代表链烯基- CH_2O -或链炔基- CH_2O -的喹啉基丙基哌啶衍生物的中间产物。

根据国际申请 WO 99/37635 中描述的方法或类似方法，接着水解腈和酯化如此得到的酸可以得到通式 (II) 所示得到保护的 2-羧基乙基衍生物，或可以根据下面实施例中描述的方法或类似方法制备上述衍生物。

应当理解，通式 (I)、(II)、(III) 衍生物或它们的起始中间产物按照哌啶 3 和 4 位的取代基以顺式或反式形式存在。根据国际申请 WO 99/37635 中描述的方法或类似方法，由顺式构型衍生物可以得到反式构型衍生物。

如果必要的话，采用如结晶或色谱的物理方法，可以纯化通式 (I) 的喹啉基丙基哌啶衍生物。

另外，应当理解，当 R'_1 是氢原子和 R_1 是羟基或卤素时，存在着非对映异构体形式，非对映异构体形式及其混合物也属于本发明的范围。这些非对映异构体及其混合物可以采用硅胶柱色谱或液相高效色谱 (CLHP) 分离。

可以采用已知的方法，将通式 (I) 的喹啉基丙基哌啶衍生物转化成与酸的加成盐。应当理解这些盐也属于本发明的范围。

作为药学上可接受的酸加成盐实例，可以列举与无机酸生成的盐(盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐)或与有机酸生成的盐(琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、乙酸盐、丙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯基磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、羟乙磺酸盐、萘基磺酸盐或樟脑磺酸盐，或与这些化合物的取代衍生物形成的盐)。

根据本身已知的方法，某些带有羧基的通式(I)喹啉基丙基哌啶衍生物可以转化成金属盐或与含氮碱的加成盐状态。这些盐也属于本发明的范围。通过在如醇、醚或水的适当溶剂中，金属碱(例如碱金属或碱土金属的碱)、氨或胺与本发明的产物作用，或通过有机酸盐发生置换反应可以得到这类盐。生成的盐在任选地浓缩溶液后沉淀，再采用过滤、倾析或冻干法进行分离。作为药学上可接受的盐的实例，可以列举碱金属(钠、钾、锂)盐或碱土金属(镁、钙)盐、铵盐、含氮碱(乙醇胺、二乙醇胺、三甲胺、三乙胺、甲胺、丙胺、二异丙基胺、N,N-二甲基乙醇胺、苯甲基胺、二环己基胺、N-苯甲基- β -苯乙基胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、联苯二胺、二苯甲基胺、奎宁、胆碱、精氨酸、赖氨酸、亮氨酸、二苯甲基胺)盐。

本发明的喹啉基丙基哌啶衍生物是特别有意义的抗菌剂。

在活体外，对于革兰氏阳性病菌，本发明的喹啉基丙基哌啶衍生物在浓度为 0.015-4 微克/毫升时对有甲氧苯青霉素抗性的金黄色葡萄球菌 ASS5155 呈现活性，以及它们中大多数在 0.06-8 微克/毫升浓度下对肺炎链球菌 IP53146 和在 0.12-64 微克/毫升浓度下对屎肠球菌 ATCC19434 或 H983401 都呈现活性，对于革兰氏阴性病菌，它们在浓度 0.12-32 微克/毫升时对粘膜炎莫拉氏菌 IPA152 呈现活性，在活体内，对于用金黄色葡萄球菌 IP8203 试验感染鼠，采用皮下方式(DC₅₀)以 10-150 毫克/千克剂量给药时本发明的喹啉基丙基哌啶衍生物呈现活性，它们其中某些在 20-150 毫克/千克剂量口服给药呈现活性。

最后，本发明的化合物因其低毒性而是特别有意义的。采用在鼠的皮下用药方式(2次用药)，在剂量 100 毫克/千克时，无任何化合物表现出毒性。

在本发明的化合物中，更特别有意义的是通式(I)喹啉基丙基喹啉衍生物，其中：

R_1 是氢原子或卤素原子，或羟基，

R'_1 是氢原子，

R° 是氢原子，或

R_1 和 R° 一起构成链以及

R'_1 是氢原子，

R_2 代表羧基或羧甲基，和

R_3 代表用 1-3 个取代基取代的 (C_{1-6}) 烷基，所述取代基选自卤素、氧代、烷氧基、烷硫基，或选自其本身可以带有 1-4 个卤素原子的苯基或苯硫基或选自其环基部分含有 3-7 个链节的环烷基或环烷硫基，或选自含有 1-4 个杂原子的 5-6 个链节芳族杂环基或杂环硫基，所述杂原子选自氮、氧或硫并且任选地本身被卤素取代，或 R_3 代表被其本身带有 1-3 个卤素取代基的苯基取代的炔丙基，或被含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 个链节芳族杂环基取代的炔丙基，或 R_3 代表肉桂基，或

R_2 代表羟甲基、烷氧基羧基或烷氧基羧基甲基(其烷基部分含有 1-6 个碳原子)，和

R_3 代表用含有 1-4 个杂原子的 5-6 个链节芳族杂环硫基取代的烷基(1-6 个碳原子)，所述杂原子选自氮、氧或硫，或 R_3 代表被含有 1-4 个杂原子的 5-6 个链节芳族杂环基取代的炔丙基，所述杂原子选自氮、氧或硫，

以及 R_4 代表烷基(含有 1-6 个碳原子)，

烷基或烷基部分呈直链或支链，以及非对映异构体或它们的混合物以及它们的盐。

在这些化合物中，更特别优选的是下述化合物：

· (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸，

· (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)

Figure 1 consists of 16 small plots arranged in a 4x4 grid. Each plot represents the spatial distribution of a specific species. The horizontal axis for all plots is 'Distance from shore (km)' and the vertical axis is 'Depth (m)'. The species names are listed in the top row of the grid: *Paralichthys oblongus*, *Paralichthys dentatus*, *Paralichthys caudatus*, *Paralichthys lineatus*, *Paralichthys medius*, *Paralichthys tenuis*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, *Paralichthys profundus*, and *Paralichthys profundus*. The plots show various patterns of species distribution, with some species concentrated near the shore and others more widespread.

· (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基) 乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基-喹啉-4-基) 丙基]哌啶-3-乙酸,

在这些实例中列出的化合物是特别优选的；下面喹啉基丙基哌啶衍生物也是有意义的化合物：

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(2-甲基苯基)戊基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)]

丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基-丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2,3-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,3-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2,6-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2,3-二氯苯硫

基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,3-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2,6-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丁基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环戊基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环己基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基)乙基]

哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丙硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环戊硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环己硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-甲硫基乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-甲硫基丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙硫基乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-乙硫基丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丙硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丙硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩

-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1,3-噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1,3-噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1,3-噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基咪唑

-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基吡唑-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基吡唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基吡唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噁唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫

代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(哒嗪-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(哒嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(哒嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4, 6-三氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氯-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-4-氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-5-氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-6-甲基-苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩

-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1,3-噻唑-4-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1,3-噻唑-5-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁烯-3-基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(2-甲基苯基)戊基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

- 基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丁基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环戊基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环己基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丙硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环戊硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环戊硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

- 基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环己硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-甲硫基乙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-甲硫基丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙硫基乙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-乙硫基丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丙硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丙硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1, 3-噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1, 3-噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1, 3-噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[2-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-吡唑-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噁唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4, 6-三氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-5-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-2-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-4-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-6-甲基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1, 3-噻唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1, 3-噻唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1, 3-噻唑-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙烯-2-基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁烯-3-基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[3-(2,3-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2,3-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,6-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2,6-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,3-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2,3-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,6-二氯苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2,6-二氯苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(2-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[5-(2-甲基苯基)戊基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(2-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(4-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯
 硫基乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯
 硫基丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(2, 3-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2, 3-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(2, 6-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2, 6-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 3-二氯苯硫基) 乙基]吡啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 6-二氯苯硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-甲基苯硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4-基) 丙

基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙
 基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环丙基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[环丁基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环丁基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[环戊基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环戊基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[环己基甲基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环己基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环丙硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环丙硫基) 丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环丁硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环丁硫基) 丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环戊硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环戊硫基) 丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环己硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(环己硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-甲硫基乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-甲硫基丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙硫基乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-乙硫基丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丙硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丙硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-氟-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-氟-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氟-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基) 丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1, 3-噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1, 3-噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基))硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1, 3-噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲基-咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

- 基]-1-[2-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-甲基-吡唑-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(噁唑-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(吡啶-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(哒嗪-3-基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(哒嗪-3-基)丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(哒嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(哒嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(哒嗪-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基)丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3, 4-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2, 4-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2, 4, 6-三氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3, 5-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-氯-5-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4- 氯 -2- 氟 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3- 氟 -4- 甲 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4- 氯 -3- 三 氟 甲 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2- 氯 -4- 三 氟 甲 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2- 氯 -5- 三 氟 甲 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5- 氯 -2- 甲 氧 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5- 双 三 氟 甲 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5- 二 甲 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4- 二 氯 -6- 甲 基 苯 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5- 氯 -噻 吩 -2- 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3- 氯 -噻 吩 -2- 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5- 甲 基 -噻 吩 -2- 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3- 甲 基 -噻 吩 -2- 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻 吩 -3- 基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(1-甲基吡咯-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基-丙烯-2-基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基-丁烯-3-基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基-丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)

丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氯苯基)

丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)

丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氯苯基)

丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)丙

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氯苯基)丁

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)丙

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯苯基)丁

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)丙

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氯苯基)丁

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)

丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氯苯基)

丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)

丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氯苯基)

丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)

丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(2-甲基苯基)戊基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯

基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-苯硫基乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)

丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丁基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环戊基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环己基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丙硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丁硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环戊硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环己硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-甲硫基乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-甲硫基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙硫基乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-乙硫基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丙硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丙硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丁硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩

-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙

基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(哒嗪-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(哒嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(哒嗪-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(哒嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)-

丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4, 6-三氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-5-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-2-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-4-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-双三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-6-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯噻吩-2-

基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基吡咯-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基吡咯-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基咪唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基咪唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基吡唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙烯-2-基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁烯-3-基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(2-甲基苯基)戊基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-苯硫基乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[2-(2,6-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丁基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环戊基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环己基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

- 基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[4-(3-甲基-咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[2-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[4-(3-甲基-吡唑-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[2-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙]

基]-1-[4-(噁唑-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4, 6-三氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氯苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-5-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-2-氟苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-4-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-双-三氟甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-6-甲基苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基吡咯-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基吡咯-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基咪唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基咪唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基吡唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(吡嗪-4-基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙烯-2-基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁烯-3-基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氟苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 羥基 -3-(6- 甲氧基喹啉-4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氯苯基) 丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 羥基 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(4- 氯苯基) 丁基]哌啶-3- 乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氯苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 羧基 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(2-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(2-甲基苯基)戊基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[4-(3-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R) [3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-苯硫基-乙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基-丙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-丙基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丁基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[2-(环丁基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环戊基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环己基甲基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丙硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丁硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环戊硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-丙基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环己硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-甲硫基乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-甲硫基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙硫基乙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-乙硫基丙基]吡啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(正-丙硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丙硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(正-丁硫基) 乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(噻吩-2-基)硫代-乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代-丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5- 氯 -噻 吩 -2- 基) 丙 基] 哌 啶 -3- 乙 酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(5- 氯 -噻 吩 -2- 基) 丁 基] 哌 啶 -3- 乙 酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(5- 氯 -噻 吩 -2- 基) 硫 代 乙 基] 哌 啶 -3- 乙 酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5- 氯 -噻吩 -2- 基) 硫代丙基]哌啶-3- 乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代-乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代-丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基)-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 嘧 啶 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(噻唑-2-基) 丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲基-咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲基-吡唑-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(噁唑-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡啶-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡嗪-3-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基)丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 4 二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4, 6-三氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氟-3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氟-4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-5-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

- 基]-1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-双-三氟-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4 二氯-6-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,
- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙烯-2-基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁烯-3-基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氟

苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(2-甲基苯基)戊基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲氧基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-三氟甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-苯基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟

苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-[4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氯苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基

苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙基甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丁基甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环戊基甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环己基甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丙硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丁基硫)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环戊硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环己硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-甲基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-甲基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-乙基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丙硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丙硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丁硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)

硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-[4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡

咯-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-吡唑-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噁唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-2-基)

丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-3-基)

丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4, 6-三氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氯-

苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-4-氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-5-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-6-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-4-基-4-)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-5-基-4-)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)

丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羧基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氟-苯基)丁基)哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)丙基)哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羧基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氟-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羧基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羧基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氯-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羧基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R) 3-[4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯-苯基)丁基]哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羧基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氯-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

- 基]-1-[3-(2,3-二氯-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2,3-二氯-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,6-二氯-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2,6-二氯-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(2-甲基-苯基)戊基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-甲氧基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲氧基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-甲氧基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-三氟-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-三氟-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-三氟-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-苯基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

基]-1-[2-(4-氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3-二氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 6-二氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

基]-1-[3-(2-甲氧基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丙基-甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环丁基-甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环戊基-甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[环己基-甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丙硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丙硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环丁硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环丁基-硫代丙基)哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环戊硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环己硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-甲基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-甲基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-乙基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丙硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丙硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(正-丁硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(正-丁硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基]-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-甲基-吡唑-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(噁唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸

基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(2,3-二氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,4-二氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,4,6-三氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3,5-二氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-5-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-6-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基吡咯-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

- 基]-1-[3-(吡嗪-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-苯基丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(3-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(4-氟苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 3-二氟-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2, 6-二氟-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(2- 氯 - 苯 基) 丁 基] 哌 啶 -3- 基 }-1- 丙 酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3- 氯 - 苯基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3- 氯 - 苄基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4- 氯 - 苯 基) 丙 基] 哌 啶 -3- 基 }-1- 丙 酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟-4-3-(6- 甲氧基喹啉-4- 基) 丙基]-1-[4-(4- 氯- 苯基) 丁基] 哌啶-3- 基}-1- 丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氯-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R) 3-{4-[3-(R, S)- 氟-3-(6- 甲氧基喹啉-4- 基) 丙基]-1-[4-(2, 3-二氯-苯基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2, 6-二氯-苯基) 丙基) 哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉-4- 基) 丙基]-1-[4-(2, 6-二氯-苯基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[4-(2-甲基-苯基) 丁基] 哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[5-(2-甲基-苯基) 戊基] 哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟-3-(6- 甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-[4-[3-(R, S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

- 基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(4-甲基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(2-甲氧基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-甲氧基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(4-甲氧基-苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-(4 [3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-三氟-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(2-三氟-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-三氟-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-三氟-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-三氟-甲基苯基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(4-三氟-甲基苯基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-苯基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-苯基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-氟-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氟-苯硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氟-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-苯硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(4-氟-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氟-苯硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 3-二氟-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基)-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 6-二氟-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-氯-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯-苯硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氯-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(3-氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(4-氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 3-二氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 6-二氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 6-二氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(4-甲基-苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-甲基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-三氯-甲基苯硫基)乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-三氯-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟-3-(6- 甲氧基喹啉-4- 基) 丙基]-1-[2-(3-三氟-甲基苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-三氟-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(4-三氟-甲基苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-三氟-甲基苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-甲氧基-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基)-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-甲氧基-苯硫基) 乙基] 哌 啶 -3-基 }-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯硫基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R) 3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(4-甲氧基-苯硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[环丙基-甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-[4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[2-(环丙基) 乙基]哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-[4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[环丁基-甲基]哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-[4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环丁基) 乙基]哌啶-3-基]-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-[4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙

基]-1-[环戊基-甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环戊基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[环己基-甲基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环己基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环丙硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环丙硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环丁硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环丁基-硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环戊硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环戊硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环己硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环己硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-甲基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-甲基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-乙基硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-乙基硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(正-丙硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(正-丙硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(正-丁硫基) 乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(正-丁硫基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-2-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(噻吩-2-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(噻吩-2-基) 硫代乙基]哌啶-3-基 } -1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-2-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(5-氯-噻吩-2-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-4 [3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(5-氯-噻吩-2-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙

- 基]-1-[4-(3-氯-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-氯-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(5-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-甲基-噻吩-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(噻吩-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙 基]-
 1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 噻 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4(呋喃-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(呋喃-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(1-甲基-吡咯-3-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[2-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(噻唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(1-甲基-咪唑-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(3-甲基-咪唑-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(3-甲基-吡唑-4-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-甲基-吡唑-4-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-2-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(噁唑-2-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(噁唑-2-基) 硫代乙基] 哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-2-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡啶-2-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-2-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-3-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4(吡啶-3-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-3-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R) 3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙

- 基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(吡啶-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[5-(吡啶-4-基)戊基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-2-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(嘧啶-2-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-4-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[4-(嘧啶-4-基)丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[2-(嘧啶-4-基)硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(嘧啶-5-基)丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(嘧啶-5-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(嘧啶-5-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(嘧啶-5-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡嗪-2-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡嗪-3-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基) 硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基) 丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[4-(吡嗪-4-基) 丁基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基) 硫代乙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲氧基喹啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-苯基丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-三氟-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基 } -1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(3-三氟-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(4-三氟-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,
 (3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙
 基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4, 6-三氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氟-3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氟-4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-5-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氟-2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(3-氯-4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-氯-2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-二甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 4-二氯-6-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氯-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(5-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-吡咯-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(1-甲基-咪唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-咪唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-甲基-吡唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -4-3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)丙-2-炔基]-哌啶-3-基}-1-丙酸,

(3R, 4R)-3-{4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-

甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基-苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基-苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基-苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羥甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羧甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡

啉-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻啉-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻啉-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(哒嗪-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(哒嗪-4-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-4-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻

唑-2-基)丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(哒嗪-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-苯硫基-乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基-丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(噻唑-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-苯硫基乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯硫基-丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯苯硫基)丙基]哌啶

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-氯苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[2-(3-甲基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-三氟甲基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(4-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基+[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(呋喃-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(呋喃-3-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻唑-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噁唑-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-3-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

基]-1-[3-(吡啶-3-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-4-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(嘧啶-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-3-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡嗪-4-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-苯基-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氯-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氯-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,

基]-1-[3-(噻唑-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻唑-5-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噁唑-5-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(嘧啶-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-2-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-3-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡嗪-4-基)-丙-2-炔基]-哌啶,
 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-氟-4-苯基丁基]哌啶-3-甲酸
 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-5-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲氧基-苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-

基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-氟-4-苯基丁基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-5-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-乙酰氨基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-5-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-氟-4-苯基丁基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,
 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氟-5-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟-5-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-三氟甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-三氟甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氟基苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟基苯硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙

基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟-3-苯基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-氟-4-苯基丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3, 5-二氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氯-苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-5-氯-苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟基苯基-硫代)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟基苯基-硫代)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代-乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代-丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-

基) 硫代-乙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-基) 硫代-丙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[2-(环庚硫基) 乙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(环庚硫基) 丙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[2-(叔丁硫基) 乙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(叔丁硫基) 丙基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基] 哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟-3-苯基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-氟-4-苯基丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氯苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-5-氯苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟-3-苯基丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-氟-4-苯基丁基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-5-氟苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲氧基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]

基]-1-[3-(3-三氟甲氧基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氟基苯硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟基苯硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氟 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-三氟-甲氧基-苯基]-丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-3- 羟 甲 基 -4-[3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(3, 5-二氟-苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3- 羟 甲 基 -4-[3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3- 羟 甲 基 -4-[3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 5-二氟-苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3- 羟 甲 基 -4-[3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3- 羟 甲 基 -4-[3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3- 羟 甲 基 -4-[3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-5-氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-

三氟-甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟-甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟基-苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟基-苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟-5-氟苯硫基)乙基]哌啶,

- 基]-1-[3-(3-氯-5-氯苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基]-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 5-二氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)乙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 4, 6-四氟苯硫基)丙基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙

- 基]-1-[2-(3-氟-5-氯苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟-5-氯苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-三氟甲氧基苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-三氟甲氧基苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(环庚硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(叔丁硫基)丙基]哌啶,
 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氯-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 6-三氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟基-3-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟基-6-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-乙酰胺基-5-氟-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]哌啶,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(6-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(6-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(6-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(6-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(6-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(6-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

基]-1-[3-(6-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-甲酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(6-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(6-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(6-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(6-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(6-氟吡啶-2-基)硫代乙基]哌啶-3-乙酸,

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(6-氟吡啶-2-基)硫代丙基]哌啶-3-乙酸。

下列非限制性实施例说明本发明。

实施例 1

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸,

0.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-羧酸 3-苯基丙酯、3 毫升二氧杂环己烷和 1 毫升标准碳酸钠水溶液的混合物在 60℃ 搅拌升温 16 小时。反应混合物在冷却与用 25 毫升水稀释后, 每次用 20 毫升醚提取 3 次。合并含醚相后, 每次用 10 毫升水洗涤 3 次。在动物炭存在下含醚溶液用硫酸镁干燥后, 然后用滤纸过滤, 在减压 (5 千帕) 与温度约 25℃ 下进行混合。得到 0.060 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸, 呈无色漆状。

¹H NMR 谱 (400MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 1.35-1.95 (mt: 9H); 2.30 (宽 t, J=11Hz: 1H); 2.38 (宽 d, J=11Hz: 1H); 2.45-2.65 (mt: 3H); 2.60 (t, J=7.5Hz: 2H); 2.90 (mf: 1H); 2.95-3.15 (mf: 3H); 3.95 (s: 3H); 7.15-7.25 (mt: 3H); 7.25-7.35 (mt: 3H); 7.35-7.45

(mt: 2H); 7.93(d, J=9Hz: 1H); 8.63(d, J=4.5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-羧酸 3-苯基丙酯,

往 0.91 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸盐在 20 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液里, 在约温度 25℃ 与搅拌下加入 1.75 克碳酸钾, 然后加入 1.15 毫升 1-溴丙基丙烷。该悬浮液升温到约 60℃ 达 17 小时。在冷却后, 把混合物倒入 200 毫升水中, 再每次用 30 毫升醚提取 3 次。合并含醚的提取物, 每次用 20 毫升水洗涤 2 次。含醚的溶液先用 20 毫升标准盐酸水溶液提取, 再每次用 20 毫升水提取 2 次。往合并的含水提取物加入固体碳酸氢钠使其变成碱性。在每次用 20 毫升醚提取 3 次与每次用 20 毫升水洗涤含醚提取物 3 次后, 在 0.1 克动物炭存在下, 用硫酸镁干燥。在用滤纸过滤后, 再在减压 (5 千帕) 与温度约 30℃ 下浓缩, 得到 0.84 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-羧酸 3-苯基丙酯, 呈浅褐色油状。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸盐:

8.8 克 (3R, 4R)-1-苯甲酰基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸, 在 200 毫升 5N 盐酸水溶液中在搅拌下在温度约 100℃ 加热 48 小时。反应混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 50℃ 下浓缩。残留物用 100 毫升丙酮溶解。该混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 60℃ 下浓缩。这种操作再重复进行两次。最后残留物在 100 毫升丙酮中研磨, 直到结晶。在过滤晶体后, 在干燥器中在减压 (10 千帕) 下干燥, 得到 7.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸盐, 呈浅灰褐色固体状, 在约 270℃ 熔化 (糊状熔体)。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-1-苯甲酰基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸:

25 克 (3R, 4R)-1-苯甲酰基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶溶于 250 毫升四氯化碳和 250 毫升乙腈的混合物中。在充

分搅拌下，在温度约 20℃ 加入 51.3 克偏高碘酸钠在 325 毫升水中的溶液，然后加入 0.27 克三氯化钨水合物。该反应轻度放热，在加入反应物后，让该反应保持在约 30℃ 达 15 分钟。该混合物在室温下搅拌 2 小时。得到的悬浮液经过滤后，不溶物每次用 80 毫升二氯甲烷洗涤 5 次。在搅拌滤液后，倾析有机相，含水相用氯化钠饱和，然后用两份补充的 300 毫升二氯甲烷提取。合并的有机提取物用水洗涤（3 次，每次 200 毫升），用硫酸镁干燥，用滤纸过滤，然后在减压（5 千帕）与温度约 40℃ 下浓缩。得到 23.2 克油，再用硅胶柱（粒度 20-45 微米，直径 6.5 厘米；高度 30 厘米）在大气压下进行色谱纯化，用二氯甲烷-甲醇混合物（以体积计 97/3）洗脱，回收 400 毫升馏分。第 4-8 个馏分合并，然后在减压（5 千帕）下浓缩。得到 11.8 克褐色油。将该油溶于 60 毫升乙腈中，在 0.5 克动物炭存在下回流几分钟。过滤后，得到的溶液进行冷却。结晶的产物经脱水后，每次用 10 毫升乙腈洗涤 2 次。其固体在干燥器中在钾盐减压（10 千帕）下干燥。得到 8.8 克 (3R, 4R)-1-苯甲酰基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸，呈浅灰褐色固体状，在 160℃ 熔化。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-1-苯甲酰基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶：

往 20.8 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶在 270 毫升氯仿中的被搅拌溶液中，加入 18.4 毫升三乙胺，然后在 1 小时内加入 7.2 毫升苯甲酰氯在 50 毫升氯仿中的溶液。在温度约 20℃ 下搅拌混合物 1 小时 30 分钟后，往该反应混合物中加入 100 毫升蒸馏水。倾析氯仿相，每次用 100 毫升水洗涤 2 次，然后用硫酸镁干燥。在用滤纸过滤后，氯仿溶液在减压（5 千帕）与温度约 40℃ 下浓缩。得到 25 克 (3R, 4R)-1-苯甲酰基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶，呈棕色油状。

采用专利申请 FR 2354771 中描述的方法可以得到 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶。

实施例 2

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

在搅拌下, 往 0.185 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸在 4 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液, 加入 0.057 毫升 2-碘噻吩和 1.42 毫升三乙胺, 然后加入 0.038 克四(三苯基膦)钯和 0.019 克碘化亚铜。该溶液在温度约 20℃ 下搅拌 20 小时。往反应混合物中加入 75 毫升乙酸乙酯和 75 毫升水。在搅拌该混合物后, 倾析水相, 然后通过加入 0.1N 盐酸水溶液将其 pH 中和到 6。含水相用 50 毫升乙酸乙酯提取; 提取物每次用 75 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤两次。有机溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下混合。得到 0.090 克黄色油, 该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 1 厘米; 高度 30 厘米)色谱纯化, 同时在 50 千帕氮气压下用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 92/8)洗脱, 并回收 50 毫升馏分。第 12-15 个馏分合并, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到的油用 1 毫升 4N 盐酸二氧杂环己烷溶解。在与前面所述同样条件下浓缩, 残留物溶于 10 毫升乙醚中后, 经过滤回收 0.030 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈白色固体状。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆, δ , 以 ppm 计): 1.15-2.10 和 3.00-3.65(mts: 14H); 3.98(s:3H); 4.25-4.55(mf: 2H); 7.16(dd, $J=5$ 和 3Hz: 1H); 7.40-7.60(mt: 4H); 7.75(宽 d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.96(mt: 1H); 8.79(mt: 1H); 10.50-10.70(展宽的 mf: 1H); 12.85-13.15(展宽的 mf: 1H)。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸:

在搅拌下, 0.3 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸丙-2-炔酯在 3 毫升二氧杂环己烷和 1.48 毫升 1N 碳酸钠中的溶液在温度约 70℃ 下加热 17 小时。该反应混

合物在减压(5 千帕)与温度约 50℃下浓缩。往得到的固体残留物中加入 1.48 毫升标准盐酸水溶液, 然后加入 10 毫升水。得到的溶液用每次 20 毫升二氯甲烷提取五次。有机提取物合并后, 在减压(5 千帕)浓缩。得到 0.189 克(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸, 呈白色蛋糖霜状。

可以按照下述方式制备(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸丙-2-炔酯:

往 0.835 克(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-哌啶-3-甲酸盐酸盐在 15 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液, 加入 0.95 克碳酸钾, 然后加入 0.36 毫升炔丙基溴。该混合物在氮气氛下于温度约 70℃搅拌 18 小时。往反应混合物加入 100 毫升乙酸乙酯和 100 毫升蒸馏水。倾析有机相, 然后每次用 40 毫升水洗涤 5 次, 再每次用 50 毫升饱和氯化钠溶液洗涤两次。有机溶液用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下混合, 直到达到最大浓度。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 2 厘米; 高度 40 厘米)色谱纯化, 同时在 50 千帕氮气压下用乙酸乙酯洗脱, 并回收 50 毫升馏分。第 17-21 个馏分合并, 在减压(5 千帕)与温度 40℃下浓缩。得到 0.300 克(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸丙-2-炔酯, 呈黄色油状。

如实施例 1 中所描述, 可以得到(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸盐酸盐。

实施例 3

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

在搅拌下, 0.54 克(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 4 毫升甲醇和 0.8 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物于 60℃加热 20 小时。在减压(5 千帕)与温度约 40℃下混合溶剂后, 得到的残留物溶于 10 毫升水中, 然后用 0.4 毫升浓盐酸酸化。在同样的条件下混合该溶液, 然后得到

的残留物在二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中研磨。过滤不溶物,再用 5 毫升二氯甲烷洗涤。滤液用硫酸镁干燥,然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下浓缩。其残留物在 10 毫升异丙醚中研磨,然后在搅拌下添加 1 毫升 5N 盐酸异丙醚。过滤分离晶体,然后每次用 5 毫升异丙醚洗涤两次。在空气中干燥后,得到 0.45 克 (3R,4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐,它呈淡黄色无定形固体,在近 140℃熔化,同时变成膏状。

红外光谱(KBr): 3058 和 3012 cm^{-1} (ν 芳族 CH); 2935 和 2862 cm^{-1} (νCH_2); 3000 和 2750 cm^{-1} (酸的 ν OH); 2800 和 1900 cm^{-1} (ν N⁺H(叔胺盐 + 喹啉盐)); 1719 cm^{-1} (酸的 ν C=O); 1618; 1600; 1578; 1541 和 1496 cm^{-1} (芳族环的 ν C=C); 1274 cm^{-1} (酸的 ν C-O); 1251 和 1216 cm^{-1} (醚的 ν_{as} C-O); 1021 cm^{-1} (醚的 ν_s C-O+n 个醇的 C-O); 847 cm^{-1} (γ 4-6 双取代喹啉 CH); 781 和 729 cm^{-1} (1-3 双取代苯基的 γ CH)。

质谱 (IE- m/z): = 482 (M^+); 438 ($M-\text{CO}_2$)⁺; 341 ($M-\text{C}_7\text{H}_6\text{SF}$)⁺ 碱的峰; 297; 341 ($M-\text{CO}_2$)⁺; 186 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}^+$); 128 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SF}^+$); 36 (HCl^+)

可以按照下述方式制备 (3R,4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸甲酯:

如下述实施例 4 类似地进行操作,但是使用 (3R,4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯盐酸盐和 2-溴-1-(3-氟苯基)硫代乙烷为原料,得到 0.55 克 (3R,4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(3-氟苯硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸甲酯,呈黄色粘稠油状。

红外光谱(CCl_4): 2949 cm^{-1} (ν 脂族 CH); 1737 cm^{-1} (ν C=O); 1227 cm^{-1} (醚的 ν C-O); 845 cm^{-1} (喹啉所 γ CH)。

在实施例 6 的条件下制备 (3R,4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯盐酸盐。

实施例 4

(3R,4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(苯基硫代乙基)]哌啶-3-甲酸

将 0.7 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(苯硫基乙基)]哌啶-3-甲酸甲酯在 5 毫升甲醇加 2.9 毫升 N 碳酸钠水溶液中的悬浮液, 在温度约 80℃ 下搅拌 2 小时。得到的溶液用 0.18 毫升乙酸中和, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下混合。得到的残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 3 厘米; 高度 20 厘米)在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-乙醇混合物(以体积计 90/10)洗脱, 并回收多个 20 毫升馏分。合并第 21-52 个馏分, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到 0.53 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(苯硫基乙基)]哌啶-3-甲酸, 呈浅灰褐色油状。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.35-1.95(mt: 7H); 2.28(宽 t, $J=10.5\text{Hz}$: 1H); 2.43(宽 d, $J=10.5\text{Hz}$: 1H); 2.59(mt: 1H); 2.64(t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 2.77(mf: 1H); 2.93(mf: 1H); 3.03(mt: 2H); 3.13(mt: 2H); 3.95(s: 3H); 7.21(tt, $J=7.5$ 和 2Hz : 1H); 7.25-7.45(mt: 7H); 7.93(d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.63(d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(苯硫基乙基)]哌啶-3-甲酸甲酯:

将 1 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 1 克碳酸钾在 100 毫升乙腈中在温度约 20℃ 下搅拌 20 分钟。在加入 0.61 克预先溶于 5 毫升乙腈的 2-溴-1-苯硫基乙烷后, 该混合物在温度约 60℃ 下加热 5 小时。在加入 20 毫升二甲基甲酰胺和 0.61 克补充的 2-溴-1-苯硫基乙烷后, 再保持加热 8 小时 30 分钟。在冷却后, 过滤反应混合物; 得到的溶液在减压(5 千帕)与温度约 70℃ 下浓缩。残留物溶于 50 毫升乙醇中, 然后在与上述同样的条件下再浓缩。该残留物用 30 毫升水稀释, 然后每次用 20 毫升二氯甲烷提取 3 次。合并的提取物用硫酸镁干燥, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到的 1 克油用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 3.5 厘米; 高度 20 厘米)在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-乙醇混合物(以体积计 90/10)洗脱, 并回收多个 25 毫升馏分。第 15-26 个馏分合并, 然后在

减压(5 千帕)与温度约 40℃下浓缩。得到 0.79 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(苯硫基乙基)]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈黄色油状。

可以在实施例 6 的条件下制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯盐酸盐。

实施例 5

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸二盐酸盐

由 0.5 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯、0.8 毫升 5N 碳酸钠溶液和 5 毫升甲醇组成的混合物在 70℃搅拌 3 小时。得到的溶液在减压(5 千帕)与温度约 40℃下混合后, 得到的固体残留物(0.67 克)再用 10 毫升二氯甲烷溶解。该混合物冷却到温度约 0℃, 然后添加 1 毫升 6.3N 盐酸异丙醚。在搅拌下滴加 10 毫升乙醚。在静置 15 分钟后, 过滤悬浮液, 随后每次用 5 毫升二氯甲烷-乙醚混合物(以体积计, 5/5)洗涤两次, 再每次用 5 毫升醚洗涤两次。得到 0.34 克固体, 它用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 1.5 厘米; 8.5 克)在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 80/20)洗脱, 并回收多个 3 毫升馏分。第 7-35 个馏分合并, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃下浓缩。得到的残留物在 10 毫升乙醚中研磨两次, 然后在上述同样的条件下在减压下浓缩。得到 0.14 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈奶白色固体状, 在约 168℃融化, 同时变成膏状。

¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, 其中加入几滴 CD₃COOD d₄, δ, 以 ppm 计): 1.35-2.30 和 2.90-3.65(mts: 12H); 3.99(s: 3H); 4.20-4.50(mt: 2H); 5.40-5.60(mt: 1H); 7.25-7.70(mt: 5H); 7.70-7.80(mt: 1H); 7.99(mt: 1H); 8.20(d, J=9Hz: 1H); 9.01(宽 d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-

苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯

在搅拌下, 往 1.59 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯在 25 毫升甲醇中的溶液, 在温度约 20℃ 与惰性气氛下分小批量地加入 0.15 克硼氢化钠。然后, 该混合物在温度约 20℃ 下搅拌 75 分钟。然后, 加入 15 毫升蒸馏水, 同时保持同样的温度不变。乳状混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 30℃ 下浓缩。得到的残留物溶于 40 毫升蒸馏水加 80 毫升二氯甲烷中, 搅拌, 然后倾析。滗出有机相, 再用 40 毫升水洗涤一次, 用硫酸镁干燥。在滤纸过滤后, 在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下除去溶剂后, 得到 1.39 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯, 呈蛋糖霜样的粘性橙色固体状。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯:

4.51 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 2.3 克碳酸钾在 75 毫升丙酮中的悬浮液在搅拌下于温度约 58℃ 加热。在这个温度下, 滴加 2.5 毫升 1-溴-3-苯基丙烷在 7.5 毫升丙酮中的溶液。继续加热 19 小时。在冷却后, 过滤反应物; 滤饼每次用 30 毫升丙酮洗涤两次。滤液和洗涤水合并, 在减压 (5 千帕) 与温度约 30℃ 下浓缩。得到 7.12 克油状产物, 该产物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 7 厘米; 质量 712 克) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-氢氧化铵混合物 (以体积计 12/2.25/0.38) 洗脱, 并回收多个 65 毫升馏分。第 9-14 个馏分合并, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 30℃ 下浓缩。得到 6.7 克油, 该油第二次用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 4.8 厘米; 质量 336 克) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯和甲醇混合物 (以体积计 9/1) 洗脱, 并回收多个 20 毫升馏分。第 71-122 个馏分合并, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 30℃ 下浓缩。得到 1.66 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯, 呈褐色油状。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-

Figure 1 consists of nine scatter plots arranged in a 3x3 grid. The rows are labeled 'Number of children' (1, 2, 3) and the columns are labeled 'Number of children in the household' (1, 2, 3). Each plot shows a positive correlation between the two variables. The plots are labeled as follows:

- Row 1 (Number of children = 1): (1,1), (1,2), (1,3)
- Row 2 (Number of children = 2): (2,1), (2,2), (2,3)
- Row 3 (Number of children = 3): (3,1), (3,2), (3,3)

The plots show that as the number of children in the household increases, the number of children also tends to increase. The plots are labeled with the number of children in the household (1, 2, 3) and the number of children (1, 2, 3).

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸:

221

然后每次用 1 升饱和氯化钠水溶液洗涤两次。有机溶液用硫酸镁干燥，用滤纸过滤，再在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 21.2 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸，呈褐色固体，在 114℃ 熔化成膏状。

采用专利申请 FR2354771 中描述的方法，可以得到 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙基哌啶。

实施例 6

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸

往 0.25 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯在 6 毫升甲醇中的溶液，加入 0.41 毫升 5N 碳酸钠水溶液，然后在惰性气氛下于温度约 57℃ 加热 18 小时 30 分钟。冷却该混合物，然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。残留物用 10 毫升水溶解，再用 2 毫升 N 盐酸水溶液酸化，然后在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到的残留物在 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中研磨，然后过滤。不溶物每次用 10 毫升二氯甲烷洗涤两次。合并的有机滤液在减压(2 千帕)与温度约 30℃ 下进行浓缩。得到 0.22 克残留物，该残留物在 20 毫升水和 15 毫升二氯甲烷的混合物中进行搅拌。水相经倾析后，每次用 10 毫升二氯甲烷提取 3 次。这个水相在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩至干。该残留物在 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中研磨。过滤不溶物，然后滤饼用 5 毫升同样的混合物洗涤。滤液用硫酸镁干燥，然后在减压下，在与前面所述同样的条件下浓缩，最后，在分压(13 帕)与温度约 40℃ 下干燥 2 小时。得到 0.11 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸，呈淡黄色蛋糖霜固体状，在约 166℃ 熔化成膏状。

红外光谱(KBr): 2931; 2859 cm^{-1} (νCH_2); 3000 和 2750 cm^{-1} (酸的 νOH); 2800 和 1900 cm^{-1} (νNH (叔胺盐 + 喹啉盐)); 1719 cm^{-1} (酸的 $\nu \text{C=O}$); 1618; 1601; 1542 和 1492 cm^{-1} (芳环的 $\nu \text{C=C}$); 1275 cm^{-1} (酸

提取两次。有机相合并，再每次用 200 毫升蒸馏水洗涤 3 次，用硫酸镁干燥。在过滤后，然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩，得到 7.8 克油，该油用硅胶柱(粒度 40-63 微米；直径 7 厘米；475 克)在氩气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯洗脱，并回收多个 8 毫升馏分。第 468-612 个馏分合并，然后在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到 4.7 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯，呈橙色油状。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯盐酸盐：

往搅拌的 4.29 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸在 50 毫升甲醇中的悬浮液，该悬浮液用丙酮和干冰的冷冻浴冷却到温度约 -30℃，滴加 2 毫升亚硫酸氯。得到的溶液再升到温度约 20℃，反应混合物在这个温度下搅拌 16 小时。在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下混合该溶液后，得到的残留物在约 30 毫升异丙醚中研磨。得到的晶体经脱水后，再每次用 10 毫升异丙醚洗涤两次，然后在空气中干燥。得到 4.20 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯盐酸盐，呈浅黄色固体状，在温度约 140℃ 熔化软化。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸：

3 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶溶于 3 毫升丙酮中。该溶液用冰和丙酮的冷却浴冷却到温度约 5℃，在搅拌下往该溶液加入 14.5 毫升预先冷却到这同一温度的 3M 硫酸中。在得到的溶液中，在 30 分钟内加入 4.64 克一水合高锰酸钠在 25 毫升水中的溶液，同时将温度保持在 0-7℃。该反应混合物在温度 10-17℃ 下搅拌 4 小时。过滤反应混合物；不溶物每次用 10 毫升水洗涤两次。一方面得到橙色溶液，另一方面得到黑色无机物。通过往橙色溶液加入 4.6 克碳酸钠，可将 pH 调节到 10。过滤混合物：得到溶液(1)和无机不溶物(2)。在通过加入 2 毫升钾碱液将其 pH 调节到 12 后，黑色无

机物在 20 毫升水中搅拌 30 分钟。在过滤混合物后，得到溶液 (3) 和无机不溶物 (4)。不溶物 (2) 和 (4) 在 15 毫升水加 3 毫升钾碱液的溶液中搅拌 15 分钟。过滤悬浮液。得到溶液 (5)。合并水溶液 (1)、(3) 和 (5)，加入 2.31 克二碳酸二叔丁酯，再在温度约 20℃ 下搅拌 15 小时。该混合物每次用 10 毫升乙酸乙酯提取 6 次。合并有机相，先用 20 毫升水洗涤，然后用 20 毫升饱和氯化钠水溶液洗涤。再用硫酸钠干燥、过滤，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 35℃ 下浓缩后，得到 2.86 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸，呈浅灰褐色固体状，在 154℃ 变成膏状。

采用专利申请 FR2354771 中描述的方法可以得到 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶。

实施例 7

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

往 0.28 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 10 毫升甲醇中的溶液中加入 0.44 毫升 5N 碳酸钠水溶液，然后在温度约 57℃ 下加热 20 小时。冷却后，该溶液在减压 (2 千帕) 与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.41 克残留物，它用 20 毫升水加 3.5 毫升 1N 盐酸的溶液溶解。水相在每次用 15 毫升二氯甲烷提取 5 次后，在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物在 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 90/10) 中研磨。不溶物经过滤后，滤饼用 10 毫升同样的混合物洗涤。滤液用硫酸镁干燥，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩，最后，在减压 (13 帕) 与温度约 40℃ 下干燥 2 小时。得到 0.15 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸，呈淡黄色蛋糖霜固体状，在约 154℃ 熔化成膏状。

红外光谱 (KBr): 3057 cm⁻¹ (ν 芳族 CH); 2933; 2864 cm⁻¹ (ν CH₂); 3000; 2750 cm⁻¹ (酸的 ν OH); 2800 和 1900 cm⁻¹ (ν N⁺H (叔胺盐 + 喹啉盐)); 1722 cm⁻¹ (酸的 ν C=O); 1618; 1601; 1542 和 1493 cm⁻¹ (芳

环的 $\nu \text{C}=\text{C}$); 1275 cm^{-1} (酸的 $\nu \text{C}-\text{O}$); 1217 cm^{-1} (醚的 $\nu_{\text{as}} \text{C}-\text{O}$); 1022 cm^{-1} (醚的 $\nu_{\text{s}} \text{C}-\text{O}$); 847 cm^{-1} (4-6 双取代喹啉的 γCH); 765 cm^{-1} (邻双取代苯基的 γCH)。

质谱: (DCI) $m/z = 461 \text{ MH}^+$

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

往搅拌的 0.7 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯在 14 毫升乙腈中的溶液, 在温度约 20°C 与惰性气氛下加入 0.041 克四(三苯基膦)钯和 0.070 克碘化亚铜。然后加入 0.32 毫升 1-氟-2-碘苯和 0.51 毫升三乙胺。该混合物在温度约 20°C 下搅拌 20 小时。反应混合物过滤后, 滤饼每次用 10 毫升乙腈洗涤 3 次。在搅拌下合并的滤液用 100 毫升二氯甲烷和 100 毫升水进行回收。有机相经倾析后, 再每次用 50 毫升饱和氯化钠溶液洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 过滤后在减压 (2 千帕) 与温度约 35°C 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 40-63 微米; 直径 4 厘米; 高度 14 厘米) 在氦气压 (50 千帕) 下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 2 毫升馏分。合并第 33-160 个馏分, 然后在减压 (2 千帕) 与温度约 40°C 下进行混合。得到 0.56 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈浅褐色油状。

在实施例 6 的条件下制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 8

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

往 0.66 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯溶液加入 10.5 毫升 6N 盐酸水溶液, 然后在温度约 100°C 加热 3 小时, 此后, 加入 3.5 毫升补充的 6N 盐酸水溶液。在 4 小时后, 反应混合物冷却到温度约 40°C , 然后在减

压(2千帕)与温度约 60℃ 下进行浓缩。得到的残留物溶于 10 毫升水和 8 毫升二氯甲烷中, 然后倾析。水相每次用 6 毫升二氯甲烷提取 2 次。该水相在减压(1 千帕)与温度约 50℃ 下浓缩至干。得到的残留物溶于 5 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中, 用硫酸钠干燥, 过滤后在减压(1 千帕)与温度约 40℃ 下蒸去溶剂。残留物用 2-丙醇和异丙醚混合物回收, 趁热溶解, 然后用滤纸过滤。滤液冷却到温度约 25℃, 然后在减压(1 千帕)与温度约 45℃ 下进行混合。其残留物用 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)回收, 再在同样的条件下浓缩, 得到 0.44 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈黄色蛋糖霜状, 在约 222℃ 熔化成膏状。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.20-2.15(mf: 6H); 2.35(mf: 1H); 3.00-3.90(mt: 7H); 4.02(s: 3H); 4.40(宽 s: 2H); 7.25-7.55(mt: 4H); 7.60(宽 s: 1H); 7.75(dd, $J=9$ 和 2Hz: 1H); 7.82(d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 8.27(d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.97(d, $J=5\text{Hz}$: 1); 11.15-11.45(展宽的 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

在惰性气氛与温度约 20℃ 下, 往 1.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 25 毫升乙腈中的溶液, 加入 0.07 克三苯基膦、0.237 克四(三苯基膦)钯和 0.12 克碘化亚铜。然后加入 0.56 毫升 1-氟-3-碘苯和 0.88 毫升三乙胺。在温度约 20℃ 下搅拌 20 小时后, 用 Célite 过滤反应混合物, 滤饼用乙腈洗涤。滤液在减压(2 千帕)与温度约 35℃ 下进行混合。得到的残留物用 80 毫升二氯甲烷和 80 毫升水的混合物回收。在倾析后, 有机相每次用 50 毫升饱和氯化钠溶液洗涤三次。该有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的 1.91 克油用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 3 厘米; 77 克)在氦气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 5 毫升馏分。含

有期望产物的馏分合并，然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃下进行混合。得到 1.08 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈黄色油状。

在实施例 6 的条件下制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 9

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸

0.37 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 6 毫升二氧杂环己烷加 1.6 毫升 N 碳酸钠水溶液中的溶液，在温度约 60℃下搅拌 20 小时。在减压(5 千帕)与温度约 45℃下蒸去溶剂后，得到的残留物用 20 毫升水回收，然后，水相用 20 毫升乙醚洗涤。在倾析醚后，水相用 1.6 毫升 N 盐酸中和，然后每次用 30 毫升乙酸乙酯提取两次。合并的提取物用硫酸镁干燥。有机相经过滤后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩，得到 0.21 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸，呈浅灰褐色蛋糖霜状，接近 60℃熔化成膏状。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.35-1.90(mt: 9H); 2.29(宽 t, $J=11\text{Hz}:1\text{H}$); 2.39(宽 d, $J=11\text{Hz}:1\text{H}$); 2.45-2.55(mt: 2H); 2.58(mt: 1H); 2.83(t, $J=8\text{Hz}:2\text{H}$); 2.85-3.15(mt: 4H); 3.95(s: 3H); 6.88(宽 d, $J=3\text{Hz}:1\text{H}$); 6.95(dd, $J=5\text{Hz}:1\text{H}$); 7.30-7.45(mt: 4H); 7.93(d, $J=9\text{Hz}:1\text{H}$); 8.63(d, $J=5\text{Hz}:1\text{H}$)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作，但使用 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯和 3-溴-1-(噻吩-2-基)丙烷为原料，得到 0.37 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈淡褐色胶状。

质谱(IE-m/z): 466(M^+); 369($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5\text{S}$) $^+$; 355($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{S}$) $^+$ 基峰;

294 ($M-C_{11}H_{10}NO$)⁺; 186 ($C_{12}H_{12}NO$)⁺; 97 (C_5H_5S)⁺。

实施例 10

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代乙基)]哌啶-3-甲酸三盐酸盐

0.3 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代乙基)]哌啶-3-甲酸甲酯和 0.44 毫升 5N 碳酸钠水溶液在 2.5 毫升甲醇中的混合物, 在搅拌下, 于温度约 60℃ 加热 20 小时。在冷却后, 反应混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行混合; 其残留物用 5 毫升水回收, 然后通过加入 1 毫升 35% 盐酸进行酸化。在与上述同样的条件下混合该混合物, 然后得到的残留物在 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 90/10) 中研磨。在过滤不溶物后, 滤液在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.34 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代乙基)]哌啶-3-甲酸三盐酸盐, 呈淡黄色蛋糖霜状。

红外光谱 (KBr): 3097 cm^{-1} (噻唑的 ν CH); 3058 和 3012 cm^{-1} (ν 芳族 CH); 2929 和 28615 cm^{-1} (ν CH₂); 3000 和 2750 cm^{-1} (酸的 ν OH); 2800 和 1900 cm^{-1} (ν N⁺H (叔胺盐 + 喹啉盐)); 1715 cm^{-1} (酸的 ν C=O); 1617; 1600; 1543 和 1496 cm^{-1} (芳环的 ν C=C); 1274 cm^{-1} (酸的 ν C-O); 1250 和 1219 cm^{-1} (醚的 ν_{as} C-O); 1020 cm^{-1} (醚的 ν_s C-O + 醇的 ν CO); 846 cm^{-1} (4-6 双取代喹啉的 γ CH); 740 cm^{-1} (噻唑 γ CH)。

质谱 (IE-m/z): 471 (M^+); 355 ($M-C_3H_2NS_2$)⁺; 341 ($M-C_4H_4NS_2$)⁺ 基峰; 297; 341 ($M-CO_2$)⁺; 186 ($C_{12}H_{12}NO$)⁺; 117 ($C_3H_3NS_2$)⁺; 44 (CO_2)⁺。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代乙基)]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作, 但使用 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯和 2-溴-1-[(1, 3-噻唑-2-基)硫代]乙烷为原料, 得到 0.31 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代乙基)]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈橙色漆状。

¹H NMR 谱 (300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ , 以 ppm 计): 1.30-1.85 (mt:

7H); 2.20-2.35(mt: 1H); 2.35(dd, J=11 和 3Hz:1H); 2.50-2.85(mt: 5H); 3.03(t, J=7Hz: 2H); 3.25-3.40(mt: 2H); 3.53(s: 3H); 3.94(s: 3H); 7.31(d, J=5Hz:1H); 7.35(d, J=2.5Hz: 1H); 7.40(dd, J=9 和 2.5Hz: 1H); 7.63 (d, J=3.5Hz:1H); 7.72(d, J=3.5Hz: 1H); 7.93(d, J=9Hz: 1H); 8.63(d, J=5Hz:1H)。

实施例 11

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸盐盐酸盐

0.12 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯、0.6 毫升 N 碳酸钠水溶液在 1.8 毫升甲醇中的混合物, 在温度约 60℃ 下搅拌 20 小时。该反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到的残留物用 5 毫升水回收, 再用 1 毫升 2N 盐酸水溶液酸化。该混合物再在与上述同样的条件下进行混合, 然后, 新残留物在 5 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中研磨。在过滤和在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩滤液后, 得到的残留物在 3 毫升异丙醚中研磨。不溶物经过滤后, 每次用 1 毫升异丙醚洗涤两次, 在空气中干燥。得到 0.14 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]]哌啶-3-甲酸盐盐酸盐, 呈浅灰褐色固体状, 接近 148℃ 熔化软化。

红外光谱(KBr): 3058 和 3013 cm^{-1} (v 芳族 CH); 2934 和 2862 cm^{-1} (v CH_2); 3000 和 2750 cm^{-1} (酸的 v OH); 2800 和 1900 cm^{-1} (v N⁺H(叔胺盐 + 喹啉盐)); 1719 cm^{-1} (酸的 v C=O); 1618; 1600; 1541 和 1497 cm^{-1} (芳环的 v C=C); 1276 cm^{-1} (酸的 v C-O); 1251 和 1219 cm^{-1} (醚的 ν_{as} C-O); 1022 cm^{-1} (醚的 ν_{s} C-O+醇的 n CO); 847 cm^{-1} (4-6 双取代喹啉的 γ CH); 760 cm^{-1} (1-2 双取代苯基 γ CH)。

质谱(IE-m/z): 438 ($\text{M}-\text{CO}_2$)⁺; 355 ($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SF}$)⁺; 341 ($\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{SF}$)⁺ 基峰; 297; 341 ($\text{M}-\text{CO}_2$)⁺; 186 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}^+$); 128 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SF}^+$); 36 (HCl^+)。

质谱(DCI); m/z=483 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)

乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作, 但使用 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯和 2-溴-1-(2-氟苯硫基)乙烷为原料, 得到 0.17 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-氟苯硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈橙色漆状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 2942 cm^{-1} 脂族 nCH; 1727 cm^{-1} nC=O; 1227 cm^{-1} 醚的 nC-O; 848 cm^{-1} 喹啉的 gCH。

实施例 12

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

往搅拌的 0.34 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 3 毫升甲醇中的溶液, 加入 0.5 毫升 5N 碳酸钠水溶液, 然后, 该混合物在温度约 60°C 下加热 20 小时。在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下蒸去溶剂后, 得到的残留物用 5 毫升水回收, 然后通过添加 1 毫升 35% 盐酸进行酸化。该混合物在减压下在与上述同样的条件下再次进行混合; 得到的残留物用 5 毫升二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 90/10) 加以回收。不溶物经过滤后, 再在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下蒸去溶剂, 得到 0.35 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈浅灰褐色固体状, 在约 150°C 熔化变软。

红外光谱 (KBr): 3102 cm^{-1} (噻吩的 $\nu\text{ CH}$); 3058 和 3012 cm^{-1} (ν 芳族 CH); 2932 和 2865 cm^{-1} ($\nu\text{ CH}_2$); 3000 和 2750 cm^{-1} (酸的 $\nu\text{ OH}$); 2800 和 1900 cm^{-1} ($\nu\text{ N}^+\text{H}$ (叔胺盐 + 喹啉盐)); 1717 cm^{-1} (酸的 $\nu\text{ C=O}$); 1618 ; 1600 ; 1541 和 1496 cm^{-1} (芳环的 $\nu\text{ C=C}$); 1276 cm^{-1} (酸的 $\nu\text{ C-O}$); 1250 和 1218 cm^{-1} (醚的 $\nu_{\text{as}}\text{ C-O}$); 1020 cm^{-1} (醚的 $\nu_{\text{s}}\text{ C-O} + \nu$ 醇的 C-O); 846 cm^{-1} (4-6 双取代喹啉的 $\gamma\text{ CH}$); 725 cm^{-1} (噻吩的 $\gamma\text{ CH}$)。

质谱 (IE-m/z): $355(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}_2)^+$; $341(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5\text{S}_2)^+$ 基峰; 297 ; $341(\text{M}-\text{CO}_2)^+ /$; $186(\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}^+)$; $115(\text{C}_4\text{H}_3\text{S}_2^+)$ 。

质谱(DCI); $m/z=471(M+H)^+$

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作, 但使用 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯和 2-溴-1-(噻吩-2-基硫代)乙烷为原料, 得到 0.34 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(噻吩-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈绿色漆状。

^1H NMR 谱(300MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.30-1.90(mt: 7H); 2.15-2.30(mt: 1H); 2.35-2.60(mt: 4H); 2.65-2.80(mt: 2H); 3.02(t, $J=7Hz$: 2H); 3.03(宽 t: $J=7.5Hz$: 2H); 3.54(s: 3H); 3.95(s: 3H); 7.06(dd, $J=5.5$ 和 $3.5Hz$: 1H); 7.19(dd, $J=3.5$ 和 $1.5Hz$: 1H); 7.32(d, $J=4.5Hz$: 1H); 7.36(d, $J=3Hz$: 1H); 7.42(dd, $J=9$ 和 $3Hz$: 1H); 7.62(dd, $J=5.5$ 和 $1.5Hz$: 1H); 7.95(d, $J=9Hz$: 1H); 8.64(d, $J=4.5Hz$: 1H)。

实施例 13

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸二盐酸盐

对 0.51 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯在 15 毫升甲醇加 0.86 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液进行搅拌, 然后在温度约 $60^\circ C$ 下加热 22 小时。反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 $30^\circ C$ 下进行混合。得到的残留物用 15 毫升 2-丙醇加 6 毫升二氯甲烷的溶液回收。往得到的溶液倒入 2 毫升 6N 盐酸 2-丙醇。在减压(5 千帕)与温度约 $40^\circ C$ 下蒸去这些溶剂。得到的固体溶于 15 毫升 2-丙醇中。在搅拌 15 分钟后, 过滤不溶物; 滤饼用每次 10 毫升 2-丙醇洗涤两次。合并的滤液在减压(5 千帕)与温度约 $30^\circ C$ 下进行浓缩, 得到 0.55 克固体产物, 该产物在 10 毫升乙醚中研磨。在减压(5 千帕)与温度约 $40^\circ C$ 下蒸去溶剂。得到 0.54 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈浅褐色固体状, 在 $116^\circ C$ 熔化变软。

¹H NMR 谱(600MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度 373K, δ, 以 ppm 计):
1.40-2.30(mt: 9H); 2.70(mt: 2H); 2.80-3.70(mts: 7H); 3.99(s: 3H); 6.32(宽 d, J_{HF}=48Hz: 1H); 7.15-7.45(mt: 6H); 7.50-7.60(mt: 2H); 8.09(d, J=9Hz: 1H); 8.82(d, J=5Hz: 1H); 10.90-11.40(展宽的 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯

在搅拌与温度约 20℃ 下, 往 0.9 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯在 5 毫升二氯甲烷中的溶液, 加入 0.31 毫升二乙基氨基三氟化硫。在 2 小时后, 将该反应混合物倒入 15 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。在先用 10 毫升二氯甲烷提取, 然后每次用 5 毫升二氯甲烷提取两次后, 有机提取物每次用 15 毫升水洗涤两次, 再用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(5 千帕)与温度约 30℃ 下进行浓缩。得到的 0.88 克油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 2.5 厘米; 44 克)在大气压下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯-甲醇混合物(以体积计 9/1)洗脱, 并回收多个 20 毫升馏分。第 5-10 个馏分合并, 在减压(5 千帕)与温度约 35℃ 下进行混合。得到 0.57 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯, 呈黄色油状。

在实施例 5 的条件下制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 14

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(2-吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸三盐酸盐

0.5 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 7.8 毫升 6N 盐酸中的溶液, 在搅拌下与温度约 100℃ 下加热 2 小时。反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 80℃ 下浓缩至干后, 得到的残留物在 10 毫升异丙醚中研磨。不溶物经脱水, 再在减压(13 千帕)与温度约 60℃ 下进行干燥。得到 0.55

克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(2-吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸三盐酸盐, 呈乳白色固体状, 在接近 165℃ 熔化软化。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.20-2.40 和 3.00-3.60(mts: 16H); 3.62(宽 t, $J=7.5\text{Hz}$: 2H); 4.05(s: 3H); 7.21(dd, $J=8$ 和 5Hz : 1H); 7.43(d, $J=8\text{Hz}$: 1H); 7.67(宽 s: 1H); 7.73(分裂的 t, $J=8$ 和 1.5Hz : 1H); 7.84(dd, $J=9$ 和 2.5Hz : 1H); 7.95(d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 8.45(d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.49(宽 d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 9.05(d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 11.25(mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作, 但使用 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯和 2-溴-1-(吡啶-2-基硫代)乙烷为原料, 得到 0.52 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈黄色油状。

红外光谱(CH_2Cl_2): 2949cm^{-1} 脂族 nCH; 1737cm^{-1} nC=O; 1227cm^{-1} 醚的 nC-O; 845cm^{-1} 喹啉的 gCH。

实施例 15

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

0.55 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 8.5 毫升 6N 盐酸中的溶液, 在搅拌下, 于温度约 100℃ 加热 2 小时。反应混合物冷却后, 在减压(5 千帕)与温度约 80℃ 下浓缩至干。得到的残留物在 15 毫升异丙醚中研磨。过滤不溶物, 滤饼用 10 毫升异丙醚洗涤。得到的固体在减压(13 帕)与温度约 60℃ 下干燥 2 小时。得到 0.51 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈浅灰褐色固体状, 接近 150℃ 熔化变软。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, 加几滴 CD_3COOD d4, 在温度 373K,

δ , 以 ppm 计): 1.20-2.35 和 2.75-3.50 (mts: 29H); 4.03 (s: 3H); 7.57 (mt: 1H); 7.60-7.75 (mt: 2H); 8.24 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.85 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作, 但使用 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 2-溴-1-(环己基硫基)乙烷为原料, 得到 0.57 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己基硫基)-2-乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈橙色油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 2934cm^{-1} 脂族 νCH ; 1732cm^{-1} $\nu\text{C=O}$; 1227cm^{-1} ν 醚的 C-O; 848cm^{-1} γ 喹啉的 CH。

实施例 16

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-噻吩基)丁-4-酮]哌啶-3-甲酸的双-三氟乙酸盐

往 1.55 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基-4-喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸的双-三氟乙酸盐在 40 毫升无水丙酮中的溶液, 在温度约 20°C , 在搅拌与惰性气氛下加入 1.76 毫升 4-氯-2'-丁酰噻吩, 然后加入 3.86 克碳酸钾。该混合物在温度约 57°C 下加热 20 小时。反应混合物冷却后, 过滤不溶物, 其滤饼用 10 毫升丙酮洗涤, 然后滤液在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行混合。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 高度 35 厘米) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 90/10) 洗脱, 并回收多个 100 毫升馏分。第 43-122 个馏分合并, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行混合。得到的 1.09 克油再用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 高度 35 厘米) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 90/10) 洗脱, 并回收多个 100 毫升馏分。第 125-216 个馏分合并, 在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行混合。得到 0.48 克纯化的油, 呈在 10 毫升二氯甲烷和 5 毫升甲醇混合物中由 0.1 毫升三氟乙酸制备的双-三氟乙酸盐形式。反应混合物混合 (在分压 5 千帕与

温度约 40℃ 下), 然后用 10 毫升乙醚回收所得到的残留物并且过滤固体, 得到 0.35 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[4-(2-噻吩基)丁-4-酮]哌啶-3-甲酸的双-三氟乙酸盐, 呈浅灰褐色固体状, 纯度为 90%。

^1H NMR 谱 (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, d_6 , 其中加入几滴 CD_3COOD d_4 , 在温度 383°K, δ , 以 ppm 计): 1.50-2.25 和 2.95-3.55 (mts: 20H); 3.96 (s: 3H); 7.23 (mt: 1H); 7.36 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.40-7.50 (mt: 2H); 7.88 (d, $J=4\text{Hz}$: 1H); 7.92 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.99 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.66 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸的双-三氟乙酸盐

往 1.5 克搅拌的 (3R, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-[3-(6-甲氧基-4-噻吩-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸在 15 毫升二氯甲烷中的悬浮液, 在搅拌下, 于温度约 20℃ 加入 1.75 毫升纯三氟乙酸。得到的溶液在同样的温度下搅拌 20 小时, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 2.46 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸的双-三氟乙酸盐, 呈褐色油状。

如实施例 6 制备 (3R, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸。

实施例 17

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

往 0.46 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 16.5 毫升甲醇中的溶液加入 0.71 毫升 5N 碳酸钠水溶液, 然后在温度约 60℃ 下加热 20 小时。在冷却到温度约 25℃ 后, 该溶液在减压 (1 千帕) 与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.76 克残留物, 该残留物用 35 毫升水回收, 然后用 5.8 毫升 1N 盐酸处理。水相在每次用 10 毫升二氯甲烷提取 5 次后, 在减压 (1 千帕) 与温度约 40℃ 下浓缩至干。得到的残留物在 10 毫升二氯甲烷-甲

醇混合物(以体积计 90/10)中研磨。不溶物经过滤后, 滤饼每次用 5 毫升同样的混合物洗涤两次。滤液在减压(1 千帕)与温度约 40℃下混合。其残留物用 20 毫升水溶解, 水相每次用 5 毫升二氯甲烷提取 4 次。水相在减压(1 千帕)与温度约 50℃下浓缩至干。得到的残留物在 5 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中研磨。不溶物经过滤后, 滤饼每次用 2 毫升同样的混合物洗涤两次。滤液用硫酸钠干燥, 再在减压(1 千帕)与温度约 40℃下浓缩至干, 最后在分压(13 帕)与温度约 25℃下干燥 2.5 天。得到 0.35 克(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈淡黄色蛋糖霜固体状, 在约 194℃融化。

红外光谱(KBr): 3051 和 3016 cm^{-1} (ν 芳族 CH); 2935 和 2869 cm^{-1} (ν CH_2); 3000 和 2750 cm^{-1} (酸的 ν OH); 2800 和 1900 cm^{-1} (ν N^+H (叔胺盐 + 喹啉盐)); 1721 cm^{-1} (酸的 ν C=O); 1618; 1601; 1542 和 1493 cm^{-1} (芳环的 ν C=C); 1276 cm^{-1} (酸的 ν C-O); 1226 cm^{-1} (醚的 ν_{as} C-O); 1021 cm^{-1} (醚的 ν_{s} C-O); 847 cm^{-1} (4-6 双取代喹啉的 γ CH); 764 cm^{-1} (邻二取代苯基的 γ CH)。

质谱 (IE-m/z): 464 (M^+); 420 ($\text{M}-\text{CO}_2$) $^+$; 355 ($\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{F}$) $^+$; 341 ($\text{M}-\text{C}_8\text{H}_8\text{F}$) $^+$ 基峰; 297 ($\text{m/z}=341-\text{CO}_2$) $^+$; 186 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}^+$); 109 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{F}^+$); 44 (CO_2^+); 36 (HCl^+)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作, 但使用(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 3-溴-1-(2-氟苯基)丙烷为原料, 得到 0.47 克(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈淡黄色油状。

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.30-1.85(mt: 9H); 2.05-2.35(mt: 4H); 2.40-2.85(mt: 5H); 3.03(t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.53(s: 3H); 3.94(s: 3H); 7.05-7.35(mt: 4H); 7.32(d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.35(d, $J=2.5\text{Hz}$: 1H); 7.40(dd, $J=9$ 和 2.5Hz , 1H); 7.93(d, $J=9\text{Hz}$:

1H); 8.63(d, J=5Hz: 1H)。

实施例 18

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸

往 0.58 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 21 毫升甲醇中的溶液加入 0.9 毫升 5N 碳酸钠水溶液, 然后在温度约 60℃ 下加热 20 小时, 其后加入 0.2 毫升 5N 碳酸钠水溶液。继续加热 3 小时。在冷却到温度约 25℃ 后, 该溶液在减压(1 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。残留物用 30 毫升水回收, 然后用 7.8 毫升 1N 盐酸处理。在水相每次用 10 毫升二氯甲烷提取 5 次后, 水相在减压(1 千帕)与温度约 60℃ 下浓缩至干。得到的残留物在 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中研磨。不溶物经过滤后, 滤饼每次用 5 毫升同样的混合物洗涤两次。滤液经过硫酸钠干燥后, 在减压(1 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩至干。得到 0.46 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸, 呈淡黄色蛋糖霜固体状, 在约 206℃ 熔化。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度 403K, δ, 以 ppm 计): 1.35-2.30 和 2.75-3.60(mts: 18H); 2.75(t, J=7.5Hz: 2H); 3.99(s: 3H); 7.00(mt: 1H); 7.05-7.15(mt: 2H); 7.30-7.40(mt: 1H); 7.35(d, J=5Hz: 1H); 7.45(mt: 2H); 8.01(d, J=9Hz: 1H); 8.67(d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 4 类似操作, 但使用 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 3-溴-1-(3-氟苯基)丙烷为原料, 得到 0.58 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈深黄色油状。

红外光谱(CH₂Cl₂): 2949cm⁻¹ 脂族 νCH; 1733 cm⁻¹ νC=O; 1228 cm⁻¹ ν 醚的 C-O; 848cm⁻¹ γ 喹啉的 CH。

实施例 19

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

往 0.6 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 10 毫升二氧杂环己烷中的溶液添加 3.9 毫升 1N 碳酸钠水溶液, 然后在温度约 65℃ 下加热 16 小时。反应混合物冷却后, 每次采用 50 毫升乙酸乙酯萃取有机相 3 次。水相加 3.9 毫升 1N 盐酸进行酸化。该溶液用 10 毫升饱和碳酸氢钠水溶液回收, 然后有机相每次用 20 毫升乙酸乙酯提取两次和每次用 20 毫升二氯甲烷提取两次, 用硫酸钠干燥, 过滤与在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下浓缩至干。得到 0.32 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 呈白色蛋糖霜状。

¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 1.20-1.90(mt: 7H); 2.43(mt: 1H); 2.50-3.00(mt: 4H); 3.04(宽 t, J=7.5Hz: 2H); 3.55(s: 2H); 3.93(s: 3H); 7.15(dd: J=5 和 1.5Hz: 1H); 7.32(d, J=5Hz: 1H); 7.35-7.50(mt: 2H); 7.62(dd, J=5 和 3Hz :1H); 7.75(dd, J=3 和 1.5Hz :1H); 7.92(d, J=9Hz: 1H); 8.62(d, J=5Hz: 1H); 12.00-13.00(非常展宽的 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

如实施例 9 一样操作, 使用 1 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯、0.9 克 3-碘噻吩、0.2 克四(三苯基膦)钯、0.1 克碘化亚铜、0.060 克三苯基膦和 0.75 毫升三乙胺, 制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯。得到的残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 3.5 厘米; 柱高 35 厘米)在大气压下进行色谱纯化, 同时借助乙酸乙酯进行洗脱, 并回收多个 40 毫升馏分。第 18-49 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.6 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩

-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈褐色油状。

根据 N. A. PETASIS 及其同事, SYNLETT. 1999, 141 可以制备 3-碘噻吩。

实施例 20

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙-2-烯基]-1-(3-苯基丙基)哌啶-3-甲酸盐酸盐

0.23 克 (3R, 4R)-1-(3-苯基丙基)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙-2-烯基]-哌啶-3-甲酸甲酯、7 毫升甲醇和 0.4 毫升 5N 碳酸钠水溶液的混合物在搅拌下于 60℃ 加热 20 小时。在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下蒸去溶剂后, 得到的残留物用 6 毫升水回收, 再用 3 毫升二氯甲烷洗涤, 然后用 2 毫升 1N 盐酸酸化。该溶液在同样的条件下混合, 然后得到的残留物在 9 毫升二氯甲烷和 3 毫升异丙醇的混合物中研磨。不溶物经过滤后, 用 20 毫升二氯甲烷洗涤。滤液用硫酸钠干燥, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。在空气中干燥后, 得到 0.16 克 (3R, 4R)-1-(3-苯基丙基)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙-2-烯基]哌啶-3-甲酸盐酸盐, 呈栗色无定形固体。

红外光谱 (KBr): 2936 和 2857 cm^{-1} (νCH_2); 2838 cm^{-1} ($\nu \text{CH O-CH}_3$); 3000 和 2750 cm^{-1} (酸的 νOH); 2800 和 1900 cm^{-1} ($\nu \text{N}^+\text{H}$ (叔胺盐 + 喹啉盐)); 1716 cm^{-1} (酸的 $\nu \text{C=O}$); 1621; 1603; 1589; 1509 和 1473 cm^{-1} (芳环的 $\nu \text{C=C}$); 1229 cm^{-1} (醚的 $\nu_{\text{as}} \text{C-O}$); 1031 cm^{-1} (醚的 $\nu_{\text{s}} \text{C-O}$); 969 cm^{-1} (γ 反式 CH=CH); 849 cm^{-1} (4-6 双取代喹啉的 γCH)。

质谱 (DCI): $m/z=445 (\text{MH}^+)$

(3R, 4R)-1-(3-苯基丙基)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙-2-烯基]-哌啶-3-甲酸甲酯

0.25 克 (3R, 4R)-1-(3-苯基丙基)-4-[3-(R, S)-氯-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 1.52 克 1, 8-二氮杂双环[5, 4, 0]十一碳-7-烯在 5 毫升甲苯中的溶液升温到 110℃ 达 4 小时。该反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 50℃ 下进行浓缩。其残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 硅胶质量 78.5 克)进行色谱纯化, 同时

℃下进行浓缩。得到的蛋糖霜状产物用乙醚研磨。生成的固体经过滤后，得到 0.75 克浅灰褐色固体。这种固体溶于 50 毫升氯仿和 50 毫升乙腈的混合物中。过滤不溶物，然后滤液用 20 毫升 1N 盐酸醚酸化。该反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 30℃下进行浓缩。得到的残留物在乙醚中研磨。过滤生成的固体，然后在真空下干燥。得到 0.7 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸二盐酸盐，呈浅灰褐色固体状。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.25-1.90(mt: 8H); 2.22(mt: 2H); 2.65-2.90(mt: 2H); 3.35-3.60(mt: 4H); 3.91 和 3.93(2s: 3H); 4.29(mf: 1H); 5.28(mt: 1H); 5.50 和 5.52(2d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.07(mt: 1H); 7.28(dd, $J=4$ 和 1Hz : 1H); 7.35-7.45(mt: 2H); 7.50-7.60(mt: 2H); 7.95(d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.71(d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯

往 1.8 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯在 20 毫升甲醇中的溶液，在搅拌下，在温度低于 25℃加入 0.16 克硼氢化钠。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压(5 千帕)下蒸去甲醇后，该混合物与 50 毫升二氯甲烷和 50 毫升饱和氯化铵溶液一起进行搅拌。有机相经倾析后用硫酸镁干燥。用滤纸过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃下浓缩后，得到 1.6 克产物，该产物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 60 克)在大气压下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 96/4)洗脱，并回收多个 10 毫升馏分。回收第 30-45 个馏分。这些馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩。得到 1.05 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯，呈褐色流动油状。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯:

6.44 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙-3-酮]-哌啶-3-甲酸甲酯在 100 毫升乙腈中的溶液、3.43 克 1-氯-2-(3-氟苯硫基)乙烷、8.85 克碳酸钾和 1.24 克碘化钾的混合物在温度约 65℃ 下加热 48 小时。在冷却后，过滤不溶物。滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。油状残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 6 厘米；250 克)在大气压下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇混合物(以体积计 50/50/3)洗脱，并回收多个 50 毫升馏分。回收第 19-25 个馏分。这些馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 2.1 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙-3-酮]-哌啶-3-甲酸甲酯，呈褐色流动油状。如实施例 5 所述制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)-3-氧代丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯。

可以按照下述方式制备 1-氯-2-(3-氟苯硫基)乙烷

往 10 克 3-氟苯硫酚、0.1 毫升季铵氯化物 336 在 125 毫升 1,2-二氯乙烷中的溶液，滴加 3.75 克碳酸钠片在 50 毫升蒸馏水中的溶液。该温度升到 33℃。反应混合物在室温下搅拌 5 小时。倾析反应混合物。有机相用 50 毫升 0.1N HCl，用 50 毫升蒸馏水洗涤，然后用硫酸镁干燥。在用滤纸过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩后，得到 15 克残留物，该残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 6 厘米；400 克)在大气压下进行色谱纯化，同时用环己烷洗脱，并回收多个 100 毫升馏分。回收第 15-40 个馏分。这些馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 13.6 克 1-氯-2-(3-氟苯硫基)乙烷，呈无色流动油状。

实施例 22

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸二盐酸盐

0.9 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯在 12 毫升甲醇和 1.4 毫升 5N 碳酸钠溶液中的溶液，在搅拌下于温度约 60℃ 加热 4 小时。反应混

合物在减压(5 千帕)与温度约 50℃下进行混合。往得到的残留物中加入 15 毫升水, 然后加入 2.1 毫升 5N 盐酸水溶液。反应混合物再次浓缩至干。得到的残留物用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)回收。过滤氯化钠, 然后滤液在减压(5 千帕)与温度约 30℃下进行浓缩。得到的蛋糖霜状产物与乙醚一起研磨。过滤生成的固体。得到 0.9 克浅灰褐色固体。这种固体溶于 50 毫升氯仿和 50 毫升乙腈的混合物中。过滤不溶物, 然后滤液用 20 毫升 1N 盐酸醚酸化。反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 30℃下进行混合。得到的残留物与乙醚一起研磨。生成的固体经过滤后, 在真空下干燥。得到 0.9 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈浅灰褐色固体状。

^1H NMR 谱(600MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 添加几滴 $\text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, 在温度 383K, δ , 以 ppm 计): 1.40-2.25 和 2.65-3.65(mts: 16H); 3.96(s: 3H); 6.31(mt, $J_{\text{HF}}=47\text{Hz}$: 1H); 7.03(mt: 1H); 7.25(mt: 2H); 7.30-7.45(mt: 2H); 7.53(mt: 1H); 7.57(mt: 1H); 8.09(d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.82(d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯

在氩气氛下, 将 1.7 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯溶于 17 毫升二氯甲烷中。在搅拌下于 20℃滴加 0.53 毫升二乙基氨基三氟化硫。在室温下搅拌 2 小时后, 反应混合物冷却到 15℃, 然后滴加 20 毫升饱和碳酸氢钠溶液。有机相经倾析后, 水相每次用 50 毫升二氯甲烷提取两次。合并的有机提取物每次用 50 毫升蒸馏水洗涤两次, 然后用硫酸镁干燥。在用滤纸过滤后, 该溶液在减压(5 千帕)与温度约 30℃下进行混合。得到的 1.6 克褐色油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 60 克)在大气压下进行两次色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 98/2)洗脱, 并回收多个 10 毫升馏分。第一次回收第 15-25 个馏分。第二次回收第 18-30 个馏分。这些馏分

合并，然后在减压(5千帕)下浓缩。得到0.92克(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯，呈褐色油状。

如实施例 21 所述可以得到(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 23

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

0.21 克(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯和 0.33 毫升 5N 碳酸钠水溶液在 3 毫升甲醇中的混合物，在搅拌下于温度约 60℃ 加热 18 小时。冷却后，反应混合物在减压(5千帕)与温度约 40℃ 下进行混合；其残留物用 6 毫升水回收，然后用 6 毫升乙酸乙酯洗涤。水相在减压(5千帕)与温度约 80℃ 下浓缩至干。得到的残留物在 5 毫升二氯甲烷中研磨，然后通过添加 1 毫升 3.3N 盐酸异丙醚进行酸化。不溶物经过滤后，每次用 3 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗涤两次。滤液在减压(5千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.19 克(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐，呈浅灰褐色无定形固体状，接近 75℃ 熔化成膏状。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 添加几滴 $\text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, 在温度 373K, δ , 以 ppm 计): 1.35-2.15 和 2.50-3.70(mt: 16H); 3.94(s: 3H); 5.28(mt: 1H); 7.40-7.75(mt: 5H); 7.99(d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.72(d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 5 类似操作，但使用(3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

和硼氢化钠为原料, 得到 0.17 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈黄色粘稠油状。

红外光谱 (CCl_4): $3550\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$ 醇的 $\nu\text{ OH}$ 2949 cm^{-1} ν 脂族 CH; 1736 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$; 1228 cm^{-1} 醚的 $\nu\text{ C-O}$; 1031 cm^{-1} 醇的 $\nu\text{ C-O}$; 854 cm^{-1} 喹啉的 $\gamma\text{ CH}$ 。

与实施例 4 类似操作, 使用 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 2-(2-氯-乙硫基)-噻唑为原料, 可以制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯。

可以按照下述方式制备 2-(2-氯-乙硫基)-噻唑:

在 1.47 克 2-巯基噻唑和 1.95 克碳酸钾在 12.5 毫升二甲基甲酰胺里的溶液中, 在搅拌下于温度约 20°C 倒入 1.2 毫升 1-溴-2-氯乙烷。该混合物然后于温度约 20°C 搅拌 2 小时。不溶物经过滤后, 每次用 5 毫升二甲基甲酰胺洗涤两次。将滤液倒入 50 克碎冰和 50 毫升蒸馏水的混合物中, 然后添加 50 毫升乙醚, 该混合物经搅拌后倾析。倾析水相, 然后每次用 25 毫升乙醚提取两次。合并的含醚相每次用 25 毫升水洗涤两次, 然后用硫酸镁干燥。在用滤纸过滤后, 该有机溶液在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行混合。得到 2.11 克 2-(2-氯-乙硫基)-噻唑, 呈黄色流动油状。

实施例 24

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

0.45 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯、3.5 毫升甲醇和 0.54 毫升 5N 碳酸钠水溶液的混合物, 在搅拌下于温度约 60°C 加热 20 小时。在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下蒸去溶剂后, 得到的残留物溶于 3 毫升 6N 盐酸水溶液中。在同样的条件下混合该溶液, 然后得到的残留物在二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 90/10) 中研磨。不溶物经过滤后,

每次用 1 毫升这种混合物洗涤两次。滤液用硫酸镁干燥，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。在空气中干燥后，得到 0.16 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐，呈浅灰褐色固体状，接近 148℃ 熔化变软。

¹H NMR 谱 (300MHz, (CD₃)₂SO d₆, 添加几滴 CD₃COOD d₄, δ, 以 ppm 计): 1.35-2.30 和 2.80-3.75 (mts: 16H); 3.98 和 4.00 (2s: 3H); 5.40-5.63 (mt: 1H); 7.05-7.15 (mt: 1H); 7.25-7.40 (mt: 1H); 7.50-7.80 (mt: 3H); 8.00 (mt: 1H); 8.24 (宽 d, J=9Hz: 1H); 9.05 (d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

与实施例 5 类似操作，但使用 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯和硼氢化钠为原料，得到 0.95 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈橙色油状。

红外光谱 (CH₂Cl₂): 3600-3150 cm⁻¹ 醇的 ν OH; 2951cm⁻¹ 脂族的 ν CH; 1732 cm⁻¹ ν C=O; 1228 cm⁻¹ 醚的 ν C-O; 1031cm⁻¹ 醇的 ν C-O; 847cm⁻¹ 喹啉的 γ CH。

与实施例 4 类似，使用 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 2-(2-氯-乙硫基)噻吩为原料，可以制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯。

可以按照下述方式制备 2-(2-氯-乙硫基)噻吩:

在 8.25 毫升 20% 碳酸钠水溶液和 14.6 毫升 1-溴-2-氯-乙烷的溶液中，在搅拌下于温度 20℃ 倒入 4.72 毫升噻吩-2-硫醇。然后该混合物于温度约 20℃ 搅拌 6 小时。然后添加 40 毫升乙醚，有机相用水洗涤，然后用硫酸镁干燥。在用滤纸过滤后，有机溶液在减压 (5 千帕)

与温度约 40℃ 下进行混合。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 4.5 厘米; 硅胶重量 250 克)在减压(50 千帕氮气)下进行色谱纯化, 同时用环己烷-乙酸乙酯混合物(以体积计 95/5)洗脱。得到 7.27 克 2-(2-氯-乙硫基)噻吩, 呈黄色流动油状。

实施例 25

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

往 1.3 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 15 毫升二氧杂环己烷中的溶液, 添加 2.1 毫升 5N 碳酸钠水溶液, 然后在温度约 60℃ 加热 16 小时。在冷却后, 得到的溶液在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到的残留物用 Amicon 硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 高度 24 厘米)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用氯仿、甲醇和氨水混合物(以体积计 24/12/1)洗脱, 并回收多个 30 毫升馏分。第 41-58 个馏分合并, 然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 1.0 克蛋糖霜状产物, 该产物在 8 毫升丙酮中制成溶液。把这种溶液加到 5 毫升 1N 盐酸醚溶液中。在搅拌 5 分钟后, 得到的固体经过滤后, 在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下干燥至恒重。得到 820 毫克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈吸湿性白色固体状。

¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, 添加几滴 CD₃COOD d₄, δ, 以 ppm 计): 1.35-2.30 和 2.90-3.65 (mts: 12H); 3.99 (s: 3H); 4.20-4.50 (mt: 2H); 5.40-5.60 (mt: 1H); 7.25-7.70 (mt: 5H); 7.70-7.80 (mt: 1H); 7.99 (mt: 1H); 8.20 (d, J=9Hz: 1H); 9.01 (宽 d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

往 2 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 30 毫升甲醇中

的溶液，在搅拌下，于温度约 20℃ 与惰性气氛下，分两份加入 0.193 克硼氢化钠。然后，该混合物在温度约 20℃ 搅拌 3 小时。然后，加入 10 毫升蒸馏水，同时保持同样的温度。该混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物溶于 25 毫升蒸馏水中。该混合物使用总量 150 毫升的二氯甲烷提取。有机相合并后，用 30 毫升水分三次洗涤，然后用硫酸镁干燥。在用滤纸过滤后，在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下蒸去溶剂，得到 1.8 克蛋糖霜状产物，该产物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米；直径 3 厘米；高度 30 厘米) 在大气压下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯洗脱，并回收 50 毫升馏分。第 17-28 个馏分合并，然后在减压 (2 千帕) 与温度约 40℃ 下进行混合。于是得到 1.4 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(3-氟苯基) 丙-2-炔基] 哌啶-3-甲酸甲酯，呈浅黄色蛋糖霜状。

可以按照下述方式制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(3-氟苯基) 丙-2-炔基] 哌啶-3-甲酸甲酯：

往 1.97 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-(丙-2-炔基) 哌啶-3-甲酸甲酯在 40 毫升乙腈中的溶液，在搅拌下，在惰性气氛与温度约 20℃ 下加入 0.404 克四(三苯基膦) 钯、0.118 克三苯基膦和 0.191 碘化亚铜。然后添加 0.90 毫升 3-氟碘苯，再加入 1.40 毫升三乙胺。该混合物在温度约 20℃ 搅拌 15 小时，然后用硅藻土过滤。滤饼每次用 10 毫升乙腈洗涤三次。合并的滤液在减压 (2 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 4.3 克油，该油用硅胶柱 (粒度 20-45 微米；直径 3 厘米；高度 60 厘米) 在大气压下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯洗脱，并回收多个 50 毫升馏分。第 21-42 个馏分合并，在减压 (2 千帕) 与温度约 35℃ 下进行混合。得到 2 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-[3-(3-氟苯基) 丙-2-炔基] 哌啶-3-甲酸甲酯，呈黄色油状。

可以按照下述方式得到 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-1-(丙-2-炔基) 哌啶-3-甲酸甲酯：

往 15 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基]-哌啶

得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 高度 30 厘米)在氩气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用氯仿、甲醇和氨水混合物(以体积计 24/12/1)洗脱, 并回收多个 15 毫升馏分。第 19-53 个馏分合并, 然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.8 克蔗糖霜状产物, 该产物在 7 毫升二氯甲烷中制成溶液。将这种溶液添加到 9 毫升 1N 盐酸醚溶液。在温度约 20℃ 下搅拌 5 分钟后, 过滤得到的固体, 用总量 50 毫升乙醚洗涤, 然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下干燥至恒重。得到 0.92 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈带有杂色的白色晶体状。

^1H NMR 谱(400MHz, CD_3OD d4, δ , 以 ppm 计): 1.50-2.30(mt: 7H); 3.06 和 3.11(2mts: 1H); 3.15-3.95(mt: 4H); 4.03 和 4.04(2s: 3H); 4.15-4.45(mt: 2H); 5.55 和 5.66(2mts: 1H); 7.04(mt: 1H); 7.37(mt: 1H); 7.51(d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.62 和 7.69(2 宽 s: 1H); 7.77(dd, $J=9$ 和 2Hz : 1H); 8.10-8.20(mt: 2H); 8.92 和 8.94(mt: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

往 1.6 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 15 毫升甲醇中的溶液, 在搅拌下, 在温度约 20℃ 与惰性气氛下, 一次性加入 0.15 克硼氢化钠。然后, 该混合物在温度约 25℃ 下搅拌 2.5 小时。然后, 在约 10 分钟内滴加 15 毫升蒸馏水, 同时保持在温度约 15℃。该混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用 20 毫升蒸馏水回收。该混合物用总量 100 毫升二氯甲烷提取。有机相合并, 用硫酸钠干燥, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到的固体用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 高度 35 厘米)在氩气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯和环己烷混合物(以体积计 8/2)洗脱, 并回收多个 15 毫升馏分。第 38-59 个馏分合并, 然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。于是得到 1.3 克

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-甲酸甲酯, 呈蛋糖霜状。

可以按照下述方式得到(3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯:

往 1.97 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯在 40 毫升乙腈中的溶液, 在搅拌下, 在温度约 20℃ 与惰性气氛下, 加入 0.404 克四(三苯基膦)钯、0.118 克三苯基膦和 0.191 克碘化亚铜。然后添加 0.84 毫升 2-碘噻吩, 然后加入 1.40 毫升三乙胺。该混合物在温度约 20℃ 下搅拌 48 小时, 然后用硅藻土过滤。滤饼用乙腈洗涤。合并的滤液在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 4.2 克油, 该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 高度 30 厘米)在氩气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯和环己烷混合物(以体积计 8/2)洗脱, 并回收多个 15 毫升馏分。第 16-32 个馏分合并, 在减压(2 千帕)与温度约 35℃ 下进行混合。得到 1.6 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯。呈橙色油状。

如实施例 25 所述可以得到(3R, 4R)-4-[3-氧代-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 27

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸一盐酸盐

往 1.6 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 16 毫升二氧杂环己烷中的溶液, 加入 2.5 毫升 5N 碳酸钠水溶液, 然后在温度约 60℃ 加热 50 小时。在冷却后, 得到的溶液在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到的残留物用 50 毫升丙酮回收, 然后在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3.5 厘米; 高度 34 厘米)在氩气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用氯仿、甲醇和氨水混合物(以体积计 24/12/1)洗脱, 并回收多

个 15 毫升馏分。第 16-28 个馏分合并，在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。将所述固体溶于丙酮，随后在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 进行浓缩。得到 0.72 克蛋糖霜状产物，该产物在 8 毫升二氯甲烷中制成溶液。往这种溶液添加 8 毫升 1N 盐酸醚溶液。在温度约 20℃ 下搅拌 15 分钟后，过滤得到的固体，在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下干燥至恒重。得到 0.74 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸一盐酸盐，呈带有杂色的白色晶体状，在 166℃ 熔化。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度 383K, δ, 以 ppm 计):
1.68(mt: 2H); 1.87(mt: 1H); 1.89(mt: 1H); 2.05-2.25(mt: 3H);
3.05-3.45(mt: 5H); 3.98(s: 3H); 4.25(限制 AB: 2H); 6.31(mt, J_{HF}=16Hz: 1H); 7.12(dd, J=5 和 3.5Hz: 1H); 7.35-7.45(mt: 2H);
7.45-7.55(mt: 2H); 7.64(d, J=5Hz: 1H); 8.05(d, J=9Hz: 1H);
8.80(d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

往 3.4 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 50 毫升二氯甲烷中的溶液，在惰性气氛下，在约 15 分钟内滴加 1.14 毫升二乙基氨基三氟化硫在 10 毫升二氯甲烷中的溶液。在温度约 20℃ 下搅拌 9 小时后，反应混合物冷却到温度约 10℃，再在约 15 分钟内加入 60 毫升饱和碳酸氢钠溶液。有机相倾析后，用总量 300 毫升蒸馏水洗涤。有机相用硫酸钠干燥，过滤与在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 高度 31 厘米)在氦气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯和环己烷混合物(以体积计 1/1)洗脱，并回收多个 15 毫升馏分。第 34-65 个馏分合并，然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。其固体用丙酮回收，然后在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到 1.8 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩

-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈黄色油状。

如实施例 26 所描述的, 可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度 373K, δ, 以 ppm 计):
1.55-1.95(mt: 3H); 2.00-2.30(mts: 4H); 3.15-3.50(mt: 5H);
3.99(s: 3H); 4.31(限制 AB: 2H); 6.38(mt, J_{HF}=47Hz: 1H);
7.25-7.55(mt: 5H); 7.55(dd, J=9 和 2.5Hz: 1H); 7.60(d, J=5Hz:
1H); 8.12(d, J=9Hz: 1H); 8.84(d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

在惰性气氛下，往 4.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基

喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 75 毫升二氯甲烷中的被冷却到温度约 15℃ 的溶液, 在约 15 分钟内滴加 1.4 毫升二乙基氨基三氯化硫在 5 毫升二氯甲烷中的溶液。在温度约 25℃ 下搅拌 9 小时后, 加入 100 毫升饱和碳酸氢钠溶液, 在此期间控制温度不超出 25℃。有机相倾析后, 使用总量 100 毫升蒸馏水洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 高度 42 厘米)在大气压下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 70 毫升馏分。第 19-35 个馏分合并, 然后在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。其固体溶于丙酮, 然后在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到 3.1 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈黄色油状。

如实施例 25 所述可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3-氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 29

(3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶

在搅拌下, 往 0.5 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 10 毫升甲苯中的被冷却到 -20℃ 的混合物加入 4.2 毫升 20% 二异丁基氢化铝在甲苯中的溶液。在这个温度保持搅拌 3 小时, 然后加入 15 毫升饱和氯化铵溶液, 保持搅拌 15 分钟, 让该温度再升到接近 20℃。水相经倾析后, 用无水硫酸镁干燥, 过滤与在减压(2 千帕)浓缩至干。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 2 厘米; 高度 20 厘米)进行色谱纯化, 同时在氮气压(50 千帕)下先用二氯甲烷随后用二氯甲烷与甲醇的混合物(95/5 体积)洗脱, 并回收多个 30 毫升馏分。第 14-16 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到的残留物用 5 毫升二氯甲烷回收, 过滤。滤液在减压(2 千帕)下

浓缩至干。得到 0.17 克 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶, 呈胶状。

^1H NMR 谱 (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.25-1.90 (mt: 8H); 2.22 (mt: 2H); 2.65-2.90 (mt: 2H); 3.35-3.60 (mt: 4H); 3.91 和 3.93 (2s: 3H); 4.29 (mf: 1H); 5.28 (mt: 1H); 5.50 和 5.52 (2d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.07 (mt: 1H); 7.28 (dd, $J=4$ 和 1Hz : 1H); 7.35-7.45 (mt: 2H); 7.50-7.60 (mt: 2H); 7.95 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.71 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

如实施例 26 所述, 可以得到 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 30

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-羟甲基-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]-3-哌啶

与实施例 5 类似操作, 但使用 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和硼氢化钠为原料, 得到 0.33 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-羟甲基-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]-3-哌啶, 呈油状。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.10-2.20、2.55-2.90 和 3.30-3.60 (mts: 16H); 2.60 (t, $J=6.5\text{Hz}$: 2H); 3.93 和 3.94 (2s: 3H); 4.26 (mf: 1H); 5.27 (mt: 1H); 5.50-5.60 (mt: 1H); 7.35-7.45 (mt: 2H); 7.56 (mt: 1H); 7.63 (d, $J=3\text{Hz}$: 1H); 7.71 (d, $J=3\text{Hz}$: 1H); 7.95 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.72 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

采用与实施例 4 类似方法, 使用 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯和 2-溴-1-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙烷为原料, 制备得到 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(1, 3-噻唑-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯。

如实施例 5 所述, 制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-

基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 31

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙酸

在温度约 20℃ 将 0.25 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙酸甲酯和 0.42 毫升 5N 碳酸钠水溶液在 5 毫升二氧杂环己烷中的混合物搅拌 9 天。反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 20℃ 下进行浓缩。得到 0.48 克油, 该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 1.9 厘米; 28 克)在大气压下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-28% 氨水混合物(以体积计 12/3/0.5)洗脱, 并回收多个 10 毫升馏分。第 5-8 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.18 克纯化产物, 呈盐酸盐形式: 该产物溶于 5 毫升乙醚和 1 毫升丙酮的混合物中; 往该溶液加入 0.4 毫升 1N 盐酸醚。沉淀经过滤后, 在减压(13 帕)与温度约 40℃ 下干燥 1 小时。得到 0.14 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙酸, 呈乳白色非常易吸湿的固体。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO d₆, 加入几滴 CD₃COOD d₄, δ, 以 ppm 计): 1.30-2.50 和 2.75-3.85(mts: 20H); 2.63(t, J=7.5Hz: 2H); 3.93(s: 3H); 7.20-7.30(mt: 3H); 7.30(t, J=8Hz: 2H); 7.38(mt: 2H); 7.44(dd, J=9 和 2.5Hz: 1H); 7.96(d, J=9Hz: 1H); 8.66(d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙酸甲酯

在 0.3 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙腈在 10 毫升甲醇中的溶液里, 该溶液在温度约 20℃ 下搅拌, 鼓泡通入无水气态盐酸达 5 小时。然后混合物用 20 毫升水稀释, 然后倒入 15 毫升饱和碳酸氢钠溶液。在每次用 20 毫升二氯甲烷提取两次后, 合并的提取物用 25 毫升水洗涤, 然后, 用硫酸镁干燥, 过滤, 最后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.27 克

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙酸甲酯, 呈黄色油状。

可以按照下述方式得到 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙腈:

往 1.3 克 (3R, 4R)-3-氯甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶在 50 毫升二甲亚砜中的溶液, 在搅拌下添加 0.565 克氰化钠, 然后该混合物在温度约 60℃ 加热 20 小时。冷却后, 把反应混合物倒入 500 毫升水中, 然后每次用 200 毫升乙醚提取两次。合并的提取物用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 2 厘米; 32 克)在大气压下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 15 毫升馏分。第 12-19 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 0.34 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶-3-乙腈, 呈黄色油状。

可以按照下述方式得到 (3R, 4R)-3-氯甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶:

往 2.9 克 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶在 20 毫升氯仿中的溶液, 在搅拌下, 在温度约 20℃ 滴加 3.6 毫升亚硫酸氯。该混合物在温度约 60℃ 加热 2 小时, 冷却后, 将该混合物倒入 50 毫升水加 250 毫升冰中。在氯仿相倾析后, 该混合物用 100 毫升二氯甲烷提取。往水相加入 5 克碳酸氢钠, 然后每次用 200 毫升二氯甲烷提取两次。有机提取物用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行混合。得到 1.3 克 (3R, 4R)-3-氯甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶, 呈褐色油状。

可以按照下述方式得到 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶草酸盐:

在温度约 60℃ 与氮气气氛下, 将 0.25 克 (3R, 4R)-3-羟甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶、0.14 毫升 1-溴-3-苯基丙

烷、0.197 克碳酸钾在 10 毫升无水二甲基甲酰胺中的混合物搅拌 4 小时。往反应混合物添加 200 毫升乙酸乙酯，然后加入 200 毫升水。有机相倾析然后，每次用 100 毫升水洗涤 4 次和用 100 毫升饱和氯化钠溶液洗涤一次后，用硫酸镁干燥。在过滤，然后在减压(5 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩后，得到 0.31 克无色的油，该油用硅胶柱(粒度 40-63 微米；直径 2 厘米；高度 20 厘米)进行色谱纯化，同时在 50 千帕氮气压力下，用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗脱，并回收多个 10 毫升馏分。第 8-12 个馏分合并，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 0.243 克 6-甲氧基-4-[3-(3-羟基甲基-1-苯基丙基-4-哌啶基)丙基]-喹啉，呈无色油状。该产物以在乙酸乙酯中制备的草酸盐形式进行纯化。得到 0.243 克 (3R, 4R)-3-羟基甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(苯基丙基)]哌啶草酸盐，呈白色固体状，在 55℃ 熔化变软。

如专利申请 W099/37635 所述可以得到 (3R, 4R)-3-羟基甲基-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶。

实施例 32

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

在搅拌下，0.73 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯、7.6 毫升二氧杂环己烷和 1.22 毫升 5N 碳酸钠水溶液的溶液在温度约 60℃ 下加热 3 小时 30 分钟。在冷却到温度约 20℃ 后，反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米；直径 5 厘米；硅胶体积 120 毫升)在氮气压(55 千帕)下进行色谱纯化，同时首先用 1120 毫升二氯甲烷-甲醇-乙腈混合物(以体积计 92/8/7)洗脱。然后用 224 毫升同样混合物(但组成为以体积计 92/12/7)洗脱，然后，用 224 毫升同样混合物(但组成为以体积计 92/16/7)洗脱，再用 400 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 50/50)洗脱，最后用 400 毫升纯甲醇洗脱。回收 112 毫升馏分，然后回收多个 7 毫升馏

分。第 173-468 个馏分合并，然后在减压(2 千帕)与温度约 35℃下进行蒸发。得到蛋糖霜状产物，它在减压(30 帕)与温度约 30℃下蒸发 4-5 小时。得到 0.33 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸，呈蛋糖霜样固体状，浅灰褐色，在 113-115℃熔化。

¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1. 40-1. 95 和 2. 30-2. 95 (mts: 12H); 3. 53 和 3. 55 (2s: 全部 2H); 3. 90 和 3. 92 (2s: 全部 3H); 5. 24 (mt: 1H); 5. 35-5. 65 (展宽的 mf: 1H); 7. 14 (d, J=5Hz: 1H); 7. 30-7. 45 (mt: 2H); 7. 53 和 7. 55 (2d, J=5Hz: 全部 1H); 7. 60 (dd, J=5 和 3Hz: 1H); 7. 74 (mt: 1H); 7. 94 (d, J=9. 5Hz: 1H); 8. 70 (d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

如制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯一样操作，使用 1.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯在 20 毫升乙腈中的溶液、0.067 克三苯基膦、0.227 克四(三苯基膦)钯、0.115 克碘化亚铜和 10 毫升乙腈，然后使用 0.84 毫升三乙胺、0.95 克 3-碘噻吩和 5 毫升乙腈为原料。反应混合物经过滤后，滤饼用 30 毫升乙腈洗涤。滤液在减压(2 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到的残留物用 100 毫升二氯甲烷回收。得到的有机溶液每次用 50 毫升饱和氯化钠溶液洗涤 3 次，用硫酸钠干燥，过滤，再在与上述同样的条件下进行减压浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 4 厘米; 硅胶体积 220 毫升)在氩气压(55 千帕)下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯洗脱。回收一个 180 毫升馏分，然后回收多个 10 毫升馏分。第 73-300 个馏分合并，然后在减压(2 千帕)与温度约 45℃下进行浓缩。得到 0.96 克产物，该产物再在 27 毫升乙腈中，在温度约 20℃下与 0.76 克 3-碘噻吩、0.092 克碘化亚铜、

0.054 克三苯基膦、0.67 毫升三乙胺和 0.181 克四(三苯基膦)钯反应 16 小时。过滤反应混合物；滤饼用 30 毫升乙腈洗涤。滤液在减压(2 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物溶于 50 毫升二氯甲烷中；该溶液每次用 25 毫升饱和氯化钠溶液洗涤三次，倾析，然后用硫酸钠干燥，再过滤与在减压(2 千帕)和温度约 35℃ 下进行浓缩。得到 1.15 克残留物，它再用硅胶柱(粒度 40-63 微米；直径 4 厘米；硅胶体积 120 毫升)在氦气压(55 千帕)下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯洗脱。首先回收一个 110 毫升馏分，然后回收多个 8 毫升馏分。第 68-260 个馏分合并，在减压(2 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。得到 0.73 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-3-基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈黄色蛋糖霜状。

红外光谱(CCl_4): 3600-3200 cm^{-1} νOH ; 2950 cm^{-1} 脂族的 νCH ; 1739 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$; 1241 cm^{-1} 醚的 $\nu\text{C-O}$; 626 cm^{-1} 噻吩的 γCH 。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯

2.45 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯、2.1 克碳酸钾、0.95 克碘化钾、0.6 毫升炔丙基溴在 50 毫升乙腈中的悬浮液，在温度约 20℃，在惰性气氛下搅拌 40 小时。在过滤反应物后，滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 2.5 厘米；质量 50 克)下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯洗脱，并回收多个 60 毫升馏分。第 6-12 个馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 1.35 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯，呈胶状。

红外光谱(CCl_4): 3600-3200 cm^{-1} νOH ; 3311 cm^{-1} 乙酰基的 νCH ; 2950 cm^{-1} 脂族的 νCH ; 1740 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$; 1242 cm^{-1} 醚的 $\nu\text{C-O}$ 。

根据 N. A. PETASIS 及其同事, SYNLETT., 141, (1988), 可以制备 3-碘噻吩。

实施例 33

(3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 B

溶于 100 毫升二氯甲烷中的 1.36 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 用装有 700 克 DAISO 硅胶(粒度 5-15 微米)的长为 35 厘米和直径为 6 厘米的柱进行色谱分离。使用含有 0.05% 三乙胺的二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 92/8)洗脱。流量是每分钟 90 毫升, 在 280nm 处进行紫外检测。这种操作得到两种非对映异构体。相应与第一种非对映异构体的馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩至干, 然后得到的残留物在烘箱中在减压(13 帕)与温度约 40℃ 下干燥。得到 0.28 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 A。($\alpha_D^{20} = -73.8^\circ \pm 1.4$, 在 0.5% 二氯甲烷中), 呈黄色蛋糖霜状。相应与第二种非对映异构体的馏分如前面一样处理。得到 0.46 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 B。($\alpha_D^{20} = +71.2^\circ \pm 1.2$, 在 0.5% 二氯甲烷中), 呈黄色蛋糖霜状。

非对映异构体 A: ^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , 以 ppm 计): 1.35-1.75 和 1.94(mts: 7H); 2.22(mt: 1H); 2.36(宽 d, $J=10.5\text{Hz}$: 1H); 2.50-2.65(mt: 1H); 2.61(t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 2.76(mt: 1H); 2.85-3.05(mt: 1H); 2.98(mt: 2H); 3.95(s : 3H); 5.25(mt: 1H); 5.51(宽 d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.07(dd, $J=5$ 和 4Hz : 1H); 7.22(宽 d, $J=4\text{Hz}$: 1H); 7.36(mt: 1H); 7.35-7.45(mt: 2H); 7.64(宽 d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.95(d, $J=9.5\text{Hz}$: 1H); 8.72(d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

非对映异构体 B: ^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , 以 ppm 计): 1.20-1.95(mts: 7H); 2.22(mt: 1H); 2.39(宽 d, $J=10.5\text{Hz}$: 1H); 2.50-2.95(mt: 3H); 2.60(t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 2.97(mt: 2H); 3.92(s :

3H); 5.25(mt: 1H); 5.51(mf: 1H); 7.06(dd, J=5 和 3.5Hz: 1H); 7.20(dd, J=3.5 和 1.5Hz: 1H); 7.40(mt: 2H); 7.53(d, J=5Hz: 1H); 7.63(dd, J=5 和 1.5Hz: 1H); 7.93(d, J=10Hz: 1H); 8.70(d, J=5Hz: 1H)。

实施例 34

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

往 0.26 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 5 毫升甲醇中的溶液, 在搅拌与惰性气氛下, 加入 1 毫升 5N 碳酸钠水溶液。将该溶液加热到温度约 60℃, 然后再冷却到室温, 反应物在减压(2.8 千帕)与温度约 60℃下进行蒸发。得到的残留物用 5 毫升蒸馏水回收, 然后加入 5 毫升浓盐酸(d=1.18)。该混合物在减压(2.8 千帕)与温度约 60℃下进行蒸发。得到的残留物用 4 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)回收。得到的白色沉淀经过滤后, 每次用 2 毫升同样混合物洗涤两次。滤液在减压(2.8 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩。得到的产物在减压(16 帕)与温度约 60℃下进行干燥。得到 0.29 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈浅灰褐色固体状, 在接近 169℃熔化变软。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO, d₆, 在温度 383K, δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1.34 和 1.36(2s: 全部 9H); 1.40-2.35 和 2.90-3.70(mts: 12H); 3.00(宽 t, J=8Hz: 2H); 3.26(t, J=8Hz: 2H); 4.01(s: 3H); 5.40(mt: 1H); 7.55-7.70(mt: 2H); 7.82(mt: 1H); 8.22(d, J=9Hz: 1H); 8.88(d, J=5Hz: 1H); 10.90-11.45(展宽的 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

在 0.33 克碳酸钾和 0.4 克碘化钾存在下, 0.717 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲

酸甲酯在 15 毫升乙腈和 15 毫升甲醇中的溶液与 0.43 克 2-氯乙基叔丁基硫, 在搅拌与惰性气氛下, 在接近回流温度加热 16 小时。在反应混合物冷却到温度约 20℃ 后, 过滤不溶物。滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 3.5 厘米; 高度 35 厘米)在氮气压(100 千帕)下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 97/3)洗脱, 并回收多个 35 毫升馏分。第 54-70 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.265 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(叔丁硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈褐色漆状。

红外光谱(CCl_4): 3550-3100 cm^{-1} ν 醇的 OH; 2959 cm^{-1} 脂族的 ν CH; 1736 cm^{-1} ν C=O; 1242; 1228 cm^{-1} 醚的 ν C-O; 1034 cm^{-1} 醇的 ν C-O; 853 cm^{-1} 喹啉的 γ CH。

采用专利 EP 136878 中描述的方法可以制备 2-氯乙基叔丁基硫。

实施例 35

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

往 0.48 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 10 毫升甲醇中的溶液, 在搅拌与惰性气氛下, 加入 2 毫升 5N 碳酸钠水溶液。混合物在温度约 60℃ 加热 16 小时后, 反应物在减压(2.9 千帕)与温度约 60℃ 下进行蒸发。得到的残留物用 4.3 毫升蒸馏水加 4.3 毫升 28% 盐酸的溶液回收。残余的不溶物经过滤后, 滤液在与上述同样的条件下进行蒸发。得到的残留物在二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中搅拌。生成的沉淀经过滤后, 每次用 2.5 毫升同样混合物洗涤 3 次。滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.48 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈绿色蛋糖霜状, 在温度约 156℃ 熔化变软。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, d_6 , 在温度 373K, δ , 以 ppm 计)。

观察到两种非对映异构体的混合物:

1. 45-2.30 和 2.90-3.60 (mts: 20H); 2.98 (宽 t, $J=7.5\text{Hz}$: 2H); 3.22 (mt: 1H); 3.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$: 2H); 4.00 (s: 3H); 5.37 (mt: 1H); 7.50-7.65 (mt: 2H); 7.77 (mt: 1H); 8.17 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.85 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

在 0.332 克碳酸钾和 0.4 克碘化钾存在下, 0.717 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 15 毫升乙腈和 15 毫升甲醇中的溶液, 与 0.439 克 90% 2-氯乙基戊基硫, 在搅拌与惰性气氛下, 在接近回流温度加热 3 小时 30 分钟。反应混合物冷却到温度约 20°C 后, 过滤不溶物, 然后用乙腈洗涤。滤液在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 40-63 微米; 直径 3.5 厘米; 高度 45 厘米) 在氮气压 (100 千帕) 下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 95/5) 洗脱, 并回收多个 35 毫升馏分。第 25-45 个馏分合并, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行蒸发。得到 0.48 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈深绿色漆状。

红外光谱 (CCl_4): $3550-3100\text{ cm}^{-1}$ 醇的 νOH ; 2951 cm^{-1} 脂族的 νCH ; 1736 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$; 1242 ; 1228 cm^{-1} 醚的 $\nu\text{C-O}$; 1034 cm^{-1} 醇的 $\nu\text{C-O}$; 853 cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

采用专利申请 FR2395260 中描述的方法可以制备 2-氯乙基环戊基硫。

实施例 36

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐

0.48 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 10 毫升二氧杂环己烷加 0.78 毫升 5N

碳酸钠水溶液中的混合物，在温度约 60℃ 搅拌 20 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，反应物在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发，然后用 10 毫升水稀释。通过加入足够量柠檬酸水溶液，将其 pH 调节到 4。该混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发，然后得到的残留物用 70 毫升水和 20 毫升乙醇溶解。该混合物调节到 pH 9，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 50℃ 下进行蒸发。在得到的残留物用 50 毫升氯仿-甲醇-28% 氨水混合物 (以体积计，12/3/0.5) 回收后，过滤掉无机盐。滤液在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 1.2 克产物，该产物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米；直径 2 厘米；高度 25 厘米) 在大气压下进行色谱纯化，同时用氯仿-甲醇-28% 氨水混合物 (以体积计，12/3/0.5) 洗脱，首先回收一个 100 毫升馏分，然后回收多个约 15 毫升馏分。第 8-18 个馏分合并，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 0.31 克淡黄色蛋糖霜状产物，在温度约 20℃，它与 13 毫升 0.1N 盐酸水溶液一起搅拌 2 小时。在添加 5 毫升二氧杂环己烷和于温度约 20℃ 下再补充搅拌 2 小时后，在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下蒸去二氧杂环己烷。得到的溶液进行冷冻，再进行冻干。得到 0.35 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基) 乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基) 丙基] 哌啶-3-乙酸二盐酸盐，呈白色冻干物状。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO, d₆, 在温度 383K, δ, 以 ppm 计):
1.45-1.95(mt: 8H); 2.33(dd, J=16 和 5.5Hz: 1H); 2.45-2.60(mt:
1H) ; 2.90-3.55(mt: 10H) ; 4.00(s: 3H); 7.06(宽 t, J=8Hz: 1H);
7.28(d , J=8Hz: 2H); 7.41(mt: 1H) ; 7.46(d , J=5Hz: 1H);7.48
(d, J=2.5Hz: 1H); 7.51(dd, J=9.5 和 2.5Hz: 1H); 8.07(d , J=9.5Hz:
1H); 8.72(d , J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯

0.76 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯和 0.42 克 1-氯-2-(3-氟苯硫基)乙烷在 15 毫升乙腈加 1.4 克碳酸钾和 0.15 克碘化钾中的混合物, 在搅拌与惰性气氛下, 于温度约

70℃加热 20 小时。在添加 0.15 克碘化钾和补充加热 5 小时后，反应混合物冷却到温度约 20℃，再用 15 毫升水稀释，然后每次用 20 毫升乙酸乙酯提取两次。合并的提取物用 30 毫升 N 盐酸水溶液洗涤。分离酸溶液，然后用足够量的饱和碳酸氢钠水溶液使其变成碱性 (pH8-9)。该混合物每次用 30 毫升乙酸乙酯提取两次。合并的提取物用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到 0.71 克油，该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 2.5 厘米；硅胶体积 120 毫升)在大气压下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 99/1)洗脱。首先回收一个 500 毫升馏分，然后回收多个约 15 毫升馏分。第 10-20 个馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到 0.48 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯，呈黄色油状。

红外光谱(CH₂Cl₂): 2934, 2861 cm⁻¹ 脂族的 CH; 2807, 2767 cm⁻¹ N(CH₂)₃ 的 νCH₂; 1730 cm⁻¹ 酯的 ν C=O; 1242, 1227 cm⁻¹ 醚的 ν C-O; 848 cm⁻¹ 喹啉的 γ CH。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯

2.8 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙酸在 100 毫升无水甲醇加 1 毫升 95%硫酸中的混合物，在搅拌下在接近沸腾的温度下加热 2 小时。在冷却到温度约 20℃后，反应物在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发，然后往得到的残留物中添加 20 毫升饱和碳酸氢钠水溶液。该混合物每次用 20 毫升二氯甲烷提取 4 次。合并的提取物用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到 2.25 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯，呈褐色油状。

红外光谱(CH₂Cl₂): 2954, 2865 cm⁻¹ 脂族的 ν CH; 2788 cm⁻¹ N(CH₂)₂ 的 νCH₂; 1736 cm⁻¹ 酯的 ν C=O; 1242, 1227 cm⁻¹ 醚的 ν C-O; 848 cm⁻¹ 喹啉的 γ CH。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙酸

往 2 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙醛在 100 毫升丙酮中的溶液, 在搅拌与惰性气氛下, 于温度约 20℃ 添加 1.48 克预先溶于 45 毫升蒸馏水中的高锰酸钾, 然后加入 220 毫升丙酮。得到的混合物在温度约 20℃ 下搅拌 2 小时, 然后在冷却到温度 0-5℃ 后, 加入 5 克亚硫酸钠在 150 毫升水中的溶液。用硅藻土过滤二氧化锰粗沉淀, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下蒸去丙酮。往反应混合物添加足够量的柠檬酸, 以便达到 pH4-5。该混合物每次用 100 毫升乙酸乙酯提取两次。合并的提取物用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 2.8 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙酸, 呈白色蛋糖霜状。

红外光谱 (KBr): 2977, 2932, 2868 cm^{-1} ν 脂族的 CH; 3000-2200 cm^{-1} 酸的 νOH ; 1734 cm^{-1} 酸的 $\nu\text{C=O}$; 1689 cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C=O}$; 1391, 1365 cm^{-1} $\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$; 1246 cm^{-1} 醚的 $\nu\text{C-O}$; 1170 cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C-O}$; 848 cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙醛

往 3.5 毫升草酰氯在 80 毫升二氯甲烷中冷却到温度约 -60℃ 的溶液, 在搅拌与氯气氛下, 相继地加入 5.6 毫升二甲亚砷溶于 80 毫升二氯甲烷中的溶液、13.5 克 (3R, 4R)-3-(2-羟乙基)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶溶于 80 毫升二氯甲烷中的溶液以及 26.5 毫升三乙胺溶于 80 毫升二氯甲烷中的溶液。得到的溶液在接近温度 -60℃ 保持 1 小时, 然后在温度约 20℃ 保持 3 小时 30 分钟。在用 150 毫升二氯甲烷稀释后, 反应混合物每次用 300 毫升水洗涤两次。倾析的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 12.7 克褐色油, 该油用 400 毫升乙醚溶解。得到的溶液每次用 300 毫升水洗涤两次, 然后每次用 300 毫升 5% 柠檬酸水溶液洗涤 1 次, 最后每次用 300 毫升水洗涤两次。有机溶液用硫酸镁干燥, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下浓缩。得到 7.73 克

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙醛, 呈黄色粘胶状。

红外光谱(CCl_4): $2978, 2932, 2864\text{cm}^{-1}$ ν 脂族的 CH; 2717cm^{-1} 醛的 νCH ; 1729cm^{-1} 醛的 $\nu\text{C}=\text{O}$; 1694cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C}=\text{O}$; $1391, 1366\text{cm}^{-1}$ $\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$; 1242cm^{-1} 醚的 $\nu\text{C}-\text{O}$; 1158cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C}-\text{O}$; 844cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

(3R, 4R)-3-(2-羟乙基)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶

2 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)-3-乙烯基哌啶和 0.72 毫升三乙胺硼烷在 10 毫升甲苯中的溶液, 在惰性气氛下于温度约 110°C 搅拌 10 小时。反应物在减压(5 千帕)与温度约 60°C 下浓缩至干。得到 2.1 克橙色蛋糖霜状产物, 该产物溶于 9 毫升丙酮中, 往其中加入 1.9 毫升 5% 盐酸水溶液。在混合物于温度约 20°C 搅拌 20 分钟后, 反应物在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下进行浓缩。得到的残留物用 7.5 毫升四氢呋喃、6.2 毫升 30% 碳酸钠水溶液和 7.5 毫升 30% 过氧化氢水溶液回收。该混合物在接近回流温度下加热 3 小时。在冷却后, 反应混合物与 30 毫升氯仿一起在温度约 20°C 下进行搅拌。倾析水相; 有机相每次用 30 毫升水洗涤 3 次, 然后用 20 毫升饱和氯化钠溶液洗涤一次。在用硫酸镁干燥后, 有机溶液在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下进行浓缩。得到 1.7 克黄褐色油, 该油用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 3.5 厘米; 质量 60 克)在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱, 并回收多个 20 毫升馏分。第 4-5 个馏分合并, 在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下进行蒸发。得到 0.95 克 (3R, 4R)-3-(2-羟乙基)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶, 呈黄-橙色蛋糖霜状。

红外光谱(KBr): $3550-3100\text{cm}^{-1}$ 醇的 νOH ; $2972, 2931, 2865\text{cm}^{-1}$ 脂族的 νCH ; 1690cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C}=\text{O}$; $1391, 1365\text{cm}^{-1}$ $\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$; $1244, 1228\text{cm}^{-1}$ 醚的 $\nu\text{C}-\text{O}$; 1158cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C}-\text{O}$; 1031cm^{-1} 醇的 $\nu\text{C}-\text{O}$; 845cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)-3-乙烯基哌啶

往 5 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶盐酸盐在 50 毫升二氯甲烷中的悬浮液, 在搅拌下于温度约 20℃ 加入 4 毫升三乙胺, 然后加入 3.15 克二碳酸二-叔丁酯。在 45 分钟后, 得到的溶液每次用 30 毫升水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 6 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)-3-乙烯基哌啶, 呈褐色油状。

红外光谱(CH_2Cl_2): 2972, 2933, 2860 cm^{-1} 脂族的 νCH ; 1680 cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C=O}$; 1391, 1365 cm^{-1} $\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$; 1244, 1228 cm^{-1} 醚的 $\nu\text{C-O}$; 1165 cm^{-1} 氨基甲酸酯的 $\nu\text{C-O}$; 845 cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

采用专利申请 FR2 354 771 中描述的方法, 可以得到 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶盐酸盐。

实施例 37

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐

在 0.5 毫升 5N 碳酸钠水溶液存在下, 0.3 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 8 毫升二氧杂环己烷中的混合物, 在搅拌下于温度约 60℃ 加热 20 小时。在冷却到温度约 20℃ 后, 反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到黄色蛋糖霜状产物, 该产物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 1.6 厘米; 硅胶体积 40 毫升)在大气压下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-28%氨水混合物(以体积计 12/3/0.5)洗脱, 首先回收一个 125 毫升馏分, 然后回收多个约 10 毫升馏分。第 3-7 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.27 克漆状产物, 该产物用 5 毫升二氧杂环己烷、11 毫升 0.1N 盐酸水溶液和 14 毫升蒸馏水回收。在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下蒸去二氧杂环己烷, 然后残留溶液进行冻干。得到 0.29 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐, 呈白色冻干产

物。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, d_6 , 在温度 383K, δ , 以 ppm 计): 1.25-2.05(mt: 18H); 2.33(dd, $J=16$ 和 5.5Hz: 1H); 2.50-2.60(mt: 1H); 2.83(mt: 1H); 2.95-3.30(mt: 10H); 4.00(s: 3H); 7.45(d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.48(d, $J=2\text{Hz}$: 1H); 7.51(dd, $J=9.5$ 和 2Hz: 1H); 8.08(d, $J=9.5\text{Hz}$: 1H); 8.72(d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯

1.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯、0.65 克 2-氯乙基环己基硫在 25 毫升乙腈加 2.3 克碳酸钾和 0.55 克碘化钾中的混合物, 在搅拌与惰性气氛下, 于温度约 80°C 加热 4 小时。在冷却到温度约 20°C 后, 往反应混合物中添加 30 毫升水, 然后用 200 毫升乙酸乙酯提取两次。合并的有机提取物用每次 40 毫升 N 盐酸水溶液洗涤 2 次。在倾析后, 合并的酸提取物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 然后用每次 100 毫升乙酸乙酯提取两次。合并有机提取物, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下进行蒸发。得到 0.80 克褐色油, 该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 2.5 厘米; 硅胶体积 120 毫升)在大气压下进行色谱纯化, 同时首先用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 99/1)洗脱, 并首先回收一个 250 毫升馏分, 然后用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/1)洗脱, 并回收一个 200 毫升馏分。再用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 99/1)洗脱, 并回收多个约 10 毫升馏分。第 10-33 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下进行浓缩。得到 0.30 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 呈无色油状。

红外光谱(CCl_4): $2932, 2855\text{cm}^{-1}$ 脂族的 νCH ; $2800, 2763\text{cm}^{-1}$ $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ 的 νCH_2 ; 1737cm^{-1} 酯的 $\nu\text{C=O}$; $1241; 1227\text{cm}^{-1}$ 醚的 $\nu\text{C-O}$; 844cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

如实施例 36 所述可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 38

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

0.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 3 毫升 6N 盐酸水溶液中的溶液, 在搅拌下于温度约 100℃ 加热 7 小时, 然后在减压(5 千帕)与温度约 50℃ 下进行蒸发。得到的残留物在 10 毫升异丙醚中进行搅拌。从中生成的晶体经过滤后, 用每次 5 毫升异丙醚洗涤两次, 再在减压(13 帕)与温度约 60℃ 下进行干燥。得到 0.22 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐, 呈浅灰褐色固体状, 在温度约 140℃ 熔化变软。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO, d₆, 加几滴 CD₃COOD d₄, 在温度 373K, δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1.55-2.30 和 3.10-3.50(mts: 15H); 3.10(宽 s: 1H); 3.98(s: 3H); 6.31(mt, J_{HF}=48Hz: 1H); 7.10(mt: 1H); 7.29(宽 d, J=4Hz: 1H); 7.35-7.45(mt: 1H); 7.45-7.60(mt: 2H); 7.64(宽 d, J=5.5Hz: 1H); 8.06(d, J=9Hz: 1H); 8.82(d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 氯 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

往 0.5 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)- 羟基 -3-(6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基) 乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 8 毫升二氯甲烷中的被冷却到温度约 10℃ 的溶液在惰性气氛下边搅拌边加入 0.16 毫升溶于 2 毫升二氯甲烷中的二乙基氨基三氯化硫。在该温度下搅拌 10 分钟后, 将温度再升到温度约 20℃, 并继续搅拌 18 小时。在加入 8 毫升饱和碳酸氢钠水溶液与搅拌 15 分钟后, 倾析有机相。水相用 5 毫升二氯甲烷提取一次, 然后有机提取物合并后, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.5 克红色油, 该油用硅胶柱(粒度 40-63 微米; 直径 3.5 厘米; 硅胶高度 35 厘米)在氮气

压(100 千帕)下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 97.5/2.5)洗脱, 并回收多个 30 毫升馏分。第 25-29 个馏分合并, 并在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到 0.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈橙色油状。

红外光谱(CCl_4): 2950cm^{-1} ν 脂族的 CH; $2804, 2767\text{cm}^{-1}$ $\nu\text{N}(\text{CH}_2)_3$ 的 CH_2 ; 1737cm^{-1} 酯的 $\nu\text{C}=\text{O}$; $1243, 1229\text{cm}^{-1}$ 醚的 $\nu\text{C}-\text{O}$; 852cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

实施例 39

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐

往 0.43 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯在 10 毫升二氧杂环己烷中的溶液, 在搅拌与惰性气氛下加入 0.8 毫升 5N 碳酸钠水溶液。该混合物在温度约 60℃加热 20 小时, 然后在冷却到温度约 20℃后, 反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 45℃下进行蒸发。得到 0.8 克产物, 该产物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 硅胶高度 30 厘米)在大气压下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-28%氨水混合物(以体积计 12/3/0.5)洗脱, 并回收多个 25 毫升馏分。第 14-29 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到 0.350 克白色固体, 采用下述方式可将其制成盐酸盐: 得到的固体溶于 5 毫升二氯甲烷中, 然后在搅拌与惰性气氛下, 把得到的溶液加到 10 毫升 1N 盐酸醚中。该混合物用 100 毫升无水醚稀释。得到白色悬浮液, 该悬浮液在温度约 20℃下搅拌 3 小时。晶体经过滤后, 每次用 10 毫升乙醚洗涤 5 次, 再在分压(10 帕)与温度约 20℃下进行干燥。得到 0.430 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐, 呈白色固体状, 在约 180℃熔化成膏状, 并且分解。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}, d_6, \delta$, 以 ppm 计): 1.35-3.80(mts:

16H); 4.00(s: 3H); 4.38 和 4.43(mfs: 全部 2H); 7.16(mt: 1H); 7.46(d, J=3.5Hz: 1H); 7.53(mt: 1H); 7.64(mt: 2H); 7.74(d, J=5Hz: 1H); 8.12(d, J=9.5Hz: 1H); 8.86(mf: 1H); 9.95 和 10.45(展宽的 2mfs: 全部 1H); 12.20-12.55(展宽的 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 0.44 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯在 15 毫升无水乙腈中的溶液, 在搅拌与温度约 20℃ 下, 边搅拌边加入 0.027 克三苯基膦、0.091 克四(三苯基膦)钨, 然后加入 0.044 克碘化亚铜。在得到的溶液搅拌 15 分钟后, 加入 0.2 毫升 2-碘噻吩和 0.32 毫升三乙胺。在温度约 20℃ 下搅拌 12 小时后, 反应混合物用硅藻土过滤, 然后滤饼每次用 10 毫升乙腈洗涤 5 次。合并的有机提取物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 1.1 克油, 该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 硅胶高度 28 厘米)在大气压下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 30 毫升馏分。第 14-27 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.430 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯, 呈黄色粘稠油状。

红外光谱(CH₂Cl₂): 2936, 2862cm⁻¹ 脂族的 νCH; 2806, 2763 cm⁻¹ N(CH₂)₃ 的 νCH₂; 1731cm⁻¹ 酯的 νC=O; 1242, 1227 cm⁻¹ 醚的 νC-O; 848 cm⁻¹ 喹啉的 γCH。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯

往 0.8 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯在 15 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液, 在搅拌与惰性气氛下, 于温度约 20℃ 加入 1.28 毫升三乙胺, 然后加入 0.26 毫升 97% 丙炔基溴。该混合物升温到约 45℃ 达 6 小时, 然后冷却到约 20℃。在用 150 毫升水稀释后, 该混合物每次用 50 毫升乙酸乙酯提取 5 次。合并的提

取物每次用 50 毫升水洗涤 3 次，用硫酸镁干燥，过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 1 克油状残留物，它再用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 3 厘米；硅胶高度 27 厘米)在大气压下进行色谱纯化，同时用纯乙酸乙酯洗脱。回收多个 50 毫升馏分。第 7-10 个馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.45 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯，呈无色粘稠油状。

红外光谱(CH_2Cl_2): 3302 cm^{-1} 乙酰基的 νCH ; 2936, 2863 cm^{-1} 脂族的 νCH ; 2808, 2764 cm^{-1} $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ 的 νCH_2 ; 1731 cm^{-1} 酯的 $\nu\text{C}=\text{O}$; 1242, 1227 cm^{-1} 醚的 $\nu\text{C}-\text{O}$; 848 cm^{-1} 喹啉的 γCH 。

根据实施例 36 中描述的操作方式，可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 40

(3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐，非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐，非对映异构体 B

1.8 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 36 毫升二氧杂环己烷与 2.8 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物，在温度约 60℃ 加热 24 小时。在反应混合物冷却到温度约 20℃ 后，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩，得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 4 厘米；质量 180 克)在大气压下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇-28%氨水混合物(以体积计 40/5/0.5)洗脱，并回收多个 50 毫升馏分。得到在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发的 3 部分：部分 A(0.48 克)，相应于非对映异构体 A，部分 B(0.6 克)，相应于非对映异构体 B，部分 C(0.5 克)，相应于两种非对映异构体的混合物。部分 A 采用下述方式纯化：在溶于 15 毫升二氯甲烷与加到 10 毫升 N 盐酸乙醚中后，得到的胶状混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。在用 40 毫

升乙腈和 2 毫升 0.5N 盐酸溶解残留物后,得到的溶液在上述同样条件下蒸发。得到白色固体,该固体在减压(磷真空,5 千帕)下干燥 16 小时。在 100 毫升乙醚中搅拌,再过滤后,得到 0.514 克 (3R,4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐,非对映异构体 A。($\alpha_D^{20}=58.3^\circ \pm 1.00$,在 0.5%甲醇中),呈白色固体状。部分 B 和 C 采用同样方式处理。得到部分 B 为 0.650 克 (3R,4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐,非对映异构体 B。($\alpha_D^{20}=+120.4^\circ + / - 1.7$,在 0.5%甲醇中),呈白色固体状。

非对映异构体 A: ^1H NMR 谱 (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.40-2.35 和 2.70-3.85 (mts: 29H); 4.01 (s: 3H); 5.50 (mt: 1H); 5.60-6.40 (展宽的 mf: 1H); 7.55 (mt: 1H); 7.75 (宽 d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 7.99 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 8.30 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 9.04 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 10.80 (mf: 1H)。

非对映异构体 B: ^1H NMR 谱 (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.35-2.25 和 2.70-3.80 (mts: 29H); 4.00 (s: 3H); 5.49 和 5.55 (2mts: 全部 1H); 5.75-6.20 (展宽的 mf: 1H); 7.56 和 7.62 (宽的 2s: 全部 1H); 7.71 (宽 d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 7.92 (mt: 1H); 8.24 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 9.00 (d, $J=4\text{Hz}$: 1H); 10.56 (mf: 1H)。

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

往 2.5 克 (3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环庚硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 20 毫升甲醇中的混合物,在搅拌与惰性气氛下,于温度约 20°C 分小批量加入 0.221 克硼氢化钠。在添加完毕,该混合物在温度约 20°C 搅拌 2 小时。反应混合物在减压(5 千帕)下蒸发,然后得到的残留物用 50 毫升二氯甲烷和 30 毫升饱和氯化铵水溶液溶解。倾析的有机相用硫酸镁干燥,过滤,然后在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下进行浓缩。得到 2.5 克产物,该产物用硅胶柱(粒度 20-45 微米;直径 4 厘米;质量 150 克)在大气压下

然后得到的残留物用 50 毫升水溶解两次，然后用 50 毫升饱和碳酸氢钠溶液溶解一次。倾析的含醚溶液用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 1.89 克 2-氯乙基环庚基硫，呈油状。

红外光谱 (CCl_4): 2930, 2855 cm^{-1} νCH_2 ; 1459, 1445 cm^{-1} δCH_2 ; 1210 cm^{-1} $\omega\text{C}-\text{Cl}$; 702 cm^{-1} $\nu\text{C}-\text{Cl}$ 。

2-羟基乙基环庚基硫

往 0.91 克 60% 氢化钠在 10 毫升无水二甲基甲酰胺中的悬浮液，在惰性气氛与温度约 20℃ 下缓慢加入 2.32 克预先溶于 10 毫升二甲基甲酰胺中的 2-巯基乙醇。在搅拌 20 分钟后，加入 3.5 克溶于 10 毫升二甲基甲酰胺中的溴环庚烷。通过在温度约 20℃ 下搅拌 1 小时 30 分钟可完成该反应。把反应混合物倒入 150 毫升水加 100 毫升乙醚的混合物中。含醚的相经倾析后，水相用 50 毫升乙醚提取一次。有机相合并后，用每次 100 毫升水洗涤两次，用硫酸镁干燥，过滤，在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 3.2 克 2-羟基乙基环庚基硫，呈黄色油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 3608, 3457 cm^{-1} νOH (游离与结合的); 2927, 2855 cm^{-1} 脂族的 νCH ; 1057 cm^{-1} νCO 。

实施例 41

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐

0.598 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 13 毫升二氧杂环己烷与 1 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物，在搅拌与惰性气氛下，在 60℃ 加热 20 小时。在减压 (5 千帕) 与温度约 50℃ 下蒸发反应混合物后，得到 1 克黄色蛋糖霜状产物，该产物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 硅胶高度 21 厘米) 在大气压下进行色谱纯化，同时用氯仿-甲醇-28% 氨水混合物 (以体积计 12/3/0.5) 洗脱，并回收多个 50 毫升馏分。第 4-7 个馏分合并，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到

0.495 克产物，该产物溶于 5 毫升二氯甲烷中。在添加 10 毫升 1N 盐酸醚后，得到膏状沉淀，用 100 毫升乙醚稀释这种沉淀。该混合物在温度约 20℃ 下搅拌。得到的白色悬浮液经过滤后，每次用 30 毫升乙醚洗涤 3 次。得到的白色固体在减压(10 帕)与温度约 40℃ 下进行干燥，直至达到恒重为止。于是得到 0.55 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐，呈白色固体状，在约 200℃ 熔化变软。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO, d₆, 在温度 383K, δ, 以 ppm 计):
1.40-1.95(mt: 8H); 2.30(dd, J=16 和 5.5Hz: 1H); 2.45-2.60(mt: 1H); 3.00-3.35(mt: 10H); 4.00(s: 3H); 7.08(dd, J=5 和 3.5Hz: 1H); 7.28(宽 d, J=3.5Hz: 1H); 7.45-7.55(mt: 2H); 7.56(dd, J=9.5 和 3Hz: 1H); 7.62(宽 d, J=5Hz: 1H); 8.15(d, J=9.5Hz: 1H); 8.75(d, J=5Hz: 1H)。

实施例 41A

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 2.1 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯和 1.15 克 2-(2-氯乙硫基)噻吩在 50 毫升乙腈中的溶液，在搅拌与惰性气氛下加入 4.06 克碳酸钾，然后加入 1 克碘化钾。该混合物在 70℃ 加热 20 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，该反应混合物用 100 毫升乙酸乙酯和 100 毫升水进行稀释。搅拌混合物与倾析有机相后，水相每次用 50 毫升乙酸乙酯提取两次。有机相合并后，再用每次 50 毫升 N 盐酸水溶液提取 3 次。酸性溶液合并，再用足够量的碳酸氢钠将其 pH 调节到 8。得到的盐析油每次用 100 毫升乙酸乙酯提取 3 次。合并的提取物用硫酸镁干燥，过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 1.5 克橙色油，该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 硅胶高度 55 厘米)在大气压下进行色谱纯化，同时用纯乙酸乙酯洗脱，并回收多个 50 毫升馏分。第 12-30 个馏分合并，然后在与上述同样的条件下蒸发。得到 0.60 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉

-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯,呈无色粘稠油状。

红外光谱(CH_2Cl_2): $2933, 2861\text{cm}^{-1}$ 脂族的 νCH ; $2803, 2766\text{cm}^{-1}$ $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ 的 νCH_2 ; 1731cm^{-1} 酯的 $\nu\text{C=O}$; $1242, 1227\text{cm}^{-1}$ 醚的 $\nu\text{C-O}$; 847cm^{-1} 噻啉的 γCH 。

根据实施例 36 所述的操作方式,可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基噻啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 42

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基噻啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙-2-亚基)哌啶-3-甲酸盐酸盐

按照与实施例 32 描述的类似方法操作,制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基噻啉-4-基)丙基]-1-(3-苯基丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸盐酸盐,呈带杂色的白色固体状。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.20-2.40 和 2.90-3.90 (mts: 14H); 3.95 (mt: 2H); 4.03 (s: 3H); 6.46 (dt, $J=16$ 和 7.5Hz : 1H); 6.84 (d, $J=16\text{Hz}$: 1H); 7.30-7.50 (mt: 3H); 7.53 (宽 d, $J=7.5\text{Hz}$: 2H); 7.63 (mt: 1H); 7.75 (dd, $J=9.5$ 和 2Hz : 1H); 7.84 (d, $J=5.5\text{Hz}$: 1H); 8.31 (d, $J=9.5\text{Hz}$: 1H); 8.99 (d, $J=5.5\text{Hz}$: 1H); 10.93 (mf: 1H)。

实施例 43

(3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基噻啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基噻啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 B

5 克溶于 100 毫升二氯甲烷-乙醇-四氢呋喃混合物 (以体积计 65/15/20) 中的 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基噻啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 用 35 厘米长、8 厘米直径、装有 1.200 千克 KROMASIL[®] 硅胶 (粒度 10 微米) 的柱进行色谱分离。使用与上述同样的混合物进行洗脱。前 30 分钟流量是每分钟 150 毫升,

以后每分钟 200 毫升。在 280nm 处进行紫外检测。这种操作得到了两种非对映异构体。相应于第一种馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩至干。得到固体残留物, 将这种残留物溶于乙醚中, 过滤, 在温度约 20℃ 空气中干燥。得到 1.5 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 A。($\alpha_D^{20} = -47.1^\circ + / - 0.9$, 在 0.5% 二氯甲烷中), 呈浅灰褐色固体状。相应于第二种非对映异构体的馏分如前面同样处理。得到 1.7 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 B。($\alpha_D^{20} = +98.7^\circ + / - 1.6$, 在 0.5% 二氯甲烷中), 呈浅灰褐色固体状。

非对映异构体 A: ^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.10-2.05 (mts: 17H); 2.33 (非常宽 t, $J=10\text{Hz}$: 1H); 2.45 (宽 d, $J=10\text{Hz}$: 1H); 2.59 (mf: 1H); 2.60-2.80 (mt: 5H); 2.90 (宽 d, $J=10\text{Hz}$: 1H); 3.06 (宽 d, $J=10\text{Hz}$: 1H); 3.96 (s: 3H); 5.22 (非常宽 d, $J=7\text{Hz}$: 1H); 5.40-5.70 (展宽的 mf: 1H); 7.30-7.45 (mt: 2H); 7.57 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.94 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.72 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 12.50-13.40 (非常展宽 mf: 1H)。

非对映异构体 B: ^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.10-2.00 (mts: 17H); 2.33 (mt: 1H); 2.40-2.55 (mt: 1H); 2.57 (宽 s: 1H); 2.60-2.80 (mt: 5H); 2.82 (mt: 1H); 2.99 (mt: 1H); 3.92 (s: 3H); 5.25 (mt: 1H); 5.40-5.70 (展宽的 mf: 1H); 7.35-7.45 (mt: 2H); 7.53 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.94 (d, $J=10\text{Hz}$: 1H); 8.71 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 12.40-13.50 (非常展宽 mf: 1H)。

根据下述方法使用 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸盐盐酸盐可以制备其相应的酸。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

在惰性气氛下, 0.4 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹

啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 3 毫升甲醇加 0.48 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物加热 16 小时。反应物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩后,得到的残留物溶于 5 毫升 6N 盐酸中,然后溶于 2.5 毫升甲醇中。得到的褐色溶液在与上述同样的条件下进行蒸发。得到的残留物溶于 5 毫升异丙醚中,过滤,每次用 3 毫升同样溶剂洗涤两次。得到的固体在减压(13 帕)与温度约 60℃ 下进行干燥。得到 0.37 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐,呈褐色固体状,在约 170℃ 熔化变软。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 在温度 383K, δ , 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体混合物:

1.20-2.25 和 2.80-3.40 (mts: 25H); 3.28 (t, $J=8\text{Hz}$: 2H); 4.00 (s: 3H); 5.36 (mt: 1H); 7.50-7.65 (mt: 2H); 7.70 (mt: 1H); 8.13 (宽 d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.81 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H)。

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

0.54 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯、0.295 克 2-氯乙基环己基硫、0.23 克碳酸钾、0.27 克碘化钾在 9 毫升乙腈和 1 毫升甲醇中的混合物,在惰性气氛下升温到接近沸腾温度达 20 小时。反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米;直径 3.5 厘米;高度 35 厘米)在氢气压(80 千帕)下进行色谱纯化,同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱,并回收多个 35 毫升馏分。第 23-40 个馏分合并,然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 0.4 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环己硫基)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯,呈褐色漆状。

红外光谱(CCl_4): 3600-3200 cm^{-1} vOH; 2932, 2854 cm^{-1} 脂族的 v CH; 1736 cm^{-1} vC=O; 1242 cm^{-1} 醚的 v C-O。

实施例 44

2H); 7.53(d, J=4.5Hz: 1H); 7.58(宽 d, J=5Hz: 1H); 7.94(d, J=10Hz: 1H); 8.70(d, J=4.5Hz: 1H)。

实施例 45

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯噻吩-2-基)]哌啶-3-甲酸

0.460 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯噻吩-2-基)]哌啶-3-甲酸甲酯在 5 毫升二氧杂环己烷加 0.51 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液, 在温度约 60℃ 搅拌 48 小时。在补加 1 毫升 5N 碳酸钠水溶液后, 该混合物在温度约 70℃ 加热 72 小时。反应混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 45℃ 下进行蒸发, 然后得到的残留物用硅胶柱 (粒度 40-63 微米; 直径 3 厘米; 硅胶高度 27 厘米) 在氮气压 (40 千帕) 下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇-28% 氨水混合物 (以体积计 14/4/0.6) 洗脱, 并回收多个 15 毫升馏分。第 7-16 个馏分在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.30 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯噻吩-2-基)]哌啶-3-甲酸, 呈白色蛋糖霜状。

¹H NMR 谱 (300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体混合物: 1.40-3.10 (mts: 16H); 3.92 和 3.95 (2s: 全部 3H); 5.23 (mt: 1H); 5.50 (mt: 1H); 7.05-7.15 (mt: 2H); 7.30-7.45 (mt: 2H); 7.52 和 7.54 (2d, J=5Hz: 全部 1H); 7.94 (mt: 1H); 8.70 (d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯噻吩-2-基)]哌啶-3-甲酸甲酯

1 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-甲酸甲酯在 40 毫升乙腈和 10 毫升甲醇中的溶液在温度约 20℃ 下搅拌, 然后加入 1.16 克碳酸钾和 0.5 克碘化钾。往得到的悬浮液添加 1 克 2-氯-5-(2-氯乙硫基)噻吩和 10 毫升乙腈。该混合物在温度约 80℃ 搅拌 72 小时。把反应物倒入 75 毫升乙酸乙酯, 然后每次用 70 毫升水洗滌 3 次。有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压 (5 千帕) 与温

度约 45℃ 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-40 微米; 直径 3.5 厘米; 硅胶高度 31 厘米)在氮气压(40 千帕)下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 30 毫升馏分。第 24-52 个馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 0.48 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(5-氯噻吩-2-基)]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈褐色油状。

质谱: (IC) m/z : 535 MH^+

2-氯-5-(2-氯乙硫基)噻吩

往 17.9 克 2-氯-5-噻吩硫醇在 30 毫升 1-氯-2-溴乙烷中的被冷却到温度约 5℃ 的溶液中, 在搅拌下加入 28 毫升 5N 碳酸钠水溶液, 然后将温度升到约 20℃, 与此同时继续搅拌 16 小时。反应混合物用 300 毫升乙酸乙酯稀释, 再每次用 150 毫升水洗涤 3 次。有机溶液用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压(5 千帕)与温度约 45℃ 下进行蒸发。得到 20.6 克 2-氯-5-(2-氯乙硫基)噻吩, 呈褐色油状。

质谱: DCI m/z =535 MH^+

根据 E. JONES 和 M. MOODIE, 四面体(Tetrahedron), 1965, 第 21 卷, 第 1333-1336 页, 可以制备 2-氯-5-噻吩硫醇。

实施例 46

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氯-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸

0.4 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(R, S)-氯-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸甲酯和 0.18 克氢氧化锂一水合物在 2 毫升水和 10 毫升丙酮中的混合物, 在温度约 20℃ 下搅拌 3 天, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 50 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱, 首先回收一个 910 毫升馏分。然后用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗脱, 回收多个 13 毫升馏分。第 47-69 个馏分合并, 然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。蒸发的残留物用二氯甲烷回收, 过滤, 在与上述

同样条件下浓缩。得到的产物在 10 毫升异丙醚中搅拌 10 分钟。晶体经过滤后，用 5 毫升异丙醚洗涤一次，再每次用 5 毫升戊烷洗涤 3 次。得到 0.102 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-氟-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸，呈灰色固体状，在 60℃ 融化，并且相应于其中一种非对映异构体。

$\alpha_D^{20} = +37.5^\circ \pm 0.9$ ，在 0.5% 甲醇中。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.45-3.10 (mts: 16H); 3.02 (宽 t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 4.04 (s: 3H); 5.59 (mt, $J_{\text{HF}}=48\text{Hz}$: 1H); 7.32 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.35-7.50 (mt: 7H); 7.42 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.62 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(R, S)-氟-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸甲酯

向 1.18 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(R, S)-羟基-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 17.7 毫升二氯甲烷中的溶液，在搅拌与惰性气氛下，于温度约 20℃ 加入 0.425 毫升二乙基氨基三氟化硫。在搅拌 3 小时后，将该混合物倒入 32 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中。加入 15 毫升二氯甲烷，然后搅拌该混合物约 10 分钟。在倾析后，分离有机相，而水相每次用 10 毫升二氯甲烷提取 3 次。有机提取物合并后，每次用 20 毫升水洗涤 3 次，再用硫酸钠干燥，过滤，在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 1.11 克残留物，它再用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 2.8 厘米; 45 克硅胶) 在氩气压 (50 千帕) 下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯-甲醇混合物 (以体积计 98/2) 洗脱，并回收多个 15 毫升馏分。第 10-20 个馏分合并，然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.6 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(R, S)-氟-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈浅黄色稠油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 2951; 1732; 1621; 1509; 1473; 1227; 1167; 1031 和 848 cm^{-1} 。

采用与实施例 1 描述的类似方法，可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲

氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(R,S)-羟基-3-苯基丙基]哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 47

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸三盐酸盐

往 0.33 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 6.66 毫升甲醇中的被保持在温度约 20℃ 的溶液在搅拌与惰性气氛下,加入 1.33 毫升 5N 碳酸钠水溶液。得到的溶液在约 60℃ 加热 16 小时。反应物在减压(5 千帕)与温度约 60℃ 蒸发至干。得到的残留物溶于 3.4 毫升蒸馏水中,然后添加 3.43 毫升 36% 浓盐酸水溶液。得到黄色溶液,该溶液在与前面所述同样条件下蒸发。蒸发的残留物溶于 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计, 80/20)中。得到的不溶物经过滤后,每次用 2.5 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计, 90/10)洗涤两次。滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.40 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸三盐酸盐,呈浅灰褐色固体状,在 155℃ 熔化。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度 383K, δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体混合物: 1.50-2.30 和 3.15-3.65(mts: 16H); 4.00(s: 3H); 5.38(mt: 1H); 7.18(宽 dd, J=8 和 5Hz: 1H); 7.38(d, J=8Hz: 1H); 7.55-7.65(mt: 2H); 7.69(t, J=8 和 2Hz: 1H); 7.80(mt: 1H); 8.20(宽 d, J=10Hz: 1H); 8.48(dmt, J=5Hz: 1H); 8.35(宽 d, J=5Hz: 1H)。

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

0.77 克 (3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 15 毫升甲醇中的溶液,在搅拌与惰性气氛下,冷却到温度约 0℃。加入 0.063 克硼

氯化钠，然后在 15 分钟后，将温度再升到约 20℃ 达 16 小时。在加入 5 毫升饱和氯化铵水溶液后，该混合物搅拌 10 分钟，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的残留物溶于 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)中，然后过滤。不溶物每次用 5 毫升同样混合物洗涤两次。滤液在与前面所述的同样条件下进行蒸发。得到蔗糖霜状产物，该产物用硅胶柱(粒度 40-63 微米；直径 3.5 厘米；硅胶高度 35 厘米)在氮气压(100 千帕)下进行色谱纯化，同时首先用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 96/4)洗脱，回收多个 35 毫升馏分。在前 50 个馏分后，用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗脱。第 61-90 个馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.33 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈浅灰褐色漆状。

红外光谱 (CH_2Cl_2) : 2596;2951;1622; 1579;1508; 1455;1415;1242; 1228;1125; 1031; 856 和 831 cm^{-1} 。

(3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯

1.35 克 (3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(2-氯乙基)哌啶-3-甲酸甲酯在 20 毫升乙腈中的混合物在惰性气氛下于温度约 20℃ 进行搅拌。加入 1.37 克碳酸钾和 0.456 克碘化钾，然后加入 0.367 克 2-巯基吡啶和 1 毫升甲醇。得到红色悬浮液，该悬浮液在温度约 80℃ 加热 1 小时 30 分钟。在反应物冷却到温度约 20℃ 后，过滤不溶物，用乙腈洗涤。滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。其蒸发的残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米；直径 3.5 厘米；硅胶高度 35 厘米)在氮气压(100 千帕)下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱，并回收多个 35 毫升馏分。第 19-40 个馏分合并，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到 0.77 克 (3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈红色粘稠油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 2952;2809;1733;1692;1620;1580;1455;1415;

1243; 1125; 1029 和 853cm^{-1} 。

采用与实施例 5 类似的方法制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(吡啶-2-基硫代)乙基]哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 48

(3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐, 非对映异构体 A 与 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B

1.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 用 35 厘米长、6 厘米直径的装有 700 克 KROMASIL[®]-CN 硅胶 (粒度 10 微米) 的柱进行色谱分离。使用二氯甲烷-乙醇-三乙胺混合物 (以体积计 98/2/0.1) 洗脱。流量是每分钟 70 毫升。在 265nm 处进行紫外检测。在多次制备性注入后, 回收相应于非对映异构体 A 的馏分。这些馏分在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 0.34 克产物, 这种产物采用下述方式盐化: 0.3 克这种产物溶于 30 毫升乙醚中, 过滤, 然后溶于 25 毫升丙酮中。得到的溶液倒入 5 毫升 5N 盐酸醚中。混合物在与前面所述同样条件下减压浓缩后, 得到的残留物用 20 毫升水回收, 该溶液进行冻干。得到 0.190 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸二盐酸盐, 非对映异构体 A。呈橙色冻干产物状。在两种非对映异构体制备分离过程中, 多馏分-混合物如前面所述进行浓缩以便再处理。分离条件如下: 35 厘米长、6 厘米直径的柱, 柱中装有 700 克 KROMASIL[®] 硅胶 (粒度 10 微米)。使用二氯甲烷-乙腈-甲醇-三乙胺混合物 (以体积计 60/40/4/0.1) 洗脱。流量是每分钟 80 毫升。在 3 次制备注入后, 回收相应于非对映异构体 B 的馏分。这种馏分在与前面同样的条件下进行浓缩。得到 0.34 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B, 呈黄色蛋糖霜状。($\alpha_D^{20} = +55.4^\circ + / - 1.1$, 在 0.5% 二氯甲烷中)。

非对映异构体 A: ^1H NMR 谱 (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, 加几滴 CD_3COOD d4, 在温度 373K, δ , 以 ppm 计): 1.40-1.90 和 2.20-2.55 (mts: 10H); 2.95-3.35 (mt: 8H); 3.99 (s: 3H); 5.40 (mt: 1H); 7.07 (dd, $J=5.5$ 和 3.5Hz: 1H); 7.27 (宽 d, $J=3.5\text{Hz}$: 1H); 7.55-7.65 (mt: 3H); 7.85 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 8.17 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.88 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

非对映异构体 B: ^1H NMR 谱 (250MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.20-2.80 (mts: 16H); 2.88 (宽 t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.92 (s: 3H); 5.27 (mt: 1H); 7.04 (dd, $J=5.5$ 和 3.5Hz: 1H); 7.17 (dd, $J=3.5$ 和 1.5Hz: 1H); 7.30-7.45 (mt: 2H); 7.54 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.60 (dd, $J=5.5$ 和 1.5Hz: 1H); 7.94 (d, $J=9.5\text{Hz}$: 1H); 8.71 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸

0.22 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐在 5 毫升二氧杂环己烷加 0.683 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物, 在温度约 60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 小时。在减压 (5 千帕) 与温度约 40 $^{\circ}\text{C}$ 下蒸发后, 得到的残留物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 1 厘米; 硅胶体积 20 毫升) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-氨水混合物 (以体积计 12/3/1) 洗脱。第 1-3 个馏分合并, 在与前面所述条件下浓缩。得到的产物在烘箱中在减压 (10 帕) 与温度约 40 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥至恒重。得到 0.179 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 呈白色蛋糖霜状, 它是两种非对映异构体的混合物。

^1H NMR 谱 (30MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1.15-2.80 (mts: 16H); 2.88 (宽 t: $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.91 和 3.92 (2s: 全部 3H); 5.26 (mf: 1H); 5.53 (mt: 1H); 7.04 (dd, $J=5.5$ 和 3.5Hz: 1H); 7.16 (dd, $J=3.5$ 和 1Hz: 1H); 7.30-7.45 (mt: 2H); 7.54 (mt: 1H);

7.60(宽 d, J=5.5Hz: 1H); 7.94(d, J=9Hz: 1H); 8.70(d, J=4.5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐

往 0.84 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 12 毫升甲醇中的溶液, 该溶液保持在温度约 20℃, 在搅拌下加入 1 滴 5N 碳酸钠水溶液, 然后分小批量加入 0.17 克硼氢化钠。该混合物在温度约 20℃ 搅拌 3 小时。在加 10 毫升水后, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下蒸去甲醇。得到的残留物每次用 20 毫升二氯甲烷提取两次, 然后合并的提取物每次用 30 毫升水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 2.5 厘米; 硅胶体积 150 毫升)在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 99/1)洗脱。第 56-115 个馏分合并, 然后如上述那样浓缩。得到的油采用下述方式制成盐酸盐: 将油溶于 20 毫升乙醚中, 然后倒入 2 毫升 1N 盐酸醚中。生成的沉淀脱水, 在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 40℃ 下进行干燥。得到 0.3 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐, 呈白色固体状。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度 383K, δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1.40-2.00 和 2.25-2.70(mts: 全部 10H); 2.90-3.40(mf: 4H); 3.27(mt: 4H); 3.61 和 3.63(2s: 全部 3H); 4.00(s: 3H); 5.38(mt: 1H); 7.10(dd, J=5 和 3.5Hz: 1H); 7.29(宽 d, J=3.5Hz: 1H); 7.55-7.60(mt: 2H); 7.65(d, J=5Hz: 1H); 7.76(mt: 1H); 8.16(d, J=9.5Hz: 1H); 8.85(d, J=4.5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 2.8 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌

啉-3-乙酸甲酯在 60 毫升乙腈中的溶液，在搅拌下于温度约 20℃ 加入 1.5 克 2-(2-氯乙硫基)噻吩，然后加入 5.2 克碳酸钾和 2.5 克碘化钾。该混合物在接近回流温度下加热 20 小时，然后冷却到温度约 20℃。往反应混合物添加 130 毫升水和 50 毫升乙酸乙酯。在混合物倾析后，有机相用 150 毫升水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 2.5 厘米；硅胶体积 100 毫升)在大气压下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱。首先回收一个 30 毫升馏分，然后回收多个约 10 毫升馏分。第 1-4 个馏分合并，如前面一样蒸发。得到 2.3 克棕色油，该油第二次通过硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 2.5 厘米；硅胶体积 300 毫升)在大气压下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 99/1)洗脱。回收多个约 10 毫升馏分。第 21-30 个馏分合并，然后在上述条件下进行浓缩。得到 0.84 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啉-3-乙酸甲酯，呈淡黄色油状。

红外光谱(CH_2Cl_2): 2937; 2806; 2765; 1731; 1693; 1620; 1505; 1243 和 849cm^{-1} 。

(3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啉-3-乙酸甲酯

10.8 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啉-3-乙酸在 460 毫升无水甲醇加 4.3 毫升浓硫酸($d=1.83$)中的溶液，在搅拌下于温度约 65℃ 加热 2 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发，然后得到的残留物用 200 毫升水回收，通过添加碳酸氢钠使其变成碱性，直至达到 pH 约 8-9 为止。该混合物每次用 200 毫升乙酸乙酯提取 4 次。通过添加足够量碳酸钠碱化水相，直至 pH 约 11 为上。该混合物每次用 200 毫升乙酸乙酯提取 2 次。有机提取物合并，用硫酸镁干燥，过滤，再在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下蒸发。达到 6.84 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啉-3-乙酸甲

酯，呈褐色油状。

红外光谱 (CCl_4): 2935; 2812; 1738; 1692; 1620; 1504; 1242; 1032 和 851cm^{-1} 。

(3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙酸

往 1.2 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙醛在 60 毫升丙酮中的溶液，在搅拌与温度约 25°C 下，在约 1 小时内加入 0.85 克高锰酸钾在 25 毫升水和 120 毫升丙酮中的溶液。该混合物在同样温度下搅拌 3 小时，然后冷却到温度约 10°C 。往反应混合物添加 5 克亚硫酸钠在 200 毫升水中的溶液，然后得到的混合物用硅藻土过滤。在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下蒸去滤液中的丙酮，然后蒸发的残留物用 200 毫升水回收，用 200 毫升乙醚洗涤。水相经倾析后，用固体柠檬酸酸化到 pH 约 3-4，再用 200 毫升乙醚提取。倾析的含醚溶液用硫酸镁干燥，过滤，再在上述条件下蒸发。得到 0.74 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙酸，呈黄色固体状。

红外光谱 (KBr): 2932; 2588; 1730; 1690; 1620; 1431; 1246; 1165 和 857cm^{-1} 。

(3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙醛

往 8.3 毫升草酰氯在 65 毫升二氯甲烷中的被冷却到温度约 -60°C 的溶液在搅拌与惰性气氛下缓慢加入 13.7 克二甲亚砜在 65 毫升二氯甲烷中的混合物。在混合物搅拌 15 分钟后，缓慢加入 10 克溶于 65 毫升二氯甲烷中的 (3R, 4R)-3-(2-羟乙基)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶。在混合物搅拌 30 分钟后，最后滴加 61.7 毫升溶于 65 毫升二氯甲烷中的三乙胺。然后，该混合物在温度约 -60°C 搅拌 3 小时，再倒入 400 毫升冰水中。混合物倾析后，有机相用 400 毫升 10 质量%柠檬酸水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥，过滤，在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行蒸发。得到 9.95

克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-乙醛, 呈褐色油状。

红外光谱 (CCl_4): 2932; 2720; 1729; 1694; 1430; 1244; 1164 和 850cm^{-1} 。

(3R, 4R)-3-(2-羟乙基)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶

往 52.6 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)-3-乙烯基哌啶在 500 毫升甲苯中的溶液, 在搅拌与温度约 20°C 下添加 33.4 毫升三乙胺硼烷配合物, 然后该混合物在温度约 110°C 加热 18 小时。在反应混合物于减压 (5 千帕) 与温度约 45°C 下浓缩后, 得到的残留物用 500 毫升四氢呋喃回收。在 20 分钟内往得到的溶液中添加约 63 毫升水, 然后在约 1 小时内分小批量加 47.5 克过硼酸钠。该混合物在温度约 20°C 搅拌 4 小时, 然后加入 300 毫升饱和氯化铵溶液。有机溶液经倾析后, 用硫酸镁干燥, 在与上述同样条件下浓缩。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 9 厘米; 硅胶体积 2500 毫升) 进行色谱纯化, 同时首先用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 97.5/2.5) 洗脱, 并回收多个 1 升馏分。分出第 1-17 个馏分, 然后用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 95/5) 洗脱, 回收多个 1 升馏分。第 30-35 个馏分合并, 再最后用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 90/10) 洗脱, 回收多个 1 升馏分。第 36-41 个馏分合并, 而第 30-41 个馏分全部在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行蒸发。得到 20 克 (3R, 4R)-3-(2-羟乙基)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)哌啶, 呈油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 3612; 2480; 2937; 1680; 1432; 1243; 1163 和 859cm^{-1} 。

(3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)-3-乙烯基哌啶

往 126 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶在 1700 毫升二氯甲烷中的溶液, 在温度约 20°C , 在约 20

分钟内加入 162 毫升三乙胺,然后在 2 小时内加入 85 克溶于 300 毫升二氯甲烷中的二碳酸二-叔丁酯。该混合物在温度约 20℃ 搅拌 16 小时,然后往其中添加 400 毫升水。有机相经倾析后,用硫酸镁干燥,过滤,再在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的油状残留物用 1000 毫升乙酸乙酯回收,用每次 200 毫升水洗涤两次,再用 250 毫升饱和柠檬酸水溶液洗涤一次,再用每次 200 毫升水洗涤 2 次。有机溶液用硫酸镁干燥,过滤,再在上述条件下进行蒸发。得到 148 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(叔丁氧基羰基)-3-乙烯基哌啶,呈褐色油状。

红外光谱(CH_2Cl_2): 3979;1683;1431;1246;1164 和 853cm^{-1} 。

采用专利申请 FR2 354 771 中描述的方法,可以得到 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-3-乙烯基哌啶。

实施例 49

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B

0.7 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸, 用 35 厘米长、6 厘米直径的装有 700 克 KROMASIL® 硅胶(粒度 10 微米)的柱进行色谱分离。使用二氯甲烷-乙腈-甲醇-三乙胺混合物(以体积计 56/40/4/0.5)进行洗脱。流量是每分钟 70 毫升。在 265nm 处进行紫外检测。多次制备注入导致两种非对映异构体分离。相应于第一种非对映异构体 A 的馏分, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的结晶物在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 20℃ 下进行干燥。得到 0.185 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A, 呈带有杂色的白色固体状。 $(\alpha_D^{20} = -55.9^\circ + / - 1.2$, 在 0.5% 甲醇中)。混合物馏分在与上述同样的条件下浓缩, 以便再处理。进行新的注入以便得到第二种非对映异构

体。三次制备注入能够得到相应于非对映异构体 B 的馏分。这些馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的结晶物在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 20℃ 下进行干燥。得到 0.200 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B, 呈带有杂色的白色固体状。 $(\alpha_D^{20} = +41.0^\circ / -1.0$, 在 0.5% 甲醇中)。

非对映异构体 A: ^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.15-1.85 和 1.95-2.20 (2 组 mts: 全部 11H); 2.40-2.60 (mt: 3H); 2.65-2.80 (mt: 2H); 3.08 (t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.92 (s: 3H); 5.27 (mt: 1H); 5.52 (mf: 1H); 6.98 (分裂的 t, $J=8.5$ 和 2.5Hz : 1H); 7.10-7.20 (mt: 2H); 7.25-7.45 (mt: 3H); 7.55 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.94 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.71 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

非对映异构体 B: ^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.30-1.90 和 1.95-2.15 (2 组 mts: 全部 10H); 2.40-2.60 (mt: 3H); 2.75 (mt: 1H); 2.95-3.15 (mf: 2H); 3.10 (t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.93 (s: 3H); 5.28 (mt: 1H); 5.53 (d, $J=5\text{Hz}$: 1H); 7.00 (分裂的 t, $J=8.5$ 和 2.5Hz : 1H); 7.10-7.20 (mt: 2H); 7.35 (mt: 1H); 7.35-7.45 (mt: 2H); 7.55 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.95 (d, $J=9.5\text{Hz}$: 1H); 8.72 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 11.00-12.5 (非常展宽 mf: 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸

往 1.3 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 20 毫升二氧杂环己烷加 2 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液, 在搅拌下于温度约 60℃ 加热 20 小时。该反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下蒸发, 然后得到的残留物用 30 毫升水和 5 毫升甲醇回收, 用柠檬酸酸化。在与上述同样条件下蒸去溶剂, 然后得到的残留物用 70 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 80/20)回收。过滤柠檬酸晶体; 滤液如上述一样蒸发, 蒸发的残留物用 30 毫升乙醚回收, 过滤, 在空气中干燥。得到

1.1 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸, 呈乳白色固体状。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1.15-1.90-2.00-2.25 和 2.35-2.90 (mts: 全部 16H); 3.13 (宽 t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.92 (s: 3H); 5.27 (mt: 1H); 5.54 (mt: 1H); 7.00 (分裂 t, $J=8.5\text{Hz}$: 1H); 7.10-7.25 (mt: 2H); 7.30-7.50 (mt: 3H); 7.55 (mt: 1H); 7.94 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.71 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 11.50-13.50 (非常展宽 mf: 1H)。

实施例 49A

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐

往 3.2 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 50 毫升甲醇加 2 滴 5N 碳酸钠水溶液中的被保持在温度约 20℃ 的溶液在搅拌下分小批量加入 0.28 克硼氢化钠。该混合物在温度约 20℃ 搅拌 4 小时。在加入 30 毫升水后, 该混合物每次用 30 毫升二氯甲烷提取两次。合并的有机相用 60 毫升水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。残留的油用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 硅胶体积 520 毫升) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 99/1) 洗脱, 并回收多个约 60 毫升馏分。第 40-72 个馏分合并, 然后在上述条件下进行蒸发。得到 1.7 克油, 该油以下述方式制成盐酸盐: 把 0.30 克油在 5 毫升乙醚中的溶液倒入 5 毫升 5N 盐酸醚中。得到的凝胶用 10 毫升醚稀释, 在温度约 20℃ 搅拌 15 分钟, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 30℃ 下进行蒸发。得到的残留物溶于 30 毫升水中, 然后冻干。得到 0.26 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐, 呈乳白色冻干产物状。

^1H NMR 谱 (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, 加几滴 CD_3COOD d4, 在温度 373K,

δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1.45-2.00 和 2.25-2.60 (mts: 全部 10H); 3.05-3.45 (mts: 8H); 3.60 和 3.63 (2s: 全部 3H); 3.97 和 3.98 (2s: 全部 3H); 5.39 (mt: 1H); 7.03 (mt: 1H); 7.23 (mt: 2H); 7.37 (mt: 1H); 7.50-7.65 (mt: 2H); 7.80 (mt: 1H); 8.12 (d, J=9.5Hz: 1H); 8.84 (d, J=5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 4 克 1-[(2-氯乙基)硫基]-3-氟苯在 50 毫升乙腈中的溶液, 在搅拌与温度约 20℃ 下, 滴加 2.26 克预先溶于 50 毫升乙腈中的 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 然后加入 6.91 克碳酸钾和 2 克碘化钾。该混合物在温度约 70℃ 加热 18 小时。在补加 0.3 克碘化钾和在温度约 70℃ 补充加热 4 小时后, 反应物冷却到温度约 20℃, 添加 200 毫升水, 每次用 150 毫升乙酸乙酯提取两次。合并的提取物用 300 毫升水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 再在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 5.2 厘米; 硅胶体积 950 毫升) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 99/1) 洗脱, 并回收多个约 60 毫升馏分。第 24-36 个馏分合并, 在上述条件下浓缩。得到 3.3 克 (3R, 4R)-1-[2-(3-氟苯硫基)乙基]-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 呈黄色油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 2936; 2806; 1731; 1692; 1620; 1505; 1474; 1243; 881 和 853 cm^{-1} 。

根据实施例 48 可得到 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 50

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

0.89 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 9 毫升二氧

杂环己烷加 1.41 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物，在温度约 60℃ 搅拌 18 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 3.3 厘米；质量 56 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱。首先回收一个 100 毫升馏分，然后回收多个 16 毫升馏分。分离第 1-36 个馏分。然后用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 75/25)洗脱。得到第一个馏分 200 毫升，第二个馏分 150 毫升，和第三个馏分 100 毫升。后两个馏分合并，如上述一样浓缩。得到的残留物溶于二氯甲烷中，过滤。滤液如上述蒸发，然后得到的新残留物在 25 毫升异丙醚-戊烷混合物(以体积计 50/50)中研磨。结晶出的产物经过滤后，每次用 10 毫升同样混合物洗涤两次，然后用 10 毫升戊烷洗涤 3 次。得到 0.53 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸，呈乳白色固体状，在 106℃ 熔化。

¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物：

1.40-1.95(mt: 7H); 2.30-3.00(mt: 5H); 3.57 和 3.59(2s: 全部 2H); 3.90 和 3.93(2s: 全部 3H); 5.25(mt: 1H); 5.55(mf: 1H); 7.22(mt: 2H); 7.25-7.45(mt: 3H); 7.56(mt: 1H); 7.94(d, J=9Hz: 1H); 8.70(d, J=4.5Hz: 1H); 12.10-12.80(展宽 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

往 0.95 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯在 9.5 毫升三乙胺中的混合物，在温度约 20℃ 与惰性气氛下搅拌该混合物，添加 0.138 克四(三苯基膦)钯、0.046 克碘化亚铜和 0.42 毫升 1-溴-3, 5-二氟苯。该混合物在温度约 80℃ 加热 3 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，反应混合物用 30 毫升乙酸乙酯和 30 毫升水回收，搅拌 5 分钟。倾析有机相，而含水层

每次用 30 毫升乙酸乙酯提取两次。有机提取物合并，每次用 30 毫升水洗涤三次，用硫酸钠干燥，过滤，再在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 2.3 厘米；40 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用纯乙酸乙酯洗脱。首先回收两个 100 毫升馏分，然后回收多个 20 毫升馏分。第 8-40 个馏分合并，在上述条件下蒸发。得到 0.967 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈橙色蛋糖霜状。

红外光谱 (KBr): 3424; 2948; 1734; 1618; 1586; 1432; 1242; 1122; 1028; 990; 856 和 373 cm⁻¹。

如实施例 32 中描述的可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 51

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

0.874 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 8.8 毫升二氧杂环己烷加 1.37 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物，在温度约 60℃ 下搅拌 17 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，该反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 3 厘米；25 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 85/15)洗脱，并首先回收一个 100 毫升馏分，然后回收多个 50 毫升馏分。第 3-4 个馏分合并，如前面一样浓缩。蒸发的残留物用二氯甲烷回收，过滤。滤液在上述条件下浓缩，然后，得到的产物在搅拌与温度约 20℃ 下用 40 毫升戊烷-异丙醚混合物(以体积计 50/50)处理 16 小时。得到的晶体经脱水后，每次用 10 毫升与前述同样的混合物洗涤两次，然后用 20 毫升戊烷洗涤 3 次。得到 0.392 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸，呈淡黄色固体，

于 109℃ 融化, 为两种非对映异构体混合物。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计)。观察到两种非对映异构体的混合物:

1. 40-2. 00 (mts: 7H); 2. 30-3. 00 (mt: 5H); 3. 64 和 3. 65 (2s: 全部 2H); 3. 90 和 3. 92 (2s: 全部 3H); 5. 26 (mf: 1H); 5. 56 (mf: 1H); 7. 25-7. 50 (mt: 5H); 7. 56 (mt: 1H); 7. 94 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8. 71 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 12. 40-12. 70 (mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

1. 1 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯、11 毫升三乙胺、0. 16 毫升四(三苯基膦)钯、0. 053 碘化亚铜和 0. 47 毫升 1-溴-2, 5-二氟苯的混合物, 在惰性气氛与温度约 80℃ 下搅拌 3 小时 15 分钟。在冷却到温度约 20℃ 后, 在搅拌下往反应混合物添加 30 毫升乙酸乙酯和 30 毫升水。分离有机相, 而水相每次用 30 毫升乙酸乙酯提取两次。有机提取物合并, 再每次用 25 毫升水洗涤 3 次, 用硫酸钠干燥, 再在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的产物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 3. 3 厘米; 50 克) 在氮气压 (50 千帕) 下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 首先回收一个 300 毫升馏分, 然后回收多个 32 毫升馏分。第 7-22 个馏分合并, 再在上述条件下浓缩。得到 0. 91 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈带有杂色的白色蛋糖霜状。

红外光谱 (CCl_4): 3614; 2950; 1738; 1622; 1497; 1249; 1163; 1033 和 873 cm^{-1} 。

根据实施例 43 制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 52

(3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉

-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B

1.3 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 用 35 厘米长、8 厘米直径的装有 700 克 KROMASIL[®] 硅胶(粒度 10 微米)的柱进行色谱分离。使用二氯甲烷-乙腈-甲醇-三乙胺混合物(以体积计 56/40/4/0.5)进行洗脱。流量是每分钟 70 毫升。在 265nm 处进行紫外检测。两次制备注入导致两种非对映异构体分离。相应于第一种非对映异构体 A 的馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到的蒸发残留物在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 20℃ 下干燥。得到 0.310 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A, 呈浅灰褐色蛋糖霜状。 $(\alpha_D^{20} = -43.6^\circ + / - 1.0$, 在 0.5% 二氯甲烷中)。相应于第二种非对映异构体 B 的馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下浓缩。得到的蒸发残留物在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 20℃ 下干燥。得到 0.260 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B, 呈浅灰褐色蛋糖霜状。 $(\alpha_D^{20} = +55.4^\circ + / - 1.1$, 在 0.5% 二氯甲烷中)

非对映异构体 A: ¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 1.10-2.20 和 2.30-2.80 (2 组 mts: 全部 29H); 3.93(s: 3H); 5.28(宽 dd, J=7.5 和 3Hz: 1H); 5.30-5.70(展宽 mf: 1H); 7.35-7.45(mt: 2H); 7.56(d, J=4.5Hz: 1H); 7.94(d, J=9.5Hz: 1H); 8.72(d, J=4.5Hz: 1H)。

非对映异构体 B: ¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 1.10-2.10 和 2.30-2.80 (2 组 mts: 全部 29H); 3.92(s: 3H); 5.27(宽 dd, J=7.5 和 3Hz: 1H); 5.30-5.75(展宽 mf: 1H); 7.35-7.45(mt: 2H); 7.54(d, J=4.5Hz: 1H); 7.94(d, J=9.5Hz: 1H); 8.71(d, J=4.5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基

喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸

往 1.9 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯在 35 毫升二氧杂环己烷中的溶液, 在搅拌与温度约 20℃ 下, 加入 2.96 毫升 5N 碳酸钠水溶液。该溶液在温度约 60℃ 加热 16 小时。该反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 50℃ 下进行浓缩, 然后得到的残留物用 50 毫升丙酮回收, 如上述再次蒸发。在得到的残留物用 50 毫升乙醚回收与在上述条件下浓缩后, 往得到的黄色固体被添加 20 毫升水, 使用足够量的柠檬酸进行酸化, 以便达到 pH 约 4-5。该混合物用 50 毫升二氯甲烷提取。有机提取物在减压(5 千帕)与温度约 50℃ 下进行浓缩。蒸发的残留物每次用 100 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)溶解两次, 每次溶解后过滤掉不溶物。合并的滤液如上述那样浓缩, 然后得到的残留物用 50 毫升乙醚溶解, 在上述条件下蒸发。得到的晶体溶于 50 毫升乙醚中, 过滤, 每次用 50 毫升醚洗涤两次。最后, 该产物首先在 5 千帕减压下干燥, 然后在温度约 60℃ 烘箱中在 10 帕减压下干燥。得到 1.9 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸, 呈黄色固体状。

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物: 1.00-2.95(mts: 29H); 3.92(s: 3H); 5.27(mt: 1H); 5.54(mf: 1H); 7.30-7.45(mt: 2H); 7.55(mt: 1H); 7.95(d, $J=9.5\text{Hz}$: 1H); 8.72(d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 10.80-11.90(非常展宽 mf: 1H)。

实施例 52A

(3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐

往 3.5 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯在 50 毫升甲醇加 1 滴 5N 碳酸钠中的被冷却到温度约 15℃ 的溶液中进行搅拌与惰性气氛下, 在约 1 小时内分小份加入 0.42 克硼氢化钠, 在此温度下搅拌 2 小时, 然后冷却到

约 10℃。这时滴加 10 毫升水。该混合物在减压(5 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓缩。在往得到的残留物加 100 毫升水后, 该混合物用每次 100 毫升乙酸乙酯提取两次。合并的提取物用硫酸钠干燥, 过滤, 再如上述那样浓缩。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 高度 35 厘米)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 30 毫升馏分。第 19-42 个馏分合并, 如在前面的条件下进行浓缩。得到 2.44 克产物, 按照下述方式将这种产物制成盐酸盐: 将 0.5 克产物溶于 10 毫升乙醚中, 然后将这种溶液倒入 5 毫升 1N 盐酸醚中。添加 10 毫升醚, 然后在温度约 20℃ 下继续搅拌混合物 1 小时。混合物经过滤后, 滤饼每次用 10 毫升乙醚洗涤两次, 在减压(5 千帕)与温度约 20℃ 下进行干燥, 然后在烘箱中于温度约 60℃ 与减压(10 帕)下干燥。得到 0.46 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐, 呈淡玫瑰色固体状, 在 80℃ 熔化软化。

¹H NMR 谱(400MHz, (CD₃)₂SO d₆, 在温度 383K, δ, 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物: 1.20-2.05 和 2.30-2.65(mts: 全部 20H); 2.82(mt: 1H); 2.85-3.50(展宽 mf: 4H) 2.96(mt: 2H); 3.19(mt: 2H); 3.62 和 3.63(2s: 全部 3H); 4.00(s: 3H); 5.37(mt: 1H); 7.50-7.65(mt: 2H); 7.73(mf: 1H); 8.15(宽 d, J=9Hz: 1H); 8.83(d, J=4.5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯

往 3.9 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯在 50 毫升乙腈中的溶液, 在搅拌和惰性气氛中与温度约 20℃ 下, 加入 2.06 克 2-氯乙基环己基硫、50 毫升乙腈, 然后加入 1.78 克碘化钾和 7.25 克碳酸钾。该混合物在温度约 80℃ 加热 18 小时。在冷却到温度约 20℃ 后, 往混合物加入 100 毫升水和 100 毫升乙酸乙酯。倾析有机相, 而水相用 200 毫升乙酸乙酯提取。有机提取物合并后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 再在减压(5 千帕)与温度约 45℃ 下进行浓

缩。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3.5 厘米; 高度 46 厘米)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱, 并回收 50 毫升馏分。第 18-37 个馏分合并, 如上述浓缩。得到的产物第二次用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 高度 40 厘米)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用乙酸乙酯-环己烷混合物(以体积计 7/3)洗脱, 并回收多个 100 毫升馏分。第 24-54 个馏分合并, 在与上述同样的条件下浓缩。得到 3.7 克 (3R, 4R)-1-[2-(环己硫基)乙基]-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯, 呈褐色油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 2933; 2855; 1732; 1693; 1620; 105; 1244; 1029 和 853cm^{-1} 。

按照实施例 48 可得到 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 53

(3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B

1.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸, 用 35 厘米长、6 厘米直径的装有 700 克 KROMASIL[®] 硅胶(粒度 10 微米)的柱进行色谱分离。使用二氯甲烷-乙腈-甲醇-三乙胺混合物(以体积计 70/15/15/0.05)进行洗脱。流量是每分钟 90 毫升。在 265nm 处进行紫外检测。两次制备注入可导致两种非对映异构体分离。相应于第一种, 非对映异构体 A 的馏分在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下浓缩。得到的结晶物在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 20°C 下干燥。得到 0.408 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A, 呈黄色固体状。 $(\alpha_D^{20} = -62.9^\circ + / - 1.3$, 在 0.5% 甲醇中)。相应于第二种非对映异构体

B 的馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃下浓缩。得到的结晶物在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 20℃下干燥。得到 0.376 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B, 呈黄色固体状。 $(\alpha_D^{20} = +46.9^\circ + / - 1.1$, 在 0.5% 甲醇中)

非对映异构体 A: ^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 加几滴 CD_3COOD d_4 , δ , 以 ppm 计): 1.20-2.00 和 2.05-2.50 (2 组 mts: 全部 12H); 2.60-2.85 (mt: 2H); 3.55 (限制 AB, $J=17\text{Hz}$: 2H); 3.90 (s: 3H); 5.27 (dd, $J=8$ 和 3Hz : 1H); 7.04 (mt: 1H); 7.26 (宽 d, $J=4\text{Hz}$: 1H); 7.30-7.45 (mt: 2H); 7.52 (d, $J=5.5\text{Hz}$: 1H); 7.56 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.93 (d, $J=10\text{Hz}$: 1H); 8.70 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

非对映异构体 B: ^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, 加几滴 CD_3COOD d_4 , δ , 以 ppm 计): 1.20-1.90 和 2.00-2.45 (2 组 mts: 全部 12H); 2.60-2.85 (mt: 2H); 3.50 (AB, $J=17\text{Hz}$: 2H); 3.91 (s: 3H); 5.27 (dd, $J=8$ 和 3.5Hz : 1H); 7.05 (dd, $J=5.5$ 和 4Hz : 1H); 7.26 (宽 d, $J=4\text{Hz}$: 1H); 7.35-7.45 (mt: 2H); 7.50-7.60 (mt: 2H); 7.95 (d, $J=10\text{Hz}$: 1H); 8.71 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸

3 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯在 50 毫升二氧杂环己烷和 5 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液, 在搅拌与惰性气氛下, 在温度约 60℃加热 17 小时。冷却到温度约 20℃后, 混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩, 然后用 100 毫升二氯甲烷和 5 毫升水回收。该混合物用足够量的柠檬酸进行酸化, 以便达到 pH 约 4-5, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 再如上述那样进行浓缩。残留水在氯仿中通过共沸被带走。如上述经过浓缩后, 得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3.5 厘米; 硅胶体积 200 毫升)在大气压下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-28%氨水混合物(以体积计 12/3/0.5)洗脱,

并回收多个约 60 毫升馏分。含有期望产物的馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用 40 毫升乙醚回收，脱水，每次用 5 毫升醚洗涤两次，再在减压(5 千帕)与温度约 20℃ 下干燥，然后在减压(10 帕)与温度约 40℃ 下干燥。得到 1.9 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸，呈白色固体状。

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物: 1.20-2.45(mts:12H); 2.60-2.85(mt:2H); 3.48(mt: 2H); 3.92(s : 3H); 5.28(mt:1H); 7.06(dd , $J=5.5$ 和 3.5Hz: 1H); 7.27(dd , $J=3.5$ 和 1Hz: 1H); 7.30-7.45(mt: 2H); 7.50-7.60(mt: 2H) ; 7.94(d , $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.70(d , $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

实施例 53A

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 4.0 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯在 65 毫升甲醇加一滴 5N 碳酸钠水溶液中的溶液，在搅拌与惰性气氛下，于温度低于 30℃ 在约 40 分钟内加入 0.317 克硼氢化钠。在温度约 20℃ 下搅拌 3 小时后，往该混合物加入 100 毫升水，然后每次用 50 毫升二氯甲烷提取 4 次。提取物每次用 50 毫升水洗涤 3 次，用硫酸镁干燥，过滤，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3.2 厘米; 硅胶体积 300 毫升)在大气压下进行色谱纯化，同时用乙酸乙酯洗脱，并回收多个约 100 毫升馏分。合并相应于期望产物的馏分。这些馏分如上述进行浓缩。得到 3.5 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯，呈黄色油状。

红外光谱 (CCl_4): 2939;1739;1622;1509;1434;1241;850 和 696 cm^{-1} 。

采用下述方式制备盐酸盐: 将 0.5 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基

-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯在 20 毫升二氯甲烷中的溶液,在搅拌下加入 30 毫升乙醚加 4 毫升 1N 盐酸醚的溶液中。在 2 小时后,生成的白色固体经过滤后,用每次 5 毫升乙醚洗涤两次,再在分压(5 千帕)下干燥,然后在烘箱中在减压(10 帕)与温度约 40℃ 下干燥至恒重。得到 0.35 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐,呈白色固体状。

红外光谱 (KBr): 3278;2932;2524;1730;1619;1601;1427;1248;1021;849 和 714cm^{-1} 。

(3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 4.3 克 (3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯在 100 毫升乙腈中的溶液,在温度约 20℃ 与惰性气氛下,在搅拌下加入 0.263 克三苯基膦,然后加入 0.85 克四(三苯基膦)钯、0.4 克碘化亚铜、1.75 毫升 2-碘噻吩。该混合物搅拌 10 分钟,然后加入 2.95 毫升三乙胺。在温度约 20℃ 下搅拌 48 小时后,该混合物用硅藻土过滤,不溶物用每次 50 毫升每次 5 毫升。滤液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。蒸发的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米;直径 4.5 厘米;硅胶体积 500 毫升)在大气压下进行色谱纯化,同时用纯乙酸乙酯洗脱,并回收多个约 60 毫升馏分。对应于期望产物的馏分合并。这些馏分在上述条件下浓缩。得到 4 克 (3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(噻吩-2-基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯,呈黄色油状。

红外光谱 (CCl_4): 2935;1740;1692;1620;1431;1242;1032;849 和 698cm^{-1} 。

(3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯

往 5 克 (3R,4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯在 60 毫升二甲基甲酰胺中的溶液,在温度约 20℃ 与惰性

气氛下，在搅拌下加入 4.8 毫升三乙胺。在这个温度搅拌 15 分钟后，在约 15 分钟内加入 1.5 毫升炔丙基溴，然后在约 15 分钟后，该混合物在温度约 45℃ 加热 4 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，反应混合物倒入约 700 毫升水中，再用每次 80 毫升乙醚提取混合物 4 次。合并的提取物用每次 80 毫升水洗涤 3 次，然后干燥、过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。蒸发后得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 4 厘米；硅胶体积 500 毫升)在大气压下进行色谱纯化，同时用纯乙酸乙酯洗脱，并回收多个 60 毫升馏分。第 9-20 个馏分合并，然后在上述条件下进行浓缩。得到 4.3 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯，呈黄色油状。

红外光谱 (CCl₄): 3311; 2936; 1739; 1692; 1620; 1431; 1242; 1032; 849; 654 和 627 cm⁻¹。

按照实施例 48 制备 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 54

(3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸，非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸，非对映异构体 B

如实施例 52 中描述的那样操作，分离 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸的两种非对映异构体。于是分离出 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸，非对映异构体 B，呈白色固体状，它再制成二盐酸盐。($\alpha_D^{20} = -89.6^\circ \pm 1.6$ ，在 0.5% 甲醇中)，和 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸，非对映异构体 A，呈黄色稠油状。($\alpha_D^{20} = +57.4^\circ \pm 0.9$ ，在 0.5% 甲醇中)。

非对映异构体 A: ¹H NMR 谱 (300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ , 以 ppm 计):

1.15-2.10 和 2.25-2.60 (mts: 全部 24H); 2.70 (mt: 2H); 3.11 (mt: 1H); 3.92 (s: 3H); 5.26 (dd, $J=8$ 和 4Hz: 1H); 7.35-7.45 (mt: 2H); 7.54 (d, $J=4.5$ Hz: 1H); 7.94 (d, $J=10$ Hz: 1H); 8.71 (d, $J=4.5$ Hz: 1H)。

非对映异构体 B: ^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.30-2.10 和 2.15-2.40 和 2.65-3.50 (mts: 全部 27H); 4.00 和 4.01 (2s: 全部 3H); 5.50 (mt: 1H); 7.54 和 7.58 (2d, $J=2.5$ Hz: 全部 1H); 7.71 (非常宽 d, $J=9$ Hz: 1H); 7.96 (mt: 1H); 8.23 (非常宽 d, $J=9$ Hz: 1H); 9.00 (非常宽 d, $J=4.5$ Hz: 1H); 9.70-9.85 和 10.15-10.35 (2mfs: 全部 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸

1.6 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐在 30 毫升二氧杂环己烷加 2.6 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液, 在温度约 65℃ 下搅拌 6 小时。反应混合物在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下浓缩后, 得到的残留物用每次 30 毫升氯仿回收两次, 并且在上述条件下进行浓缩。该残留物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 硅胶体积 100 毫升) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-28% 氨水混合物 (以体积计 12/3/0.5) 洗脱, 并回收多个 30 毫升馏分。含有期望产物的馏分合并, 再如上那样浓缩。得到 1.5 克无色漆状物, 该产物再用 20 毫升乙醚溶解, 脱水, 然后每次用 10 毫升乙醚洗涤两次。其产物在分压 (5 千帕) 下干燥, 然后在烘箱中于减压 (10 帕) 与温度约 40℃ 下干燥至恒重。得到 1.35 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 呈白色固体状。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物: 1.00-2.20 和 2.25-2.80 (mts: 全部 25H); 3.10 (mt: 2H); 3.92 (宽 s: 3H); 5.26 (mf: 1H); 7.20-7.60 (mt: 3H); 7.93 (宽 d, $J=9$ Hz: 1H); 8.71 (mt: 1H)。

实施例 54A

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐

往 2.5 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 40 毫升甲醇加一滴 5N 碳酸钠水溶液中的混合物, 在搅拌与惰性气氛下, 在温度低于 30℃ 于约 30 分钟内分小批量加入 0.227 克硼氢化钠。反应混合物在温度约 20℃ 下搅拌 3 小时后, 加入 100 毫升水, 然后用每次 50 毫升乙酸乙酯提取 4 次。合并的提取物每次用 50 毫升水洗涤 3 次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留油用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 3.2 厘米; 硅胶体积 100 毫升) 在大气压下进行色谱纯化, 同时用纯乙酸乙酯洗脱, 并回收多个 25 毫升馏分。含有期望产物的馏分合并, 然后如前面一样浓缩。得到 2.1 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 呈淡黄色油状。采用下述方式制备盐酸盐: 0.5 克前面得到的油溶于 15 毫升二氯甲烷中的溶液, 在搅拌下倒入 4 毫升 1N 盐酸乙醚中。产物沉淀后, 通过添加 25 毫升乙醚进行结晶。固体经过滤后, 每次用 10 毫升醚洗涤两次, 在 potassique 真空 (5 千帕) 下干燥, 然后在烘箱中在减压 (10 帕) 与温度约 40℃ 下干燥至恒重。得到 0.35 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯二盐酸盐, 呈带有杂色的白色固体状。

红外光谱 (KBr): 3355; 2950; 2560; 2051; 1982; 1731; 1619; 1601; 1428; 1248; 1206; 1020; 849 和 714 cm^{-1} 。

(3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯

4.9 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯、2.9 克 (2-氯乙基) 环戊基硫、9 克碳酸钾和 2.7 克碘化钾在 130 毫升乙腈中的混合物, 在温度约 65℃ 搅拌 17 小时。在冷却

到温度约 20℃, 往反应混合物加入 150 毫升水, 用乙酸乙酯提取 3 次, 每次 60 毫升。有机提取物合并, 每次用 50 毫升洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩。得到的油用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 4 厘米; 硅胶体积 300 毫升)在大气压下进行色谱纯化, 同时用纯乙酸乙酯洗脱, 并回收多个约 70 毫升馏分。含有期望产物的馏分合并, 然后在上述条件下浓缩。得到 2.6 克 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(环戊硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 呈黄色油状。

红外光谱 (CCl₄): 2952; 2802; 1738; 1692; 1620; 1504; 1242; 1165; 1032 和 850cm⁻¹。

按照实施例 48 可得到 (3R, 4R)-4-[3-氧代-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-哌啶-3-乙酸甲酯。

采用专利申请 FR 2 395 260 中描述的方法可以制备 2-氯乙基环戊基硫。

实施例 55

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

0.531 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氯苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 5.3 毫升二氧杂环己烷加 0.84 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液, 在温度约 60℃下搅拌 15 小时。在冷却到温度约 20℃后, 反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 20 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗脱, 首先回收一个 100 毫升馏分, 然后回收多个 25 毫升馏分。第 1-12 个馏分合并, 然后如前面一样浓缩。得到的蛋糖霜状产物在搅拌下在 15 毫升异丙醚中处理 15 分钟。在加入 15 毫升戊烷和再搅拌 10 分钟后, 生成的结晶产物经过滤后, 用每次 10 毫升异丙醚-戊烷混合物(以体积计 50/50)洗涤两次, 然后用每次 20 毫升戊烷洗涤 3 次, 再在空气中干燥。得到 0.293 克

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 呈乳白色固体状, 在 107℃ 融化。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ , 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物: 1.40-1.95 和 2.30-3.00 (mts: 全部 12H); 3.67 和 3.68 (2s : 全部 2H); 3.88 和 3.92 (2s : 全部 3H); 5.24 (mt: 1H); 5.55 (mf: 1H); 7.22 (mt: 2H); 7.30-7.60 (mt: 4H); 7.93 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.70 (mt: 1H), 12.20-12.80 (展宽 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

1.07 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯在 10 毫升三乙胺中的混合物, 在温度约 20℃ 与惰性气氛下搅拌 5 分钟。加入 0.156 克四(三苯基膦)钨、0.051 克碘化亚铜和 0.78 克 1-溴-2, 6-二氟苯。该混合物在温度约 80℃ 下搅拌 3 小时 30 分钟。在冷却到温度约 20℃ 后, 往反应混合物添加 30 毫升乙酸乙酯和 30 毫升水。在搅拌 10 分钟后, 倾析混合物。分离有机相后, 含水层用每次 30 毫升乙酸乙酯提取两次。有机提取物合并后, 用每次 30 毫升水洗涤 3 次, 再用硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 50 克) 在氮气压 (50 千帕) 下进行色谱纯化, 同时用纯乙酸乙酯洗脱, 首先回收一个 300 毫升馏分, 然后回收多个 38 毫升馏分。第 6-16 个馏分合并, 如上述一样浓缩。得到 0.55 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 6-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈淡黄色蛋糖霜状。

红外光谱 (CCl_4): 3615; 2950; 1738; 1622; 1470; 1241; 1007; 854 和 719cm^{-1} 。

如实施例 32 中描述的可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 56

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸

0.525 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯在 5 毫升二氧杂环己烷中的溶液, 在温度约 20℃ 搅拌下, 加入 0.83 毫升 5N 碳酸钠水溶液, 然后该混合物在温度约 60℃ 下加热 3 小时。在冷却到温度约 20℃ 后, 反应混合物搅拌 3 天, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用 15 毫升水溶解, 然后该溶液用 5 毫升乙酸乙酯提取。含水相通过添加 4.1 毫升 1N 盐酸水溶液被调至 pH 约 5~6, 然后先用 30 毫升二氯甲烷提取, 然后用 10 毫升同样的溶剂提取。有机提取物合并, 每次 5 毫升用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物溶于乙醚中, 然后在与前面同样的条件下浓缩, 直至达到恒重。得到 0.45 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸, 呈浅灰褐色固体状。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.20-1.80(mt: 7H); 2.10-2.35(mt: 4H); 2.43(dd, $J=16.5$ 和 10.5Hz : 1H); 2.75(mt: 2H); 3.05(mt: 2H); 3.47(s : 2H); 3.93(s : 3H); 7.18(mt: 2H); 7.25-7.35(mt: 1H); 7.33(d , $J=4\text{Hz}$: 1H); 7.35-7.45(mt: 2H); 7.92(d , $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.62(d , $J=4\text{Hz}$: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 0.77 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯在 7.7 毫升三乙胺中的混合物, 在温度约 20℃ 与惰性气氛下, 边搅拌边加入 0.35 毫升 1-溴-3, 5-二氟苯, 然后加入 0.112 克四(三苯基膦)钯和 0.037 克碘化亚铜。得到的悬浮液在温度约 80℃ 下加热 3 小时, 然后在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用 50 毫升乙酸乙酯和 20 毫升水溶解。在搅拌混合物 15

分钟后，用 clarcel 过滤其不溶物，然后倾析滤液：分离有机相，然后用每次 3 毫升水洗涤 3 次，饱和氯化钠水溶液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的油状残留物用硅胶柱(粒度 40-63 微米；直径 3 厘米；45 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 97/3)洗脱。回收多个含有期望产物的馏分。这些馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到 0.345 克 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(3, 5-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-乙酸甲酯，呈淡黄色油状。

质谱 (EI) $m/z=506M^+$

根据实施例 39 中描述的操作方式制备 (3R, 4R)-4-[3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 57

(3R, 4R)-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐

往 0.42 克 (3R, 4R)-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 5.5 毫升甲醇中的溶液，在搅拌与惰性气氛下，在温度约 20℃ 加入 1.6 毫升 5N 碳酸钠水溶液。该混合物在温度约 60℃ 加热 16 小时。得到的溶液在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行蒸发，然后往得到的残留物加入 5 毫升蒸馏水和 2.66 毫升 6N 盐酸水溶液。这时，该混合物在温度约 60℃ 加热直至达到均匀的溶液，该溶液再在上述条件下蒸发。得到的残留物在 10 毫升二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)中研磨，然后得到的不溶物经过滤后，每次用 2.5 毫升这种同样混合物洗涤两次。滤液在与前面同样的条件下浓缩。得到 0.465 克 (3R, 4R)-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸二盐酸盐，呈黄色蛋糖霜状，在 160℃ 熔化变软。

^1H NMR 谱 (300MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ , 以 ppm 计)：观察到两种非对映异构体的混合物：

1.35-2.35 和 2.60-4.00 (mts: 全部 16H); 4.01 和 4.02 (2s : 全部 3H); 5.45-5.65 (mt: 1H); 7.10 (mt: 1H); 7.21 (mt: 2H); 7.50-7.70 (mt: 1H); 7.76 (mt: 1H); 8.00 (mt: 1H); 8.33 (mt: 1H); 9.04 (d, $J=5.5\text{Hz}$: 1H); 11.10-11.55 (2mfs: 全部 1H)。

(3R, 4R)-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯

往 0.717 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯在 15 毫升乙腈和 1 毫升甲醇中的溶液, 在搅拌与惰性气氛下, 在温度约 20°C 加入 0.332 克碳酸钾, 然后加入 0.4 克碘化钾, 最后加入 0.675 克预先溶于 5 毫升乙腈中的 1-[(2-溴乙基)硫基]-3, 5-二氟苯。该混合物在温度约 80°C 加热 3 小时。在冷却到温度约 20°C 后, 反应混合物经过滤后, 滤饼每次用 5 毫升乙腈洗涤两次。滤液在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 40-63 微米; 直径 3.5 厘米; 高度 35 厘米) 在氮气压 (50 千帕) 下进行色谱纯化, 同时用二氯甲烷-甲醇混合物 (以体积计 95/5) 洗脱, 并回收多个 35 毫升馏分。第 18-21 个馏分合并, 然后如上述那样进行蒸发。得到 0.47 克 (3R, 4R)-1-[2-(3, 5-二氟苯硫基)乙基]-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈橙黄色粘稠油状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 3597; 2951; 2814; 1733; 1611; 1586; 1242; 1119; 985; 877; 840 和 667 cm^{-1} 。

1-[(2-溴乙基)硫基]-3, 5-二氟苯

往 7.5 克 3, 5-二氟硫代酚在 9.01 毫升 1, 2-二溴乙烷中的被保持在温度约 23°C 的混合物在搅拌与惰性气氛下, 加入 2.59 克粒状碳酸钠在 27 毫升蒸馏水中的溶液, 然后加入 0.27 毫升季铵氯化物 336 (三辛酰基甲基氯化铵)。在温度约 20°C 搅拌 15 分钟后, 往混合物加入 50 毫升二氯甲烷, 然后在几分钟后, 有机相经倾析后, 用 25 毫升水、25 毫升 10% 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤再在减压 (5 千帕) 与温度约 40°C 下进行蒸发。蒸发的残留物用硅胶柱 (粒度 40-63 微

米；直径 5 厘米；高度 30 厘米)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用环己烷洗脱，首先回收一个 500 毫升馏分，然后回收多个 50 毫升馏分。第 9-26 个馏分合并，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩。得到 5.9 克 1-[(2-溴乙基)硫基]-3,5-二氟苯，呈无色液体状。

红外光谱(CCl_4): 3094;1607;1587;1429;1192;1122;988;876;841 和 667 cm^{-1} 。

根据 DAE-KEE KIM; JONGSIK GAM 及其同事, J. Med. Chem., 1997, 第 2371 页, 可以制备 3,5-二氟苯硫酚。

实施例 58

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,3-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

0.810 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,3-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 8 毫升二氧杂环己烷加 1.3 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物，在温度约 60℃搅拌 17 小时。在冷却到温度约 20℃后，反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 50℃下进行蒸发。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 3 厘米；质量 45 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 92/8)洗脱。首先回收一个 275 毫升馏分，然后回收多个 20 毫升馏分。回收 12-46 个馏分。这些馏分合并，在减压(5 千帕)与温度约 35℃下进行浓缩。得到的残留物溶于二氯甲烷中，过滤。滤液如前面一样蒸发，然后得到的新残留物在 10 毫升异丙醚中研磨。该混合物在温度约 20℃下搅拌 1 小时，然后放置 16 小时。固体沉淀经过滤分离后，每次用 10 毫升同样溶剂洗涤两次，然后用 10 毫升戊烷洗涤两次。得到 0.47 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2,3-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸，呈白色固体状，在 92℃熔化。

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物:

1. 40-1.95 和 2.30-3.00 (2 组 mts: 全部 12H); 3.64 和 3.65 (2s : 全部 2H); 3.90 和 3.92 (2s : 全部 3H); 5.25 (mt: 1H); 5.52 (mf: 1H); 7.15-7.30 (mt: 1H); 7.30-7.60 (mt: 5H); 7.93 (d, J=10Hz: 1H); 8.70 (d, J=4.5Hz: 1H); 11.90-12.80 (非常展宽 mf: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

1.1 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯在 11 毫升三乙胺中的混合物在温度约 20℃ 与惰性气氛下被搅拌, 加入 0.16 克四(三苯基膦)钯、0.053 克碘化亚铜和 0.47 毫升 1-溴-2, 3-二氟苯。该混合物在温度约 80℃ 加热 3 小时 30 分钟。在冷却到温度约 20℃ 后, 反应混合物用 30 毫升乙酸乙酯和 30 毫升水溶解, 搅拌 15 分钟。倾析有机相, 而水相用每次 30 毫升乙酸乙酯提取 3 次。有机提取物合并, 每次用 30 毫升水洗涤 3 次, 用硫酸钠干燥, 过滤, 再在减压 (5 千帕) 与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱 (粒度 20-45 微米; 直径 3 厘米; 50 克) 在氮气压 (50 千帕) 下进行色谱纯化, 同时用纯乙酸乙酯洗脱。首先回收 1 个 300 毫升馏分, 然后回收多个 30 毫升馏分。第 10-30 个馏分合并, 在上述条件下蒸发。得到 0.94 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3-二氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯, 呈橙色蛋糖霜状。

红外光谱 (CH_2Cl_2): 3598; 2951; 1733; 1622; 1489; 1475; 1243; 1227; 1031; 856 和 831 cm^{-1} 。

如在实施例 32 中描述的, 可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 59

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸

1.7 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯在 17 毫升

二氧杂环己烷加 2.58 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液，在温度约 60℃ 下搅拌 15 小时。在冷却到温度约 20℃ 后，反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 40℃ 下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 3 厘米；50 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 90/10)洗脱，首先回收一个 200 毫升馏分，然后回收多个 23 毫升馏分。第 3-21 个馏分合并，然后如前面那样浓缩。得到的蛋糖霜状产物第二次用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 3 厘米；70 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用二氯甲烷-甲醇混合物(以体积计 95/5)洗脱，首先回收一个 250 毫升馏分，然后回收一个 100 毫升馏分，再回收多个 20 毫升馏分。第 1-17 个馏分合并，然后如前面那样浓缩。得到的蛋糖霜状产物先用二氯甲烷，后用 20 毫升异丙醚与戊烷混合物(以体积计 50/50)处理。生成的结晶产物经过滤后，每次用 10 毫升异丙醚与戊烷混合物(以体积计 50/50)洗涤两次，然后每次用 10 毫升戊烷洗涤两次，再在空气中干燥。得到 0.524 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸，呈乳白色固体状，接近 97℃ 融化。

¹H NMR 谱(300MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物，其比例为 50/50:

1.40-2.00(mt:7H); 2.35-3.00(mt:5H); 3.65 和 3.66(2s : 全部 2H); 3.90 和 3.92(2s : 全部 3H); 5.24(mt:1H); 5.54(mf:1H); 7.25-7.45(mt: 3H); 7.50-7.70(mt: 2H); 7.94(d , J=9.5Hz: 1H) ; 8.71(d , J=4.5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯

1.95 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)]哌啶-3-甲酸甲酯在 20 毫升三乙胺中的混合物在温度约 20℃ 与惰性气氛下搅拌 5 分钟。加入 0.284 克四(三苯基膦)钼、0.094 克碘化亚铜和 1.56 克 1-溴-2, 3, 5-三氟苯。该混合物在温度约

80℃被搅拌 2 小时 30 分钟。在冷却到温度约 20℃后，往反应混合物加入 60 毫升乙酸乙酯和 60 毫升水。搅拌 30 分钟后，倾析混合物。分离有机相后，含水层用每次 30 毫升乙酸乙酯提取 3 次。有机提取物合并，每次用 30 毫升水洗涤 3 次，用硫酸钠干燥，过滤，再在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行浓缩。得到的残留物用硅胶柱(粒度 20-45 微米；直径 4 厘米；80 克)在氮气压(50 千帕)下进行色谱纯化，同时用纯乙酸乙酯洗脱，首先回收一个 100 毫升馏分，然后回收多个 20 毫升馏分。第 23-27 个馏分合并，如上述那样蒸发。得到 1.3 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸甲酯，呈蛋糖霜状。

在 CCl_4 中红外光谱: 2950; 1740; 1624; 1496; 1231; 1133; 861 和 845 cm^{-1} 。

如在实施例 32 中所述制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-(丙-2-炔基)]哌啶-3-甲酸甲酯。

实施例 60

(3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸

1.28 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 25 毫升二氧杂环己烷加 2 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的混合物，在温度约 60℃下搅拌 18 小时。反应混合物在减压(5 千帕)与温度约 50℃下蒸发后，残留物用 50 毫升丙酮溶解。在减压(5 千帕)与温度约 50℃下蒸去丙酮。残留物用 75 毫升水和 100 毫升二氯甲烷溶解。分离有机相。水相每次用 100 毫升二氯甲烷提取两次，然后有机提取物合并，用硫酸钠干燥，过滤，在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到的固体用 50 毫升乙醚溶解，得到的悬浮液则在温度约 20℃下搅拌 48 小时。固体经过滤后，用总量 75 毫升乙醚漂洗，然后在减压(5 千帕)与温度约 40℃下干燥。得到 1 克固体用硅胶柱(粒度 60-200 微米；直径 2 厘米；硅胶高度 15

厘米)在氮气压(100 千帕)下进行色谱纯化,同时用氯仿-甲醇-氨水混合物(以体积计 24/6/1)洗脱,并回收多个 20 毫升馏分。含有产物的馏分合并,再在减压(5 千帕)与温度约 40℃下蒸发。得到 0.97 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸,呈白色蛋糖霜状,它是两种非对映异构体的混合物。

^1H NMR 谱(400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆, 添加几滴 CD_3COOD d₄, δ , 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物,其比例为 50/50: 1.15-1.65(mt:5H); 1.90-2.60(mt:7H); 2.61(mt:2H); 2.78(mt:2H); 2.93(宽 t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.92 和 3.93(2s: 全部 3H); 6.36(mt, $J_{\text{HF}}=48\text{Hz}$: 1H); 7.04(dd, $J=5.5$ 和 3.5Hz : 1H); 7.18(dd, $J=3.5$ 和 1Hz : 1H); 7.29(mt: 1H); 7.44(mt: 1H); 7.49(宽 d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.59(dd, $J=5.5$ 和 1Hz : 1H); 7.98(宽 d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.77(d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯

往 1.96 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯在 15 毫升二氯甲烷中的溶液,在温度约 20℃与惰性气氛下,在搅拌下约 15 分钟内加入 0.62 毫升二乙基氨基三氟化硫。保持搅拌 18 小时。在加入 30 毫升饱和碳酸氢钠水溶液后,倾析有机相。水相用每次 50 毫升二氯甲烷提取两次,然后合并有机相,每次用 50 毫升蒸馏水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤,再在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到 1.95 克黄色油,该油用硅胶柱(粒度 20-45 微米;直径 3 厘米;硅胶高度 40 厘米)在氮气压(100 千帕)下进行色谱纯化,同时用环己烷-乙酸乙酯混合物(以体积计 3/2)洗脱,并回收多个 80 毫升馏分。第 32-64 个馏分合并,再在减压(5 千帕)与温度约 40℃下进行蒸发。得到 1.28 克 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯,呈无色油状。

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 观察到两种非对映异构体的混合物, 其比例为 60/40: 1.10-1.60(mt:5H); 1.85-2.15(mt:6H); 2.20-2.80(mt:5H); 2.88(宽 t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.53 和 3.55(2s : 全部 3H); 3.93 和 3.94(2s : 全部 3H); 6.40(mt, $J_{\text{HF}}=48\text{Hz}$: 1H); 7.03(dd, $J=5.5$ 和 3.5Hz : 1H) ; 7.15(宽 d, $J=3.5\text{Hz}$: 1H) ; 7.30(宽 d, $J=1.5\text{Hz}$: 1H); 7.46(dd, $J=9$ 和 1.5Hz : 1H) ; 7.49(宽 d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.60(dd, $J=5.5$ 和 1Hz : 1H); 7.99(宽 d, $J=9\text{Hz}$: 1H) ; 8.79(d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

如实施例 48 所述制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 61

(3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A

0.5 克 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 非对映异构体 A ($\alpha_{\text{D}}^{20}=-48 \pm 3$, 在甲醇中) 在 10 毫升二氧杂环己烷加 0.77 毫升 5N 碳酸钠水溶液中的溶液, 在温度约 60°C 下搅拌 18 小时。在减压(5 千帕)与温度约 50°C 下蒸发后, 得到的 0.6 克固体用硅胶柱(粒度 20-45 微米; 直径 2 厘米; 硅胶高度 30 厘米)在氮气压(100 千帕)下进行色谱纯化, 同时用氯仿-甲醇-氨水混合物(以体积计 24/6/1)洗脱, 并回收多个 20 毫升馏分。含有产物的馏分合并。再在减压(5 千帕)与温度约 40°C 下进行蒸发。得到 0.27 克 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 A, 呈白色蛋糖霜状。($\alpha_{\text{D}}^{20}=-66 \pm 1.2$, 在甲醇中)

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 计): 1.20-1.55(mt:5H); 1.85-2.20 和 2.35-2.60(2 组 mts:全部 9H); 2.68(mt:2H); 2.89(宽 t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.94(s : 3H); 6.38(mt, $J_{\text{HF}}=48\text{Hz}$: 1H); 7.05(dd, $J=5.5$ 和 3.5Hz : 1H) ; 7.17(dd, $J=3.5$ 和 1Hz : 1H) ; 7.32(d, $J=2.5\text{Hz}$: 1H); 7.45(dd, $J=9$ 和 2.5Hz : 1H); 7.51(d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.60(dd,

J=5.5 和 1Hz: 1H); 7.99(d, J=9Hz: 1H); 8.78(d, J=4.5Hz: 1H)。

(3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 非对映异构体 A

(3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 非对映异构体 B

3.2 克 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 用 30 厘米长、8 厘米直径的装有 1200 克 Chiralcel OD 硅胶(粒度 20 微米)的柱进行色谱分离。使用庚烷-异丙醇混合物(以体积计 90/10)进行洗脱。流量是每分钟 140 毫升。在 265nm 处进行紫外检测。在多次制备注入后, 回收相应于非对映异构体 A 和 B 的馏分。含有非对映异构体 A 的馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃下浓缩。得到 1.6 克 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 非对映异构体 A, 呈稠油状。 $(\alpha_D^{20} = -48 \pm 3$, 在 0.1%甲醇中)。含有非对映异构体 B 的馏分在与前面同样条件下浓缩。得到 1.17 克 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 非对映异构体 B, 呈稠油状。 $(\alpha_D^{20} = +82 \pm 3$, 在 0.1%甲醇中)。

非对映异构体 A:

红外光谱 (KBr): 2936; 2861; 2805; 2768; 1731; 1623; 1594; 1508; 1475; 1435; 1359; 1229; 1217; 1167; 1108; 1084; 1030; 855; 847 和 830 cm^{-1} 。

非对映异构体 B:

红外光谱 (KBr): 2932; 2861; 2805; 2768; 1731; 1623; 1594; 1509; 1475; 1435; 1359; 1229; 1217; 1168; 1108; 1083; 1030; 855; 847 和 830 cm^{-1} 。

如前面实施例 60 所述制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯。

实施例 62

(3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B

如实施例 60 所述操作, 但使用 0.5 克 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 非对映异构体 B ($\alpha_D^{20} = +82$) 为原料, 得到 0.29 克 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸, 非对映异构体 B, 呈白色蛋糖霜状 ($\alpha_D^{20} = +66.3 \pm 1.1$)

^1H NMR 谱 (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.20-1.60 (mt: 5H); 1.90-2.15 和 2.30-2.60 (2 组 mts: 全部 9H); 2.68 (mt: 2H); 2.89 (宽 t, $J=7\text{Hz}$: 2H); 3.95 (s : 3H); 6.38 (mt, $J_{\text{HF}}=48\text{Hz}$: 1H); 7.05 (dd, $J=5.5$ 和 3.5Hz : 1H); 7.18 (dd, $J=3.5$ 和 1Hz : 1H); 7.32 (d, $J=2.5\text{Hz}$: 1H); 7.46 (dd, $J=9$ 和 2.5Hz : 1H); 7.51 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H); 7.61 (dd, $J=5.5$ 和 1Hz : 1H); 7.99 (d, $J=9\text{Hz}$: 1H); 8.78 (d, $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

如前面实施例 61 所述制备 (3R, 4R)-4-[3-氟-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸甲酯, 非对映异构体 B。

实施例 63

(3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 A 和 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 B

1.50 克溶于 200 毫升二氯甲烷中的 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 用 30 厘米长、6 厘米直径的装有 700 克 KROMASIL® 硅胶 (粒度 10 微米) 的柱进行色谱分离。使用二氯甲烷-乙腈-甲醇混合物 (以体积计 90/5/5) 进行洗脱。流量是每分钟 130 毫升, 在 265nm 处进行紫外检测。这种操作在四次制备注入后得到两种非对映异构体。相

应于第一种馏分在减压(5 千帕)与温度约 40℃下浓缩至干, 然后得到的残留物在烘箱中在减压(13 帕)与温度约 40℃下干燥。得到 1.9 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 A。($\alpha_D^{20} = -50.9^\circ \pm 1.4$, 在 0.5% 甲醇中), 呈蛋糖霜状。

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.40-2.00(mt:7H); 2.35-3.00(mt:5H); 3.66(s : 2H); 3.92(s : 全部 3H); 5.24(mt:1H); 5.54(mf:1H); 7.25-7.45(mt:3H); 7.50-7.70 (mt:2H); 7.94(d , $J=9.5\text{Hz}$: 1H) ; 8.71(d , $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

相应于第二种非对映异构体的馏分如前面一样处理。得到 2.17 克 (3R, 4R)-4-[3-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸, 非对映异构体 B。($\alpha_D^{20} = +67.8^\circ \pm 1.2$, 在 0.5% 甲醇中), 呈蛋糖霜状。

^1H NMR 谱(300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ , 以 ppm 计): 1.40-2.00(mt:7H); 2.35-3.00(mt:5H); 3.65(s : 2H); 3.90(s : 全部 3H); 5.24(mt:1H); 5.54(mf:1H); 7.25-7.45(mt:3H); 7.50-7.70 (mt:2H); 7.94(d , $J=9.5\text{Hz}$: 1H) ; 8.71(d , $J=4.5\text{Hz}$: 1H)。

如实施例 59 所述可以制备 (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[3-(2, 3, 5-三氟苯基)丙-2-炔基]哌啶-3-甲酸。

本发明还涉及含有至少一种本发明喹啉基丙基哌啶衍生物的药物组合物, 必要的情况下, 这些衍生物可呈盐形式、纯状态或与一种或多种相容的和药学上可接受的稀释剂或添加剂配合形式。

本发明的组合物可以通过口服、肠胃外、局部、直肠方式用药或以气雾剂方式用药。

作为口服的固体组合物, 可以使用片剂、丸剂、胶囊、粉剂或颗粒剂。在这些组合物中, 本发明的活性化合物可与一种或多种惰性稀释剂或添加剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这些组合物可以含有除稀释剂之外的物质, 例如润滑剂如硬脂酸镁或用于控制释放的包衣。

作为口服的液体组合物，可以使用药学上可接受的溶液，悬混液、乳液、糖浆和酞剂，它们含有如水或石蜡油之类惰性稀释剂。这些组合物还可以含有除稀释剂之外的物质，例如润湿剂、甜味剂或芳香剂。

肠胃外用药的组合物可以是灭菌的溶液或乳液。作为溶剂或载体，可以使用水、丙二醇、聚乙二醇、植物油，特别是橄榄油，可注射用有机酯，例如油酸乙酯。这些组合物还可以含有添加剂，特别是润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。

灭菌可以按照很多方式进行例如使用细菌学过滤器、辐照或加热。这些组合物还可以制成灭菌固体组合物，这些组合物在使用时溶于灭菌水中或任何其他可注射灭菌介质中。

局部用药组合物例如可以是乳油、软膏、洗剂或气雾剂。

直肠用药组合物是栓剂或直肠胶囊，它们还含有活性组分，赋形剂例如椰子油、半合成甘油或聚乙二醇。

这些组合物还可以是气雾剂。为了以液体气雾剂形式使用，这些组合物可以是稳定的灭菌溶液，或使用溶于不致热灭菌水、血清或任何其它药学可接受载体中的固体组合物。为了以用于被直接吸入的干燥气雾剂形式使用，活性组分应磨细，并且与粒度为 30-80 微米的水溶性固体稀释剂或载体例如右旋糖苷、甘露糖醇或乳糖配合。

在进行人体治疗时，本发明的新喹啉基丙基哌啶衍生物在治疗细菌源感染中是特别有效的。其剂量取决于所寻求的效果和治疗时间。医生根据治疗过程待治疗者的年龄、体重、感染程度和其他固有因素而估计出最合适的剂量。一般地，剂量是成人每天 2 或 3 次口服活性物质 750 毫克至 3 克，或通过静脉注射用药 400 毫克至 1.2 克。

下述实施例说明本发明的组合物：

实施例 1

根据常规技术制备用于肠胃外用药的液体组合物，该组合物含有：

· (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-
甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-
噻吩硫基)乙基]哌啶-3-甲酸

125 毫克

- 葡萄糖 适量至 2.5%
- 氢氧化钠 适量至 pH = 4-4.5
- 水 ppi 适量至 20 毫升

实施例 2

根据常规技术制备用于肠胃外用药的液体组合物，该组合物含有：

- (3R, 4R)-4-[3-(R, S)-羟基-3-(6-甲氧基喹啉-4-基)丙基]-1-[2-(2-噻吩硫基)乙基]哌啶-3-乙酸 125 毫克
- 葡萄糖 适量至 2.5%
- 氢氧化钠 适量至 pH = 4-4.5
- 水 ppi 适量至 20 毫升