



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108137534 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201680059469.X

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2016.08.10

代理人 翟建伟 周齐宏

(30)优先权数据

62/203791 2015.08.11 US

(51)Int.Cl.

C07D 401/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/444(2006.01)

2018.04.11

A61P 31/18(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/054832 2016.08.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/025917 EN 2017.02.16

(71)申请人 VIIIV保健英国第五有限公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

(72)发明人 K.J.伊斯特曼 J.F.卡多

K.E.帕塞拉 B.N.奈杜 汪涛

尹志伟 张钟兴

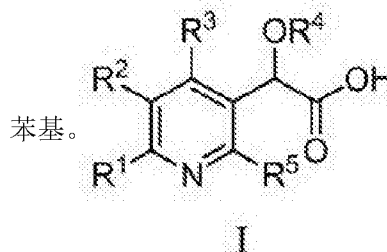
权利要求书3页 说明书87页

(54)发明名称

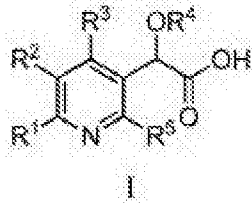
作为人免疫缺陷病毒复制的抑制剂的5-(N-苄基四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基乙酸衍生物

(57)摘要

公开了式(I)的化合物,包括药学上可接受的盐,包含该化合物的药物组合物,制造该化合物的方法以及它们在抑制HIV整合酶和治疗被HIV或AIDS感染的那些患者中的用途。在式(I)的化合物中,R¹选自氢、烷基或环烷基;R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代;R³选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;R⁴选自烷基或卤代烷基;R⁵是烷基;R⁶选自Ar¹、(Ar¹)烷基、(色满基)烷基、氰基环烷基或(二氢苯并二噁英基)烷基;和Ar¹是被0-5个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的



1. 式I的化合物或其药学上可接受的盐



其中：

R¹选自氢、烷基或环烷基；

R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代；

R³选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基，并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代；

R⁴选自烷基或卤代烷基；

R⁵是烷基；

R⁶选自Ar¹、(Ar¹)烷基、(色满基)烷基、氰基环烷基或(二氢苯并二噁英基)烷基；和

Ar¹是被0-5个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

2. 权利要求1的化合物，其中R²是被1个R⁶取代基取代的四氢异喹啉基。

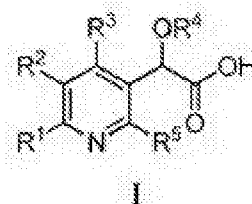
3. 权利要求1的化合物，其中R³是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代的哌啶基。

4. 权利要求1的化合物，其中R⁶是(Ar¹)烷基。

5. 权利要求1的化合物，其中R⁶是Ar¹、(色满基)烷基、(二氢苯并二噁英基)烷基或氰基环烷基。

6. 权利要求1的化合物，其中Ar¹是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

7. 式I的化合物或其药学上可接受的盐



其中：

R¹选自氢、烷基或环烷基；

R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代；

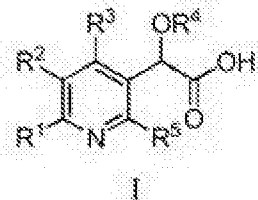
R³是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代的哌啶基；

R⁴选自烷基或卤代烷基；

R⁵是烷基；

R⁶选自Ar¹、(Ar¹)烷基、(色满基)烷基、氰基环烷基或(二氢苯并二噁英基)烷基;和
Ar¹是被0-5个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

8. 式I的化合物或其药学上可接受的盐



其中:

R¹选自氢、烷基或环烷基;

R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代;

R³选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

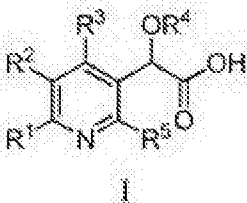
R⁴选自烷基或卤代烷基;

R⁵是烷基;

R⁶是(Ar¹)烷基;和

Ar¹是被0-5个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

9. 式I的化合物或其药学上可接受的盐



其中:

R¹选自氢、烷基或环烷基;

R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代;

R³选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

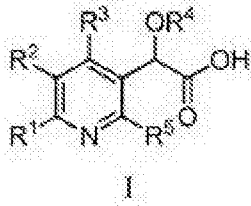
R⁴选自烷基或卤代烷基;

R⁵是烷基;

R⁶选自Ar¹、(色满基)烷基、(二氢苯并二噁英基)烷基或氰基环烷基;和

Ar¹是被0-5个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

10. 式I的化合物或其药学上可接受的盐



其中：

R¹选自氢、烷基或环烷基；

R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代；

R³选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基，并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代；

R⁴选自烷基或卤代烷基；

R⁵是烷基；

R⁶选自Ar¹、(Ar¹)烷基、(色满基)烷基、氰基环烷基或(二氢苯并二噁英基)烷基；和

Ar¹是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

11. 可用于治疗HIV感染的组合物，包含治疗量的权利要求1的化合物和药学上可接受的载体。

12. 权利要求11的组合物，包含治疗有效量的至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂以及药学上可接受的载体，所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。

13. 权利要求12的组合物，其中所述其它药剂是度鲁特韦。

14. 用于治疗HIV感染的方法，包括向有需要的患者给药治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求14的方法，进一步包括给药治疗有效量的至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂，所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。

16. 权利要求15的方法，其中所述其它药剂是度鲁特韦。

17. 权利要求15的方法，其中所述其它药剂在权利要求1的化合物之前、同时或之后给药至患者。

作为人免疫缺陷病毒复制的抑制剂的5-(N-苄基四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基乙酸衍生物

[0001] 相关申请的交叉参考

本申请要求2015年8月11日提交的美国临时申请系列号62/203,791的权利。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于治疗人免疫缺陷病毒(HIV)感染的化合物、组合物和方法。更特别地,本发明提供了HIV的新型抑制剂、含有此类化合物的药物组合物和使用这些化合物治疗HIV感染的方法。本发明还涉及制造下文中所述的化合物的方法。

[0003] 发明背景

人免疫缺陷病毒(HIV)已被确认为是造成获得性免疫缺陷综合征(AIDS)——一种以免疫系统破坏和不能对抗威胁生命的机会性感染为特征的绝症——的病原体。最近的统计数据表明全球估计有三千五百三十万人感染该病毒(UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013)。除大量已感染的个体外,该病毒还在继续传播。来自2013年的估算指出仅该年就有接近三百四十万例新感染。同年与HIV和AIDS相关的死亡病例有大约一百六十万起。

[0004] 目前用于HIV感染的个体的疗法包括获批的抗逆转录病毒药物的组合。目前超过两打的药物被批准用于HIV感染,作为单一药剂或作为固定剂量组合或单一片剂方案,后两种包含2-4种获批的药剂。这些药剂属于许多不同类别,靶向病毒酶或病毒蛋白在病毒复制循环过程中的功能。由此,药剂分类成核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、整合酶抑制剂(INI)、或进入抑制剂(一种是马拉维诺,靶向宿主CCR5蛋白,另一种是恩夫韦地,是靶向病毒gp160蛋白的gp41区域的肽)。此外,以商标名TYBOST™(可比西他)片剂获自Gilead Sciences, Inc.的不具有抗病毒活性的药代动力学增强子,即可比西他最近获批与可以获益于激发的某些抗逆转录病毒药物(ARV)组合使用。

[0005] 在联合治疗广泛普及的美国,HIV相关死亡的数量已急剧下降(Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 853-860)。

[0006] 不幸的是,并非所有患者都有响应并且许多对这种治疗无效。事实上,最初的研究表明,该抑制性联合治疗中的至少一种药物最终对大约30-50%的患者无效。治疗失败在大多数情况下由病毒耐药性的出现造成。病毒耐药性又由HIV-1在感染过程中的复制速率以及与病毒聚合酶有关的相对较高的病毒突变速率和HIV感染个体在服用他们的处方药物时缺乏依从性造成。显然需要优选对已耐受目前批准药物的病毒具有活性的新抗病毒剂。其它重要的因素包括与许多目前批准药物相比改进的安全性和更方便的给药方案。

[0007] 已经公开了抑制HIV复制的化合物。参见例如下列专利申请:W02007131350、W02009062285、W02009062288、W02009062289、W02009062308、W02010130034、W02010130842、W02011015641、W02011076765、W02012033735、W02013123148、W02013134113、W02014164467、W02014159959和W02015126726。

[0008] 现在在本领域中需要附加的化合物,其是新颖的,并可用于治疗HIV。此外,这些化合物可以合意地提供用于药物用途的优点,例如关于它们的作用机理、结合、抑制功效、靶标选择性、溶解度、安全性状况或生物利用率的一种或多种的优点。还需要使用这些化合物的新型制剂和治疗方法。

[0009] 发明概述

本发明包括式I的化合物,包括其药学上可接受的盐,以及药物组合物,和它们在抑制HIV和治疗被HIV或AIDS感染的那些患者中的用途。

[0010] 借助本发明,现在可以提供新颖并可用于治疗HIV的化合物。此外,该化合物可以提供用于药物用途的优点,例如关于它们的作用机理、结合、抑制功效、靶标选择性、溶解度、安全性状况或生物利用率的一种或多种的优点。

[0011] 本发明还提供了包含本发明的化合物,包括其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂的药物组合物。

[0012] 此外,本发明提供了治疗HIV感染的方法,包括向患者给药治疗有效量的本发明的化合物。

[0013] 此外,本发明提供了抑制HIV整合酶的方法。

[0014] 根据本发明,还提供了制造本发明的化合物的方法。

[0015] 本发明涉及这些,以及下文中描述的其它重要方面。

[0016] 发明详述

除非另有规定,这些术语具有下列含义。

[0017] “烷基”是指包含1至10个碳、优选1至6个碳的直链或支链的饱和烃基。

[0018] “链烯基”是指具有至少一个双键并任选被0-3个卤素或烷氧基取代的包含2至10个碳的直链或支链烃基。

[0019] “炔基”是指含有至少一个三键并任选被0-3个卤素或烷氧基取代的包含2至10个碳(优选2至6个碳)的直链或支链烃基。

[0020] “芳基”是指包含1-3个环的碳环基团,其是稠合和/或键合的,并且其中至少一个环或环的组合是芳族的。非芳族碳环部分(当存在时)包含C₃至C₇烷基。芳族基团的实例包括但不限于茛满基、茛基、萘基、苯基、四氢萘基和环丙基苯基。该芳基可以通过基团中任何可取代的碳原子与母体结构相连。

[0021] “芳烷基”是连接到1至2个芳基上并通过该烷基部分连接至母体结构的C₁-C₅烷基。实例包括但不限于-(CH₂)_nPh(其中n = 1-5)、-CH(CH₃)Ph、-CH(Ph)₂。

[0022] “芳氧基”是通过氧连接到母体结构上的芳基。

[0023] “环烷基”是指包含3至7个碳的单环的环体系。

[0024] “卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0025] “卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括由单卤代至全卤代的所有卤代异构体。

[0026] “杂芳基”是下文所定义的杂环基团的子集并包含1-3个环,其中至少一个环或环的组合是芳族的,并且该芳族基团含有至少一个选自氧、氮或硫的原子。

[0027] “杂环基或杂环”是指包含碳和至少一个独立地选自氧、氮和硫的其它原子的1-3个环的环状基团。该环可以是桥连的、稠合的和/或键合的,经直接连接或螺连接,任选具有为芳族的一个环或环的组合。实例包括但不限于氮杂吡啶、氮杂吡啶啉、吡丁啶、苯并咪唑、

苯并二氧杂环戊烯 (bezodioxoly1)、苯并异噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、咪唑、色满、二卤代苯并二氧杂环戊烯、二氢苯并呋喃、二氢-苯并[1,4]噁嗪、1,3-二氢苯并[c]噻吩2,2-二氧化物、2,3-二氢苯并[d]异噻唑1,1-二氧化物、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪、2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶及其区域异构变体、6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪及其区域异构变体、呋喃基苯基、咪唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、吡啶、吡啶、二氢吡啶、异喹啉、异喹啉酮、异噻唑烷1,1-二氧化物、吗啉、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、噁二唑-苯基、噁唑、苯基吡啶、苯基吡啶、苯基哌啶、苯基哌嗪、苯基噁唑、苯基吡咯烷、哌啶、吡啶、吡啶基苯基、吡啶基吡咯烷、嘧啶、嘧啶基苯基、吡唑-苯基、吡咯烷、吡咯烷-2-酮、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶及其区域异构变体、吡咯、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶及其区域异构变体、喹啉、喹啉、喹啉、四氢异喹啉、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶、四氢喹啉、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶、1,2,5-噁二唑烷1,1-二氧化物、噻吩、噻吩基苯基、三唑或三唑酮。除非另行具体列举,该杂环基团可以通过该基团中获得稳定化合物的任何合适的原子连接到母体结构上。

[0028] 要理解的是,所述杂环实例的子集包括区域异构体。例如,“氮杂吡啶”是指任何下列区域异构体:1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶和1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。此外,例如在“5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪及其区域异构变体”中的“区域异构体变体”表述还将包括7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪、1H-吡咯并[2,3-d]吡嗪、5H-吡咯并[3,2-c]吡嗪和5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶。类似地,6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪及其区域异构变体将包括6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶和6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪。还要理解的是,缺少“区域异构变体”表述不以任何方式将权利要求的范围仅限于所提到的实例。

[0029] “杂环基烷基”是通过C₁-C₅烷基连接到母体结构上的杂环基部分。实例包括但不限于-(CH₂)_n-R^Z或-CH(CH₃)-(R^Z),其中n = 1-5且R^Z选自苯并咪唑、咪唑、吡啶、异噻唑、苯基-吡唑、吡啶、喹啉、噻唑、三唑、三唑酮、噁二唑。

[0030] 具有烃部分的术语(例如烷氧基)包括具有指定数目的碳原子的烃部分的直链和支链异构体。

[0031] 键合和位置键合关系是有机化学专业人员理解的稳定的那些。

[0032] 括弧和多个括弧的术语意在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,术语如((R)烷基)是指进一步被取代基R取代的烷基取代基。

[0033] 在多环体系(例如双环的环体系)上的不同位置处键合的取代基(通过化学绘画例示)意在键合到它们被绘制为附着于其上的环上。括弧和多个括弧的术语意在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,术语如((R)烷基)是指进一步被取代基R取代的烷基取代基。

[0034] 关于式I的化合物与至少一种抗-HIV剂一起给药,“联合”、“共同给药”、“同时”和类似术语是指这些组分是如AIDS和HIV感染领域的专业人员所理解的联合抗逆转录病毒疗法或高效抗逆转录病毒疗法(“HAART”)的一部分。

[0035] “治疗有效”是指如AIDS和HIV感染领域的专业人员所理解的向患者提供益处所需的药剂量。一般而言,治疗目标是抑制病毒载量、恢复和保持免疫功能、改进的生活质量和HIV相关的发病率和死亡率的降低。

[0036] “患者”是指感染了HIV病毒的人。

[0037] “治疗”、“疗法”、“方案”、“HIV感染”、“ARC”、“AIDS”和相关术语如AIDS和HIV感染领域的专业人员理解的那样使用。

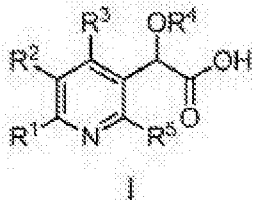
[0038] 本文中并未具体列举的那些术语应具有本领域通常理解和接受的含义。

[0039] 本发明包括该化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是抗衡离子不会显著影响该化合物的生理活性或毒性并因此充当药理等效物的那些盐。可以根据常见有机技术使用市售试剂制造这些盐。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofolate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苜星青霉素、铋、钙、胆碱、二乙基胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己基胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0040] 本发明的一些化合物以立体异构形式存在。本发明包括该化合物的所有立体异构形式,包括对映体和非对映体。制造和分离立体异构体的方法是本领域中已知的。本发明包括该化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

[0041] 本发明意在包括本化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的原子。作为一般实例而非限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。本发明的同位素标记化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文描述的那些类似的方法使用适当的同位素标记试剂代替原本使用的未标记试剂制备。这样的化合物具有各种潜在用途,例如作为测定生物活性中的标样和试剂。在稳定同位素的情况下,这样的化合物具有有利地改变生物、药理学或药代动力学性质的潜力。

[0042] 在本发明的一个方面,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^1 选自氢、烷基或环烷基;

R^2 选自四氢异喹啉基并被1个 R^6 取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代;

R^3 选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基,并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

R^4 选自烷基或卤代烷基;

R^5 是烷基;

R^6 选自 Ar^1 、 (Ar^1) 烷基、(色满基)烷基、氰基环烷基或(二氢苯并二噁英基)烷基;和

Ar^1 是被0-5个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基)烷氧基、(烷氧基)烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

[0043] 在本发明的一个方面, R^2 是被1个 R^6 取代基取代的四氢异喹啉基。

[0044] 在本发明的一个方面, R^3 是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤

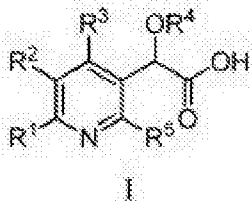
代烷氧基的取代基取代的哌啶基。

[0045] 在本发明的一个方面, R^6 是 (Ar^1) 烷基。

[0046] 在本发明的一个方面, R^6 是 Ar^1 、(色满基) 烷基、(二氢苯并二噁英基) 烷基或氰基环烷基。

[0047] 在本发明的一个方面, Ar^1 是被 0-3 个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基) 烷氧基、(烷氧基) 烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

[0048] 在本发明的一个方面, 提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^1 选自氢、烷基或环烷基;

R^2 选自四氢异喹啉基并被 1 个 R^6 取代基以及被 0-3 个卤素或烷基取代基取代;

R^3 是被 0-3 个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代的哌啶基;

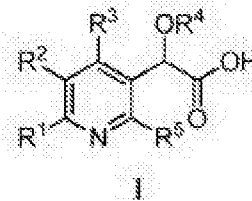
R^4 选自烷基或卤代烷基;

R^5 是烷基;

R^6 选自 Ar^1 、 (Ar^1) 烷基、(色满基) 烷基、氰基环烷基或(二氢苯并二噁英基) 烷基; 和

Ar^1 是被 0-5 个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基) 烷氧基、(烷氧基) 烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

[0049] 在本发明的一个方面, 提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^1 选自氢、烷基或环烷基;

R^2 选自四氢异喹啉基并被 1 个 R^6 取代基以及被 0-3 个卤素或烷基取代基取代;

R^3 选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基, 并被 0-3 个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

R^4 选自烷基或卤代烷基;

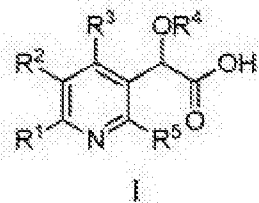
R^5 是烷基;

R^6 是 (Ar^1) 烷基; 和

Ar^1 是被 0-5 个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟

基) 烷氧基、(烷氧基) 烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

[0050] 在本发明的一个方面, 提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R¹选自氢、烷基或环烷基;

R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代;

R³选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基, 并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

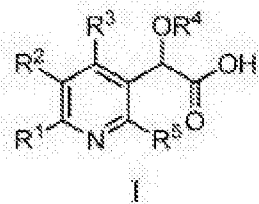
R⁴选自烷基或卤代烷基;

R⁵是烷基;

R⁶选自Ar¹、(色满基) 烷基、(二氢苯并二噁英基) 烷基或氰基环烷基; 和

Ar¹是被0-5个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基) 烷氧基、(烷氧基) 烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

[0051] 在本发明的一个方面, 提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R¹选自氢、烷基或环烷基;

R²选自四氢异喹啉基并被1个R⁶取代基以及被0-3个卤素或烷基取代基取代;

R³选自吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基或高吗啉基, 并被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

R⁴选自烷基或卤代烷基;

R⁵是烷基;

R⁶选自Ar¹、(Ar¹) 烷基、(色满基) 烷基、氰基环烷基或(二氢苯并二噁英基) 烷基; 和

Ar¹是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、(羟基) 烷氧基、(烷氧基) 烷氧基、苯氧基、苄氧基、羧基、苯基和氰基环烷基的取代基取代的苯基。

[0052] 对于式I的特定化合物, 可变取代基, 包括R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和Ar¹的任何情况的范围可以独立地与可变取代基的任何其它情况的范围一起使用。因此, 本发明包括不同方面的组合。

[0053] 在本发明的一个方面, 提供了可用于治疗HIV感染的组合物, 包含治疗量的式I的

化合物和药学上可接受的载体。在本发明的一个方面,该组合物进一步包含治疗有效量的至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂以及药学上可接受的载体,所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。在本发明的一个方面,该其它药剂是度鲁特韦。

[0054] 在本发明的一个方面,提供了用于治疗HIV感染的方法,包括向有需要的患者给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的一个方面,该方法进一步包括给药治疗有效量的至少一种用于治疗AIDS或HIV感染的其它药剂,所述其它药剂选自核苷HIV逆转录酶抑制剂、非核苷HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、HIV融合抑制剂、HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV出芽或成熟抑制剂和HIV整合酶抑制剂。在本发明的一个方面,该其它药剂是度鲁特韦。在本发明的一个方面,该其它药剂在式I的化合物之前、同时或之后给药至患者。

[0055] 根据本发明的优选化合物包括以下化合物:

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-3-((6-(5-(叔丁氧基(羧基)甲基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苯甲酸;

(S)-2-(5-(2-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(1-苄乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(5-(2-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-(叔丁基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,

4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3,4,5-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-异丙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,4-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-5-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-异丙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-乙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氰基-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氰基-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2,3-二甲基苄基)-1,

2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-异丙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-(叔丁基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(5-(2-(2-(苄氧基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4,5-二氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-(2-羟基乙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯-6-乙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,5-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-乙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-(二氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-乙氧基-2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2,6-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-异丙基-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-异丙基-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-羟基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,3-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-乙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-异丙氧基苄基)-1,2,3,

4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-异丙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-异丁氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-异丙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(色满-6-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(5-(2-(3,4-双(二氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-苯氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-异丙氧基-2,6-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-(1-氰基环丙基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(壬氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基-5-(2-(2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸;和

(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙酸;以及

其药学上可接受的盐。

[0056] 本文中描述的本发明的化合物通常以药物组合物形式给药。这些组合物包含治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体,并可以含有常规的赋形剂和/或稀释剂。治疗有效量是提供有意义的患者益处所需的量。药学上可接受的载体是具有可接受的安全性的那些常规已知的载体。组合物包括所有常见的固体和液体形式,包括胶囊、片剂、锭剂和粉剂以及液体混悬剂、糖浆、酏剂和溶液剂。使用常见配制技术以及通常用于组合物的赋形剂(如粘合剂和润湿剂)和媒介物(如水和醇)来制造组合物。参见例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)。

[0057] 固体组合物通常以剂量单位配制,且每剂提供大约1至1000毫克("mg")活性成分的组合物是典型的。剂量的一些实例是1毫克、10毫克、100毫克、250毫克、500毫克和1000毫克。通常,其它抗逆转录病毒药物在与临床使用的这类药剂类似的单位范围内存在。通常,这是大约0.25-1000毫克/单位。

[0058] 液体组合物通常在剂量单位范围内。通常,该液体组合物在大约1-100毫克/毫升(“mg/mL”)的单位剂量范围内。剂量的一些实例是1毫克/毫升、10毫克/毫升、25毫克/毫升、50毫克/毫升和100毫克/毫升。通常,其它抗逆转录病毒药物在与临床使用的这类药剂类似的单位范围内存在。通常,这是大约1-100毫克/毫升。

[0059] 本发明包括所有常规给药模式;口服和肠道外方法是优选的。通常,给药方案类似于临床使用的其它抗逆转录病毒药物。通常,日剂量为每天大约1-100毫克/公斤(“mg/kg”)体重。通常,口服需要的化合物较多,肠道外较少。但是,医生将利用合理的医疗判断确定具体给药方案。

[0060] 本发明的化合物合意地具有对抗HIV的活性。因此,本发明的另一方面是在人类患者中治疗HIV感染的方法,包括给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0061] 本发明还包括其中在联合疗法中提供该化合物的方法。也就是说,该化合物可以与可用于治疗AIDS和HIV感染的其它药剂联合使用,但与所述其它药剂分开使用。该化合物还可以在联合疗法中使用,其中该化合物与一种或多种其它药剂以固定剂量联用药(FDC)形式物理性地结合在一起。这些药剂的一部分包括HIV吸附抑制剂、CCR5抑制剂、CXCR4抑制剂、HIV细胞融合抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV核苷逆转录酶抑制剂、HIV非核苷逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、出芽和成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、抗感染剂和免疫调节剂,如PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、抗体等等。在这些联合方法中,式I的化合物通常以每天大约1-100毫克/千克体重的每日剂量与其它药剂联合提供。其它药剂通常将以治疗使用量提供。但是,将由医师采用合理的医学判断来确定具体的给药方法。

[0062] 核苷HIV逆转录酶抑制剂的实例包括阿巴卡韦、地达诺新、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦、扎西他滨和齐多夫定。

[0063] 非核苷HIV逆转录酶抑制剂的实例包括地拉夫定、依法韦仑、依曲韦林、奈韦拉平和利匹韦林。

[0064] HIV蛋白酶抑制剂的实例包括安普那韦、阿扎那韦、达芦那韦、福沙那韦、茚地那韦、洛匹那韦、那非那韦、利托那韦、沙奎那韦和替拉那韦。

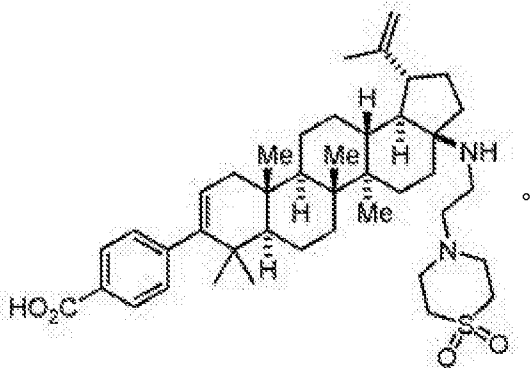
[0065] HIV融合抑制剂的实例是恩夫韦地或T-1249。

[0066] HIV进入抑制剂的实例是马拉韦罗。

[0067] HIV整合酶抑制剂的实例包括度鲁特韦、埃替拉韦或雷特格韦。

[0068] HIV吸附抑制剂的实例是fostemsavir。

[0069] HIV成熟抑制剂的实例是BMS-955176,具有下列结构:



[0070] 由此,如上所述,本文中设想的是式I的化合物以及一种或多种可用于治疗AIDS的药剂的组合。例如,本发明的化合物可以有效地给药,无论在照射前和/或照射后的期间,结合有效量的AIDS抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗,如下列非限制性表中的那些:

抗病毒剂		
药物名称	制造商	指征
利匹韦林	Tibotec	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
COMPLERA®	Gilead	HIV 感染, AIDS, ARC; 与恩曲他滨, 利匹韦林和富马酸替诺福韦酯组合
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷逆转录酶(RT)抑制剂)
安普那韦 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
阿巴卡韦 (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
乙酰胺喹	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韦	Burrongs Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC
阿德福韦二吡伏酯	Gilead Sciences	HIV 感染
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL HIV 阳性, AIDS
α 干扰素	Glaxo Wellcome	卡波西肉瘤, HIV 与叠氮胸苷组合
安沙霉素 LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
抗体, 其中和 pH 不稳定的 α 异常干扰素	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染, AIDS, ARC
Beta-氟-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS 相关疾病
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染
西多福韦	Gilead Science	CMV 视网膜炎, 疱疹, 乳头瘤病毒
硫酸可德胶	AJI Pharma USA	HIV 感染

巨细胞病毒免疫球蛋白	MedImmune	CMV 视网膜炎
Cytovene	Syntex	影响视力
更昔洛韦		CMV 外周 CMV 视网膜炎
达芦那韦	Tibotec- J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
硫酸葡聚糖	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV 阳性无症状型
ddC 双脱氧胞苷	Hoffman-La Roche	HIV 感染, AIDS, ARC
ddI 双脱氧肌苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC; 与 AZT/d4T 组合
DMP-450	AVID(Camden, NJ)	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
依法韦仑 (DMP 266, SUSTIVA [®]) (-)-6-氯-4-(S)-环丙基乙炔基 -4(S)-三氟-甲基-1,4-二氢 -2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷 RT 抑制剂)
EL10	Elan Corp, PLC(Gainesville, GA)	HIV 感染
Etravirine	Tibotec/ J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
泛昔洛韦	Smith Kline	带状疱疹, 单纯性疱疹
GS 840	Gilead	HIV 感染, AIDS, ARC (逆转录酶抑制剂)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
金丝桃素	VIMRx Pharm	HIV 感染, AIDS, ARC
重组人干扰素 β	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, 卡波西肉瘤, ARC
干扰素 α -n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS

蒺藜那韦	Merck	HIV 感染, AIDS, ARC, 无症状型 HIV 阳性, 也与 AZT/ddI/ddC 组合
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 视网膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV 相关疾病
拉米夫定, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (逆转录酶抑制剂); 也与 AZT 一起
洛布卡韦	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染
那非那韦	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
奈韦拉平	Boehringer Ingelheim	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 抑制剂
肽 T 八肽序列	Peninsula Labs(Belmont, CA)	AIDS
磷酸三钠甲酸盐	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 视网膜炎, HIV 感染, 其它 CMV 感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
普罗布考	Vyrex	HIV 感染, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染, AIDS, ARC
利托那韦	Abbott	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
沙奎那韦	Hoffmann- LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
司他夫定; d4T 二脱氧脱氧胸苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC
替拉那韦	Boehringer Ingelheim	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
缬昔洛韦	Glaxo Wellcome	生殖器 HSV & CMV 感染
病毒唑 利巴韦林	Viratek/ICN(Costa Mesa, CA)	无症状型 HIV 阳性, LAS, ARC
VX-478	Vertex	IV 感染, AIDS, ARC
扎西他滨	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC, 与 AZT 一起

齐多夫定; AZT	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC, 卡波西肉瘤, 与其它疗法组合
替诺福韦酯, 富马酸盐 (VIREAD®)	Gilead	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制剂)
EMTRIVA®(恩曲他滨) (FTC)	Gilead	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制剂)
COMBIVIR®	GSK	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制剂)
琥珀酸阿巴卡韦 (或 ZIAGEN®)	GSK	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制剂)
REYATAZ®(或阿扎那韦)	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, 蛋白酶抑制剂
FUZEON®(恩夫韦地或 T-20)	Roche / Trimeris	HIV 感染, AIDS, 病毒融合抑制剂
LEXIVA®(或福沙那韦钙)	GSK/Vertex	HIV 感染 AIDS, 病毒蛋白酶抑制剂
SELZENTRY™ 马拉韦罗; (UK 427857)	Pfizer	HIV 感染 AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
TRIZIVIR®	GSK	HIV 感染 AIDS, (三种药物组合)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	HIV 感染 AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
TAK-652	Takeda	HIV 感染 AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 感染 AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
整合酶抑制剂 MK-0518 雷特格韦	Merck	HIV 感染 AIDS
TRUVADA®	Gilead	替诺福韦酯富马酸盐 (VIREAD®)和 EMTRIVA® (恩曲他滨)的组合

整合酶抑制剂 GS917/JTK-303 埃替格韦	Gilead/Japan Tobacco	HIV 感染 AIDS 开发中
三种药物的组合 ATRIPLA®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	替诺福韦酯富马酸盐 (VIREAD®)、EMTRIVA® (恩曲他滨)和 SUSTIVA® (依法韦仑)的组合
FESTINAVIR®	Oncolys BioPharma	HIV 感染 AIDS 开发中
CMX-157 核苷酸的脂质体缀合物 替诺福韦	Chimerix	HIV 感染 AIDS
GSK1349572 整合酶抑制剂 TIVICAY® 度鲁特韦	GSK	HIV 感染 AIDS
免疫调节剂		
药物名称	制造商	指征
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明	Pharmacia Upjohn	晚期 AIDS
乙酰吗啡	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, 卡波西肉瘤
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻断 HIV 与 CD4+细胞的 融合
γ干扰素	Genentech	ARC, 与 TNF (肿瘤坏死因 子)组合
粒细胞巨噬细胞集落刺激因 子	Genetics Institute Sandoz	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落刺激因 子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落刺激因 子	Schering-Plough	AIDS, 与 AZT 组合
HIV 核心粒子免疫刺激剂	Rorer	血清阳性 HIV
IL-2 白介素-2	Cetus	AIDS, 与 AZT 组合

IL-2 白介素-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, 与 AZT 组合
IL-2 白介素-2 (aldeslakin)	Chiron	AIDS, 提高 CD4 细胞计数
静脉注射免疫球蛋白 (人)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	儿童 AIDS, 与 AZT 组合
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, 卡波西肉瘤, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg(New Orleans, LA)	AIDS, 卡波西肉瘤, ARC, PGL
依本蔬 二乙基二巯基氨基甲酸盐	Merieux Institute	AIDS, ARC
α -2 干扰素	Schering Plough	卡波西肉瘤 与 AZT 组合, AIDS
甲硫氨酸-脑啡肽	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE 胞壁三肽	Ciba-Geigy Corp.	卡波西肉瘤
粒细胞集落刺激因子	Amgen	AIDS, 与 AZT 组合
Remune	Immune Response Corp.	免疫治疗
rCD4 重组可溶性人 CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4-IgG 杂交		AIDS, ARC
重组可溶性人 CD4	Biogen	AIDS, ARC
干扰素 α 2a	Hoffman-La Roche	卡波西肉瘤 AIDS, ARC, 与 AZT 组合
SK&F106528 可溶性 T4	Smith Kline	HIV 感染
胸腺五肽	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染
肿瘤坏死因子; TNF	Genentech	ARC, 与 γ 干扰素组合
抗感染剂		
药物名称	制造商	指征
克林霉素与伯氨唑	Pharmacia Upjohn	PCP
氟康唑	Pfizer	隐球菌性脑膜炎, 念珠菌病
锭剂 制霉菌素锭剂	Squibb Corp.	预防口腔念珠菌病

盐酸依氟鸟氨酸注射剂 依洛尼塞	Merrell Dow	PCP
羟乙磺酸喷他咪 (IM & IV)	LypkoMed (Rosemont, IL)	PCP 治疗
甲氧苄氨嘧啶		抗菌
磺胺甲氧苄氨嘧啶		抗菌
吡曲克亭	Burroughs Wellcome	PCP 治疗
用于吸入的羟乙磺酸喷他咪	Fisons Corporation	PCP 预防
螺旋霉素	Rhone-Poulenc diarrhea	隐孢子虫
伊曲康唑-R51211	Janssen-Pharm.	组织胞浆菌病；隐球菌性脑膜炎
曲美沙特	Warner-Lambert	PCP
道诺霉素	NeXstar, Sequus	卡波西肉瘤
重组人促红细胞生成素	Ortho Pharm. Corp.	与 AZT 疗法相关的严重贫血
重组人生长激素	Serono	与 AIDS 有关的消瘦、恶病质
醋酸甲地孕酮	Bristol-Myers Squibb	治疗与 AIDS 相关的厌食症
睾酮	Alza, Smith Kline	与 AIDS 有关的消瘦
全肠内营养	Norwich Eaton Pharmaceuticals	涉及 AIDS 的腹泻和吸收不良

[0071] 合成方法

本发明的化合物可以通过本领域中已知的各种方法来制造,包括以下方案和具体实施方案部分中的那些。合成方案中显示的结构编号和变量编号与权利要求书或说明书其余部分中的结构或变量编号不同,并且不应相混淆。方案中的变量仅意味着显示如何制造某些本发明的化合物。本公开不限于上述示例性实例且这些实例应在所有方面被视为示例性而非限制性的,参考所附权利要求书而非上述实例,因此意在涵盖落在权利要求书的含义和等同范围内的所有变化。

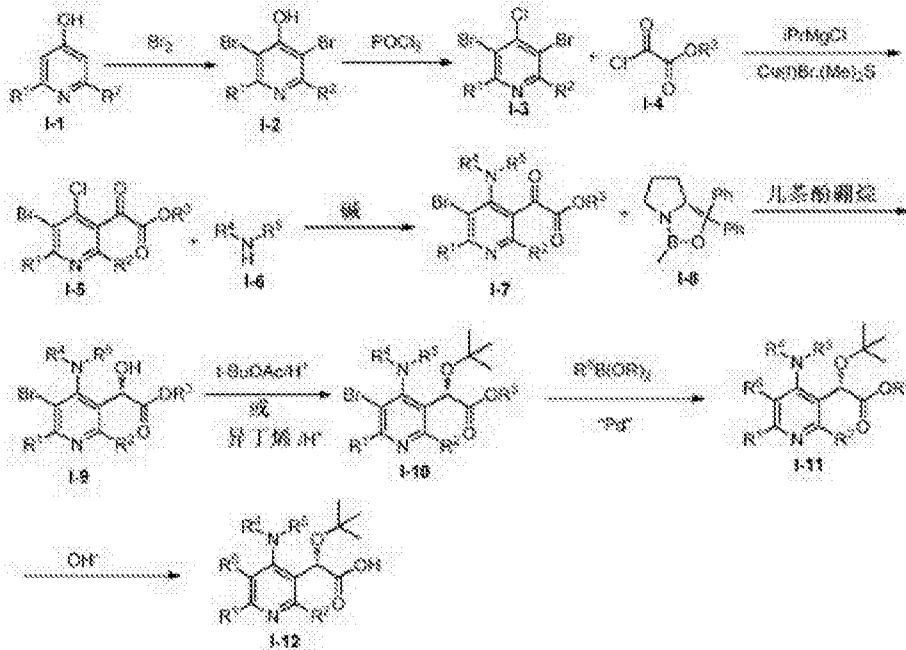
[0072] 方案和实施例中所用的缩写通常遵循本领域中使用的惯例。说明书和实施例中所用的化学缩写如下定义:“KHMDs”为双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾;“DMF”为N,N-二甲基甲酰胺;“HATU”为六氟磷酸O-(t-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓,“MeOH”为甲醇;“Ar”为芳基;“TFA”为三氟乙酸,“DMSO”为二甲亚砜;“h”为小时;“rt”为室温或保留时间(上下文会规定);“min”为分钟;“EtOAc”为乙酸乙酯;“THF”为四氢呋喃;“Et₂O”为二乙醚;“DMAP”为4-二甲氨基吡啶;“DCE”为1,2-二氯乙烷;“ACN”为乙腈;“DME”为1,2-二甲氧基乙烷;“HOBT”为水合1-羟基苯并三唑;和“DIEA”为二异丙基乙胺。

[0073] 本文所用的某些其它缩写如下定义:“1 x”为一次,“2 x”为两次,“3 x”为三次,“°C”为摄氏度,“eq”为当量,“g”为克,“mg”为毫克,“L”为升,“mL”为毫升,“μL”为微升,“N”为

标准,“M”为摩尔,“mmol”为毫摩尔,“atm”为大气压,“psi”为磅/平方英寸,“conc.”为浓缩,“sat”或“sat’ d”为饱和,“MW”为分子量,“mp”为熔点,“ee”为对映体过量,“MS”或“Mass Spec”为质谱法,“ESI”为电喷雾电离质谱法,“HR”为高分辨率,“HRMS”为高分辨质谱法,“LCMS”为液相色谱-质谱法,“HPLC”为高压液相色谱法,“RP HPLC”为反相HPLC,“TLC”或“tlc”为薄层色谱法,“NMR”为核磁共振波谱法,“1H”为质子,“δ”为delta,“s”为单重峰,“d”为双重峰,“t”为三重峰,“q”为四重峰,“m”为多重峰,“br”为宽,“Hz”为赫兹,且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”为本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

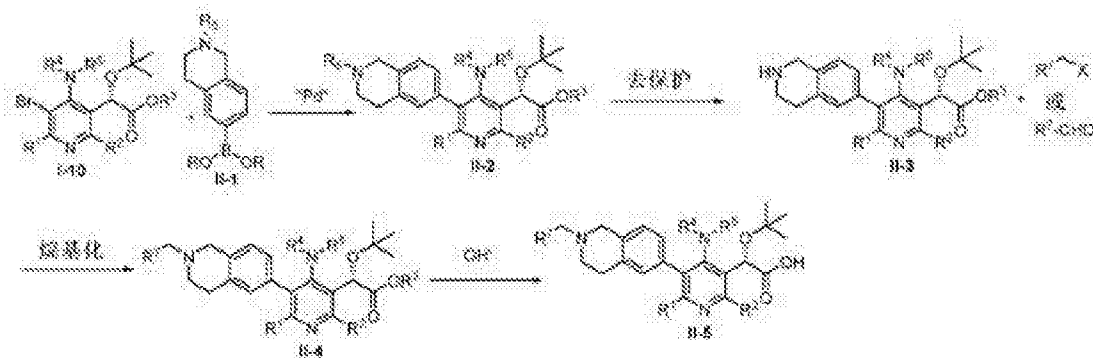
[0074] 本发明的一些化合物可以通过方案I中概述的方法来制备。

[0075] 方案I



[0076] 本发明的一些化合物可以通过方案II中概述的方法来制备。

[0077] 方案II

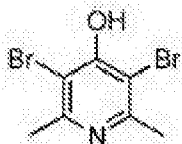


[0078] 本文中描述的化合物通过本领域技术人员公知的方法通过使用所述适当的溶剂体系在硅胶柱上的正相柱色谱法纯化。实验部分中提到的制备HPLC纯化通过在Sunfire Prep C18 ODB柱(5 μm;19或30 X 100 mm)或Waters Xbridge C18柱(5 μm;19 X 200或30 X 100 mm)或Water Atlantis(5 μm;19或30 X 100 mm)上使用下列流动相的梯度洗脱来进行。流动相A:9:1 H₂O/乙腈,含有10 mM NH₄OAc,和流动相B:A:9:1乙腈/H₂O,含有10 mM NH₄OAc;或流动相A:9:1 H₂O/乙腈,含有0.1% TFA,和流动相B:A:9:1 乙腈/H₂O,含有0.1%

TFA;或流动相A:水/MeOH(9:1),含有20 mM NH₄OAc,和流动相B:95:5 MeOH/H₂O,含有20 mM NH₄OAc,或流动相A:水/MeOH(9:1),含有0.1% TFA,和流动相B:95:5 MeOH/H₂O,含有0.1% TFA,或流动相A:5:95 乙腈:水,含有10 mM乙酸铵;流动相B:95:5 乙腈:水,含有10 mM乙酸铵。

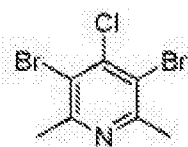
[0079] 在Shimadzu LC-10AS或LC-20AS液相色谱仪上使用SPD-10AV或SPD-20A UV-Vis检测器记录所有液相色谱(LC)数据,并在电喷模式下使用用于LC的Micromass Platform测定质谱(MS)数据。

[0080] 通过制备HPLC纯化的化合物在甲醇(1.2毫升)或DMF中稀释并使用Shimadzu LC-8A或LC-10A自动化制备型HPLC系统来纯化。

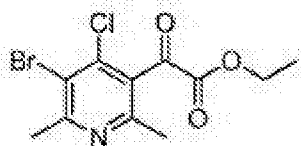


[0081] 3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇:向装有机械搅拌器、加料漏斗和冷凝器的三颈圆底烧瓶装入2,6-二甲基吡啶-4-醇(100克,812毫摩尔)、CH₂Cl₂(1000毫升)和MeOH(120毫升)。向所得浅棕色或棕褐色溶液中添加叔-BuNH₂(176毫升,1665毫摩尔),在保持为5-10℃的水浴(冰-水)中冷却并经70分钟逐滴添加Br₂(84毫升,1624毫摩尔)。在添加完成后,移除冷浴并在室温下搅拌1.5小时。随后,将浅橙色浆料过滤,滤饼用乙醚(250毫升)洗涤并干燥以获得白色固体形式的3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇,氢溴酸盐(280.75克,776毫摩尔,96%产率),其不经进一步纯化用于下一步骤。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.08 (br. s., 1H), 2.41 (s, 6H).LCMS (M+H) = 281.9。

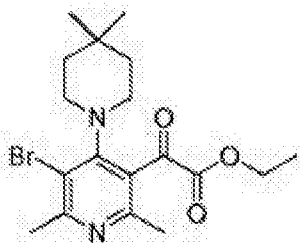
[0082] 替代程序:经由加料漏斗经60分钟将溴(72.8毫升,1.4摩尔)添加到2,6-二甲基吡啶-4-醇(87克,706毫摩尔)和4-甲基吗啉(156毫升,1.4摩尔)在二氯甲烷(1升)和甲醇(100毫升)中的机械搅拌的冷(冰-水浴)溶液中,并随后在室温下搅拌2小时。根据LCMS监控添加额外的溴(~15毫升)。将产物过滤,用乙醚洗涤并在真空下干燥以获得3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇176.8克(88%)。



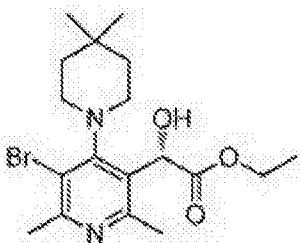
[0083] 3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶:将三乙胺(28.8毫升,206毫摩尔)添加到3,5-二溴-2,6-二甲基吡啶-4-醇(58克,206毫摩尔)和三氯氧磷(57.7毫升,619毫摩尔)在氯仿(450毫升)中的氮吹扫溶液中,并在室温下搅拌1小时,随后在80℃下搅拌3小时。该反应从加热下移除并立即在低真空(house vacuum)下浓缩;随后在高真空下浓缩。外观为奶油色固体,其与甲苯(2×100毫升)共沸;用冰(200克)处理10分钟并小心地用NaHCO₃(粉末)和1N NaOH溶液中和,并用DCM(2×400毫升)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),浓缩,获得米色固体,其用己烷洗涤并在高真空下干燥以获得3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶52.74克(85.1%)。己烷浓缩获得3.5克不太纯的产物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 82.59 (s, 6H).LCMS (M+H) = 300.0。



[0084] 2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯:在-30℃下经5分钟向3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶(14.94克,49.9毫摩尔)和Cu(I)Br·Me₂S(0.513克,2.495毫摩尔)在THF(50毫升)中的搅拌混合物中逐滴添加2M iPrMgCl/THF(26.2毫升,52.4毫摩尔)。随后,所得浆料经30分钟升温至-10℃并搅拌30分钟。经由套管将均匀的棕色反应混合物快速转移到保持在-30℃下的2-氯-2-氧代乙酸乙酯(6.14毫升,54.9毫摩尔,通过将N₂鼓泡穿过该溶液来脱气5分钟)在THF(50毫升)中的溶液中。在升温至0℃的同时搅拌所得反应混合物(1.5小时)。随后,吸收到Et₂O(200毫升)中,用1:1饱和Na₂CO₃/1M NH₄Cl(3×50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以获得棕色粘稠的油。使用2.5、5和7.5% EtOAc/己烷的快速色谱法获得白色固体形式的2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯(14.37克,44.8毫摩尔,90%产率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 4.42 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS (M+H) = 322.1。

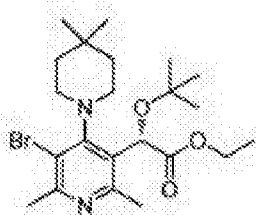


[0085] 2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯:在室温下向4,4-二甲基哌啶(1.245克,11.00毫摩尔)和DIEA(3.49毫升,20.00毫摩尔)在无水的CH₃CN(40毫升)中的溶液中加入2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯(3.21克,10毫摩尔)。所得混合物放置在预热的油浴(80℃)中。在22小时后,将该反应混合物浓缩,残余物通过快速色谱法使用各1升的2.5、5、7.5和10% EtOAc/己烷纯化以获得黄色固体形式的2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯(2.846克,7.16毫摩尔,71.6%产率)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.67-2.75 (br.s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.38 (t, J=5.6 Hz, 4H), 1.00 (s, 6H)。LCMS (M+H) = 399.4。

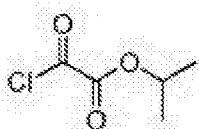


[0086] (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸乙酯:在-35℃下向2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯(2.25克,5.66毫摩尔)和(R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁唑烷(0.314克,1.133毫摩尔)在甲苯(30毫升)中的搅拌黄色溶液中经10分钟逐滴添加50%的

儿茶酚硼烷(1.819毫升,8.49毫摩尔)。该反应混合物经1小时缓慢升温至-15℃并随后在-15℃下放置2小时。随后,用EtOAc(100毫升)稀释,通过剧烈搅拌和分离水层用饱和Na₂CO₃(4×25毫升)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤,浓缩并通过快速色谱法使用10、20和25% EtOAc/己烷纯化以获得被大约10%的(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸乙酯污染的所需(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸乙酯(2.2596克,5.66毫摩尔,100%产率)。不经进一步纯化用于下一步骤。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 5.71 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.54 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.29 (dq, *J*=10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (dq, *J*=10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 2.71 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.71 (td, *J*=12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.62 (td, *J*=13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, *J*=13.1, 2.2 Hz, 1H), 1.37 (dd, *J*=12.9, 2.4 Hz, 1H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 401.3。

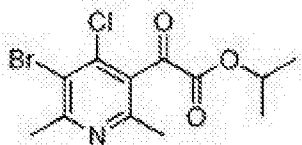


[0087] (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸乙酯:通过鼓泡穿过该反应混合物(10分钟),将(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸乙酯(2.45克,6.14毫摩尔)和70% HClO₄(1.054毫升,12.27毫摩尔)在CH₂Cl₂(100毫升)中的搅拌的冰冷黄色混合物用异丁烯气体饱和。在2小时后,移除冷浴,浑浊的反应混合物在室温下搅拌22小时。此时的LCMS显示4:1产物/起始材料。因此,在室温下用异丁烯饱和(5分钟)并再搅拌24小时。随后,用饱和Na₂CO₃(30毫升)中和,将有机层分离,水层用CH₂Cl₂(25毫升)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,浓缩并通过快速色谱法使用5、10、15、20和40% EtOAc/己烷纯化以获得黄色油状的(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸乙酯(2.3074克,5.07毫摩尔,83%产率):¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (br. s., 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.04 (dt, *J*=2.5, 12.1 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J*=2.5, 12.1 Hz, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 457.4。以及浅黄色糊状的(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸乙酯(0.3克,0.751毫摩尔,12.24%产率):LCMS (M+H) = 401.3。

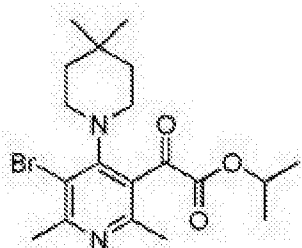


[0088] 2-氯-2-氧代乙酸异丙酯:将丙-2-醇(38.2毫升,499毫摩尔)经15分钟逐滴添加到冷的(0℃)、氮气吹扫的乙二酰氯(101克,799毫摩尔)溶液中,反应在室温下搅拌2.5小时。随后安装回流冷凝器,并施加轻微真空大约1小时,直到除去HCl气体(通过NaHCO₃的饱和溶

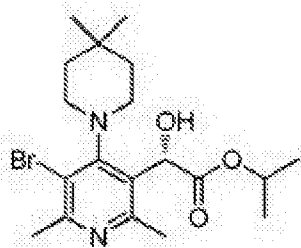
液捕集HCl)。移除该回流冷凝器,并在烧瓶上安装短程蒸馏头。通过在低真空下的蒸馏除去过量试剂(油浴加热至65℃),随后将温度升高到85-95℃,将产物蒸馏(注意:弃去大约5毫升的第一批馏分)以提供2-氯-2-氧代乙酸异丙酯52.62克(70%)。



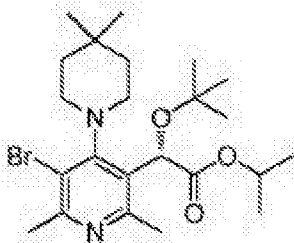
[0089] 2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯:将2M的异丙基氯化镁溶液(84毫升,168毫摩尔)经20分钟逐滴添加到3,5-二溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶(48克,160毫摩尔)和溴化铜(I)-二甲硫醚配合物(1.65克,8.02毫摩尔)在THF(240毫升)中的冷的(-70℃)、氮气吹扫的溶液中,随后经60分钟令其升温至-10℃。经由套管将该反应混合物转移到保持在-60℃下的含有在THF(160毫升)中的2-氯-2-氧代乙酸异丙酯(26.6克,176毫摩尔)的1升圆底烧瓶中,该反应再搅拌2.5小时,同时令其升温至-10℃。在用乙醚(320毫升)中的10% NH₄Cl溶液(80毫升)的混合物稀释时将该反应淬灭。有机层用160毫升饱和NaHCO₃/10% NH₄Cl溶液(1:1)、盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。将粗产物装入(DCM溶液)330克ISCO硅胶柱并使用Isolera色谱站用梯度洗脱(5-20% EtOAc/己烷),获得2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯40.38克(76%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.28-5.21 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LCMS (M+H) = 336.04。



[0090] 2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯:向2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯(7.2克,21.52毫摩尔)和DIEA(4.13毫升,23.67毫摩尔)在无水乙腈(15毫升)中的搅拌溶液中加入在乙腈(15毫升)中的4,4-二甲基哌啶(2.68克,23.67毫摩尔)。所得溶液放置在75℃下的预先加热的油浴中。在加热(75-78℃)24小时后,温度升高至85℃下24小时。加入在乙腈(3毫升)中的另一部分DIEA(3.5毫升,20.04毫摩尔)和4,4-二甲基哌啶(0.27克,2.4毫摩尔),并在85℃下加热一天。该反应混合物用乙醚(100毫升)稀释,用水(100毫升)、盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩并通过ISCO 120克柱(EtOAc/己烷:0至20%)纯化以获得2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯(6.8克,16.53毫摩尔,77%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.25 - 5.11 (m, 1H), 3.17 (br. s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 10H), 1.00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 413.3。

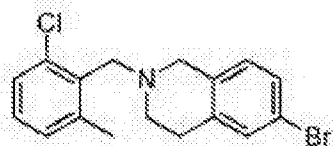


[0091] (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸异丙酯:在-50℃下经5分钟向2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯(7.7克,18.72毫摩尔)和(R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁唑硼烷(7.5毫升,7.50毫摩尔)在无水甲苯(100毫升)中的黄色溶液中逐滴加入50%的儿茶酚硼烷/甲苯(6毫升,28.0毫摩尔)。随后,经1小时将该反应混合物缓慢升温至-30℃并在冰箱(-20℃)中留置3天。随后,反应混合物用EtOAc(100毫升)和20毫升1M Na₂CO₃稀释,并剧烈搅拌30分钟。将水层分离,有机层通过每次剧烈搅拌15分钟用饱和Na₂CO₃(2×25毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩以获得淡紫色糊状粗产物,其通过快速色谱法使用0至40% EtOAc/己烷纯化以获得无色稠厚糊状的(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸异丙酯(6.7克,15.72毫摩尔,84%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.08 (dt, J=12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.73 (td, J=12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).LCMS (M+H) = 414.6。

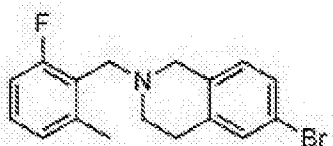


[0092] (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯:通过鼓泡穿过该反应混合物(10分钟)来用异丁烯气体饱和(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸异丙酯(6.7克,16.21毫摩尔)和70% HClO₄(2.2毫升,25.6毫摩尔)在二氯甲烷(400毫升)中的搅拌的冰冷黄色混合物。该反应混合物不透明密封在密封管中,在室温下搅拌24小时。该反应混合物在-10℃浴中重新冷却,鼓泡额外的异丁烯(~15分钟)。此时,反应混合物变成澄清溶液。将该管密封并在室温下搅拌16小时。此时的LCMS显示不完全的反应。因此,将反应混合物冷却至-30℃,并鼓泡异丁烯(~15分钟)。在24小时后,反应混合物用饱和Na₂CO₃(20毫升)中和,将有机层分离,水层用CH₂Cl₂(25毫升)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,浓缩并在ISCO 120克柱(EtOAc/己烷:0至40%)上纯化以获得粘稠油状的(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(5.43克,9.83毫摩尔,60.7%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.26 (br. s., 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.06 (br.

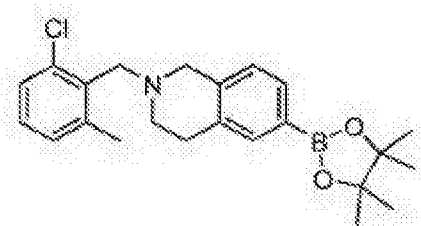
s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.47 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.23 - 1.20 (m, 12H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.04 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 471.3。



[0093] 6-溴-2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉:向6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.25克,5.88毫摩尔)在DCM(25毫升)中的溶液中添加在DCM(25毫升)中的2-氯-6-甲基苄基甲醛(1.0克,6.5毫摩尔)和乙酸(0.337毫升,5.88毫摩尔)。随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.62克,7.64毫摩尔)。该混合物在室温下搅拌16小时。该混合物用水淬灭,并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。残余物通过用EtOAc再结晶来纯化以获得6-溴-2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.44克,4.11毫摩尔,69.8%产率)。LCMS (M+H): 350.00, 352.00。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

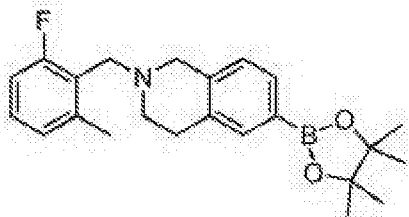


[0094] 6-溴-2-(2-氟-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉:该化合物通过上文对6-溴-2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉所描述的程序来制备。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.01 (dd, $J=17.4, 7.6$ Hz, 3H), 3.63 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). LCMS (M+H) = 336.1。



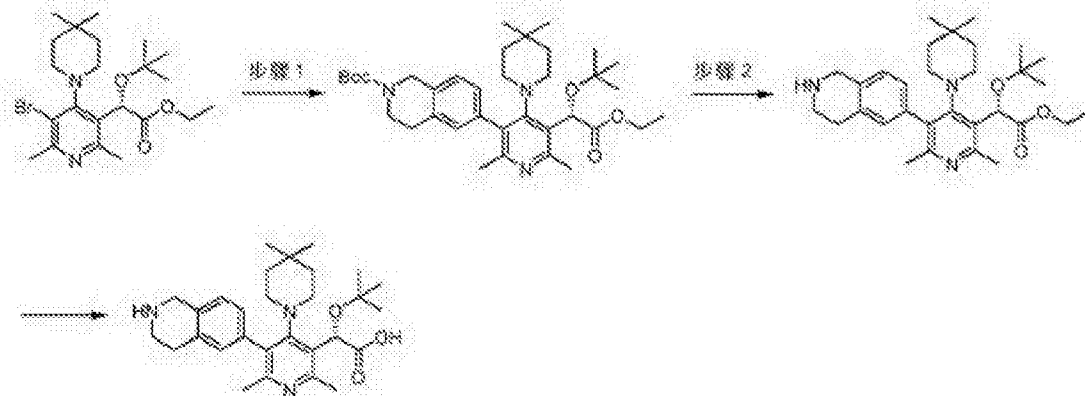
[0095] 2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉:将6-溴-2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.00克,2.85毫摩尔)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂戊硼烷)(1.09克,4.28毫摩尔)、Pd(dppf) Cl_2 (0.209克,0.285毫摩尔)和乙酸钾(0.840克,8.55毫摩尔)在密封瓶中在二氧杂环己烷(10毫升)中混合。将该混合物脱气并在85℃下加热8小时。该混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,在 MgSO_4 上干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱(EtOAc/己烷梯度)纯化以获得2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.05克,2.64毫摩尔,93%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 - 7.51 (m,

2H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). LCMS (M+H): 398.05.



[0096] 2-(2-氟-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉: 遵循上文对2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉所描述的程序使用6-溴-2-(2-氟-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉制备该化合物。LCMS (M+H) = 382.2。

[0097] 由(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸乙酯制备中间体(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙酯和(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸:

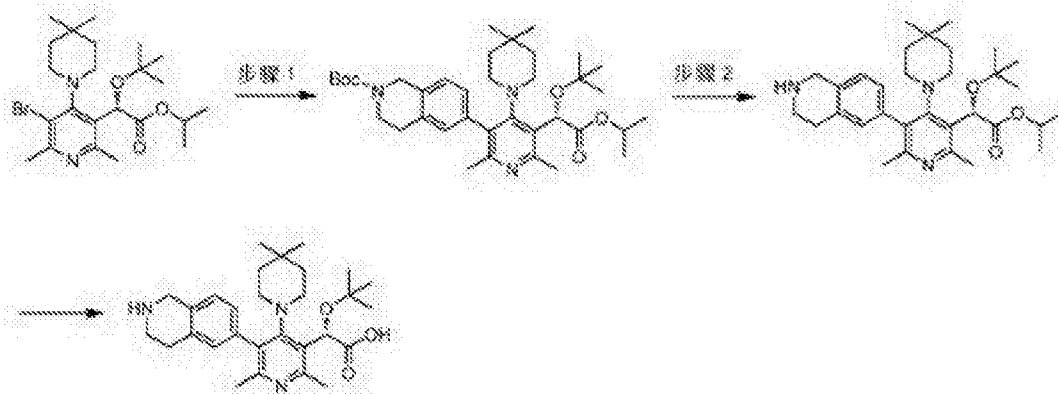


步骤1: 向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸乙酯(500毫克)、(2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)硼酸(365毫克)和Cs₂CO₃(715毫克)在1,4-二氧杂环己烷(25毫升)和水(5毫升)中的混合物中加入Pd(PPh₃)₄(127毫克)。该混合物用氮气清洗,随后在85℃下加热3小时。该混合物用水(20毫升)稀释并随后用EtOAc(2×20毫升)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,并在真空下浓缩以获得粗(S)-6-(5-(1-(叔丁氧基)-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯,其原样使用。LCMS: MS (M+H)⁺ 计算值608.4;实测值608.5。

[0098] 步骤2: 向(S)-6-(5-(1-(叔丁氧基)-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(200毫克)在CH₂Cl₂(20毫升)中的溶液中添加TFA(1毫升)。反应在室温下搅拌3小时。在真空下除去所有溶剂以获得粗(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙酯,其不经进一步纯化而使用。LCMS: MS (M+H)⁺ 计算值508.4;实测值508.3。

[0099] 步骤3:向(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙酯(10毫克)在MeOH(1毫升)和THF(1毫升)中的溶液中添加氢氧化钠(0.158毫升,1N)。该反应在80℃下搅拌2小时。用1N HCl将该混合物酸化至pH~4。在真空下除去所有溶剂以提供残余物,所述残余物通过制备型HPLC系统纯化。LCMS: MS (M+H)⁺ 计算值480.3;实测值480.3。

[0100] 由(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯制备中间体(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸异丙酯和(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸:



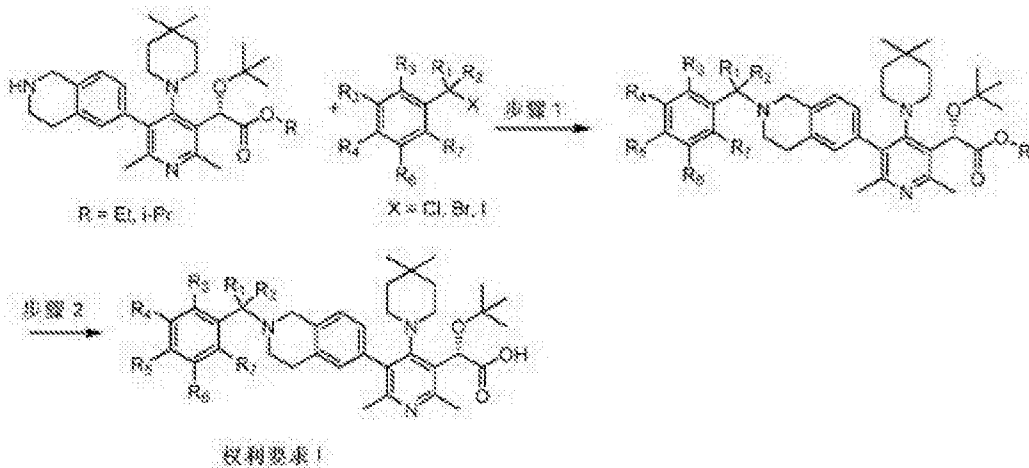
步骤1:向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(1.1克)、(2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)硼酸(0.649克)和Cs₂CO₃(1.527克)在1,4-二氧杂环己烷(40毫升)和水(8毫升)中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄(0.271克)。该混合物用氮气清洗并随后在85℃下加热5小时。该混合物用水(50毫升)稀释并随后用EtOAc(2×50毫升)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤并在真空下浓缩以获得残余物,该残余物通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc = 10:1至3:1)纯化以获得(S)-6-(5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯。LCMS: MS (M+H)⁺ 计算值622.4;实测值622.4。

[0101] 步骤2:向(S)-6-(5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(420毫克)在CH₂Cl₂(5毫升)中的溶液中添加TFA(1毫升)。该反应混合物在室温下搅拌4小时。在真空下除去所有溶剂以获得(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸异丙酯,其不经进一步纯化而使用。LCMS: MS (M+H)⁺ 计算值522.4;实测值522.3。

[0102] 步骤3:向(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸异丙酯(50毫克)在乙醇(4毫升)中的溶液中添加KOH(43.0毫克)和水(0.4毫升)。该反应混合物在85℃下加热6小时。用1N HCl将该混合物酸化至pH = 4。在真空下除去所有溶剂。该残余物不经进一步纯化而使用。LCMS: MS (M+H)⁺ 计算值480.3;实测值480.2。

[0103] 一般程序A 用于由(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙酯或(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-

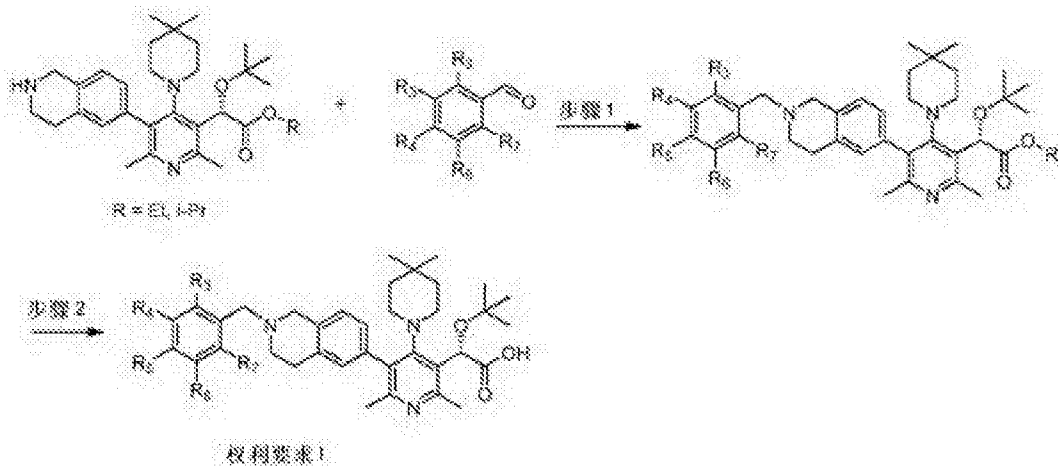
二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸异丙酯制备权利要求I:



步骤1: 将Na₂CO₃或K₂CO₃或Cs₂CO₃或NaH(1-20当量)添加到(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙酯或异丙酯(1当量)和亲电子试剂(1-20当量)在乙腈或THF或DMF或二氧杂环己烷中的溶液中。该反应在室温下或在提高的温度(最高150℃)下进行一段时间(10分钟至72小时)。在真空下除去溶剂后,该残余物原样使用或通过制备型HPLC系统纯化。

[0104] 步骤2: 向来自步骤1的产物(1当量)在MeOH或EtOH与THF(体积比20:1至1:20)中的溶液中添加NaOH或KOH(1至100当量)。该反应在室温下或在提高的温度(最高150℃)下进行一段时间(10分钟至72小时)。用1N HCl将该混合物酸化至pH ~ 4。在真空下除去溶剂获得残余物,其通过制备型HPLC系统纯化。

[0105] 一般程序B 用于由(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙酯或(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸异丙酯制备权利要求I:

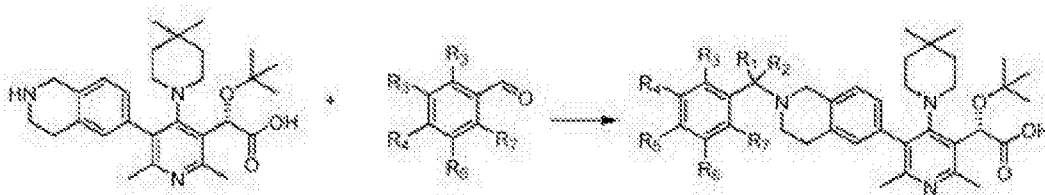


步骤1: 将(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸乙酯或(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸异丙酯(1当量)和乙醛

(1-10当量)在DMF中的溶液在室温下搅拌2 - 24小时,随后加入NaCNBH₃(1-20当量)和AcOH(1-200当量)。该反应在室温下或在提高的温度(最高150℃)下进行一段时间(10分钟至72小时)。在该反应用水淬灭后,其用EtOAc萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,在MgSO₄上干燥并在真空下浓缩。该残余物原样使用或通过制备型HPLC系统纯化。

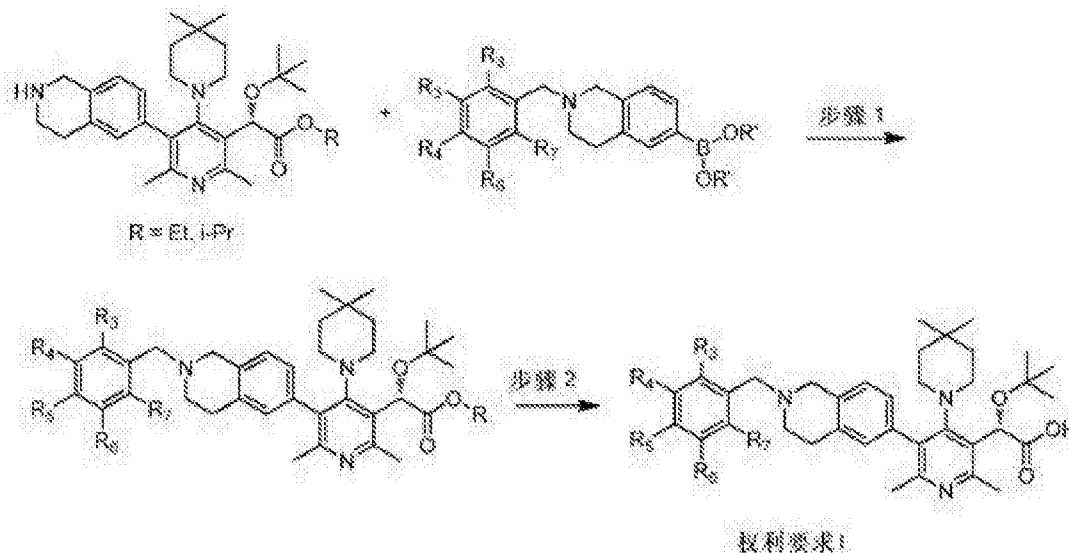
[0106] 步骤2:向来自步骤1的产物(1当量)在MeOH或EtOH与THF(体积比20:1至1:20)中的溶液中添加NaOH或KOH(1至100当量)。该反应在室温下或在提高的温度(最高150℃)下进行一段时间(10分钟至72小时)。用1N HCl将该混合物酸化至pH~4。在真空下除去溶剂获得残余物,该残余物通过制备型HPLC系统纯化。

[0107] 一般程序C 用于由(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸制备权利要求I:



将(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸(1当量)和乙醛(1-10当量)在DMF中的溶液在室温下搅拌2-24小时,随后添加NaCNBH₃(1-20当量)和AcOH(1-200当量)。该反应在室温下或在提高的温度(最高150℃)下进行一段时间(10分钟至72小时)。在该反应用水淬灭后,其用EtOAc萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,在MgSO₄上干燥并在真空下浓缩。该残余物原样使用或通过制备型HPLC系统纯化。

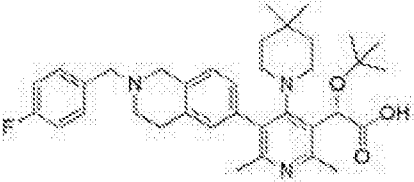
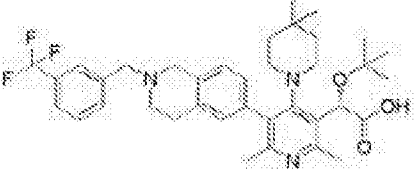
[0108] 一般程序D 用于由(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸制备权利要求I:

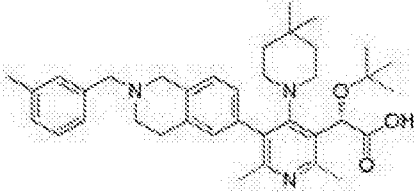
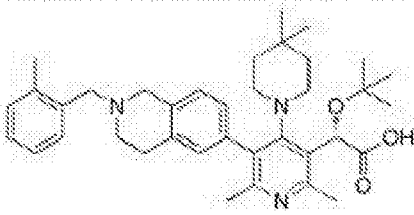
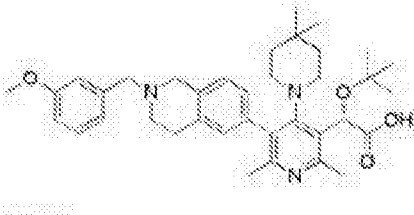


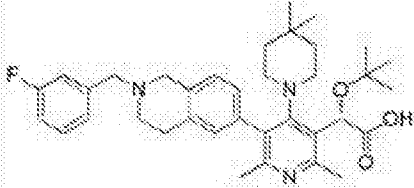
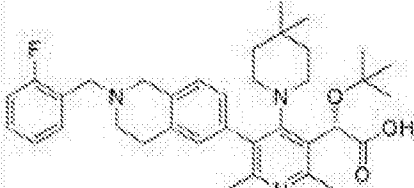
步骤1:向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙基酯(1当量)、2-(芳基烷基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(1至5当量)和碳酸铯(2至10当量)在1,4-二氧杂环己烷/水中的混合物中添加Pd(Ph₃P)₄(0.1至1当量)。该混合物用氮气清洗,并随后在90℃下加热,直到反

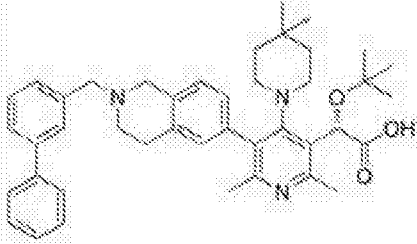
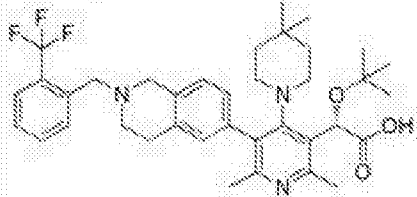
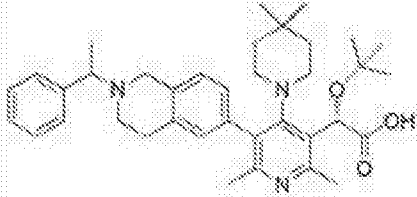
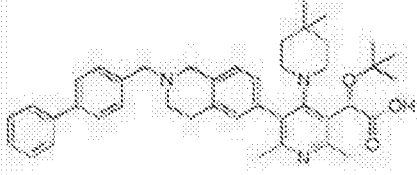
应完全(1至24小时)。该混合物用水稀释并随后用EtOAc萃取。将有机层合并,用盐水洗涤并浓缩以获得残余物,该残余物通过硅胶柱(EtOAc/己烷;梯度洗脱)纯化以获得(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(芳基烷基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸异丙酯。

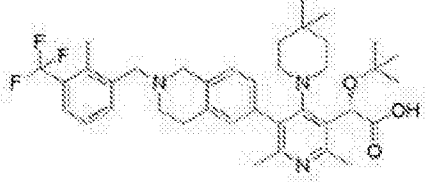

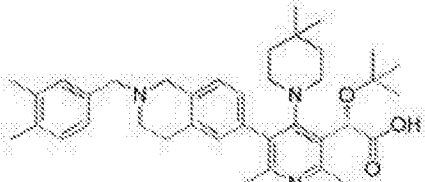
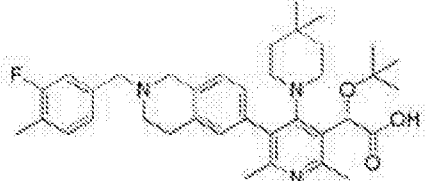
[0109] 步骤2:向来自步骤1的产物(1当量)在MeOH或EtOH与THF(体积比20:1至1:20)中的溶液中加入NaOH或KOH(1至100当量)。该反应在室温下或在提高的温度(最高150°C)下进行一段时间(10分钟至72小时)。用1N HCl将该混合物酸化至pH ~ 4。在真空下除去溶剂获得残余物,该残余物通过制备型HPLC系统纯化。

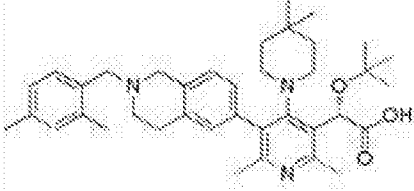
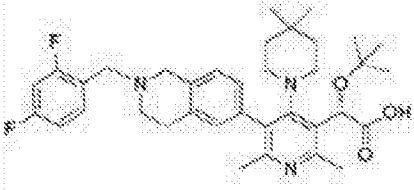
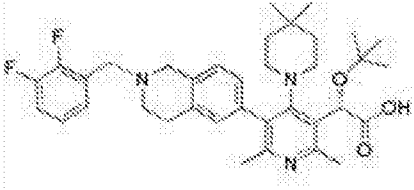
化合物	名称 所用一般方法 结构	LCMS (M+H) ⁺
1	(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸 	方法 A: LCMS (M + H) = 588.7
2	(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸 	方法 A: LCMS (M + H) = 638.8


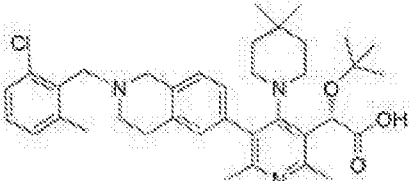
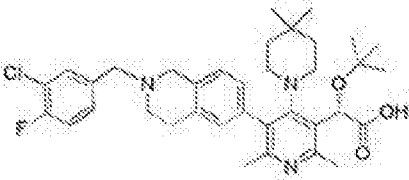
3	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 584.8</p>
4	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 584.2</p>
5	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 584.4</p>
6	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 600.3</p>

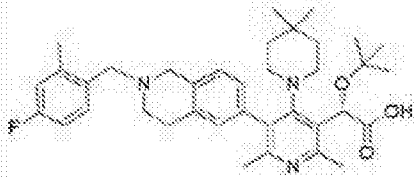
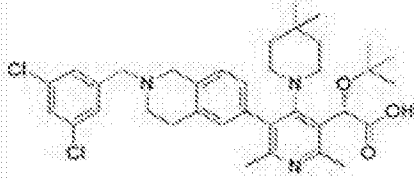
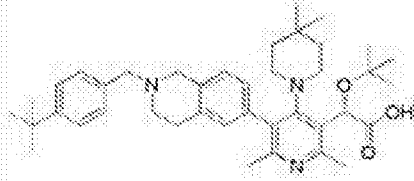
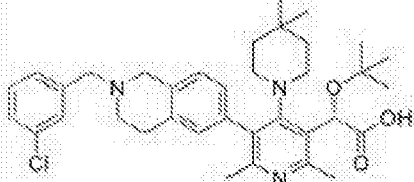
7	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 588.2</p>
8	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 638.4</p>
9	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 588.8</p>
10	<p>(S)-3-((6-(5-(叔丁氧基(羧基)甲基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苯甲酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 614.2</p>

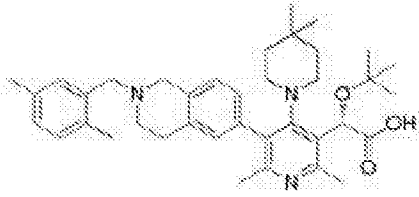
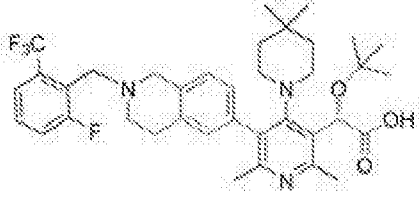
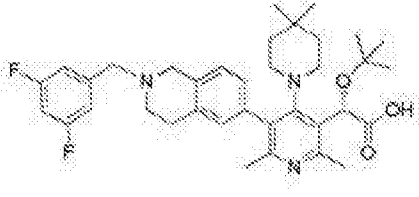
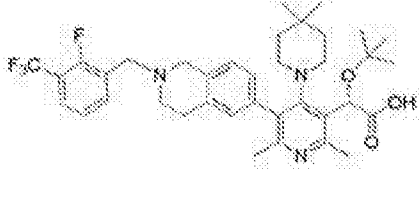
11	<p>(S)-2-(5-(2-((1,1'-联苯)-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 646.4</p>
12	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 638.3</p>
13	<p>(2S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(1-苯乙基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 584.3</p>
14	<p>(S)-2-(5-(2-((1,1'-联苯)-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 646.4</p>

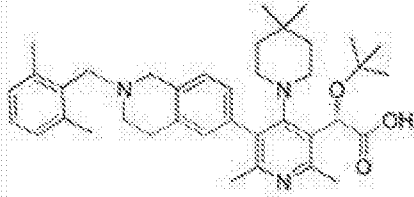
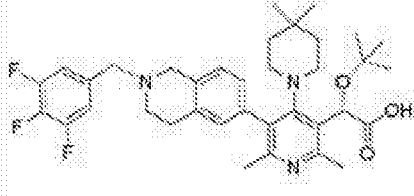
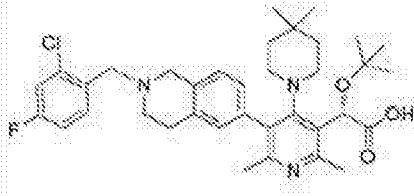
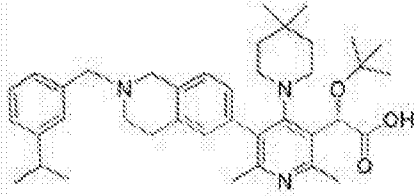
15	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 652.1</p>
16	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 652.1</p>
17	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 598.1</p>
18	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 602.3</p>

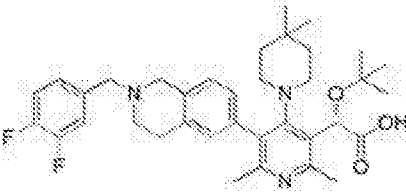
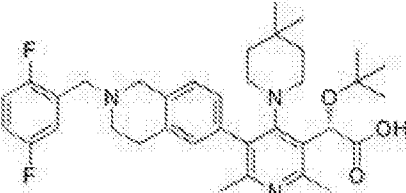
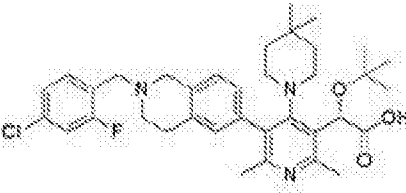

19	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 598.5</p>
20	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.23 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 5.82 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.64 (br. s., 2H), 3.32 (br. s., 1H), 2.89 (s, 1H), 2.83 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.11 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 606.3</p>
21	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.79 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.66 (br. s., 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.91 - 2.68 (m, 6H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.11 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 606.3</p>

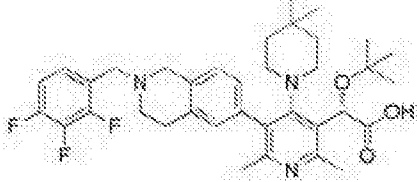
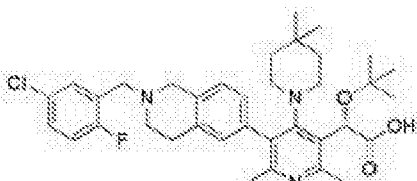
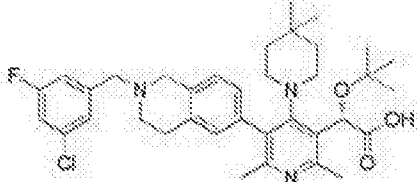
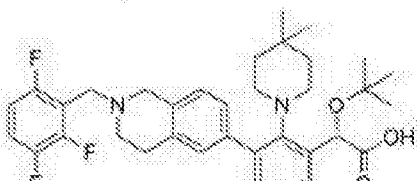
22	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 622.3</p>
23	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C, D: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 甲醇-d_4) δ 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.25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

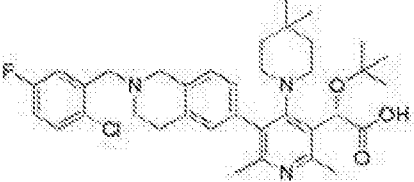
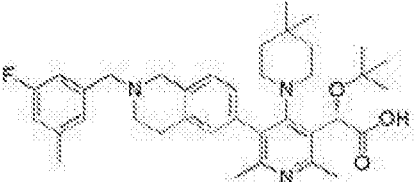
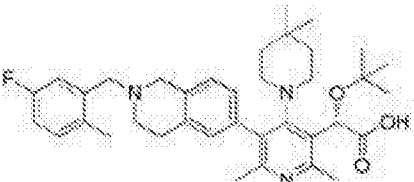
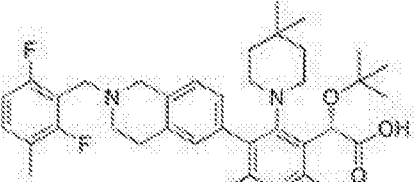
25	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 4H), 6.85 (br. s., 1H), 5.77 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.59 (br. s., 4H), 2.90 - 2.66 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (br. s., 3H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.90 (s, 7H), 1.10 (br. s., 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.59 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 602.4</p>
26	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 638.4</p>
27	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-(叔丁基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 626.5</p>
28	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 604.4</p>

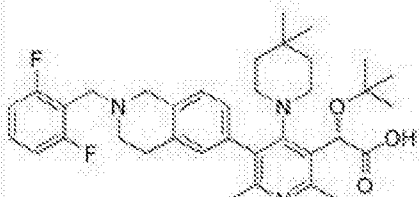
29	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 598.4</p>
30	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.5</p>
31	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 606.3</p>
32	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>

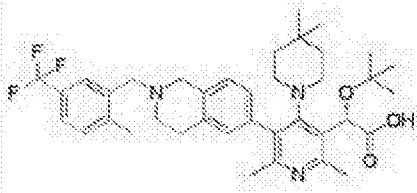
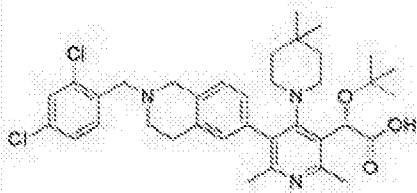
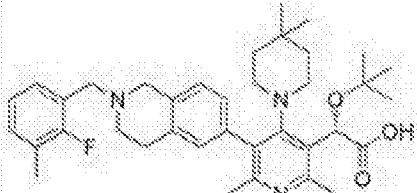
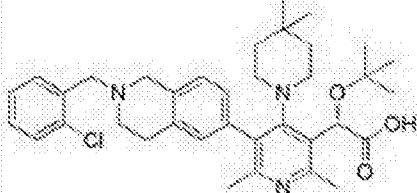
33	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 598.4</p>
34	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3,4,5-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A, C: LCMS (M + H) = 624.3</p>
35	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 622.0</p>
36	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-异丙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 612.5</p>

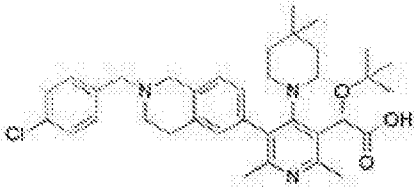
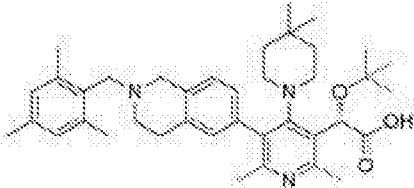
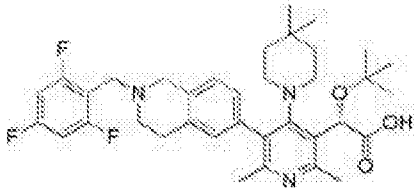
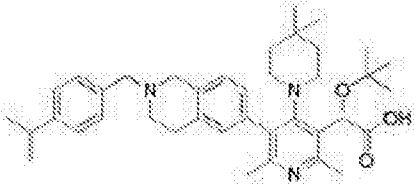
37	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 606.5</p>
38	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 606.5</p>
39	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 622.4</p>
40	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 638.3</p>


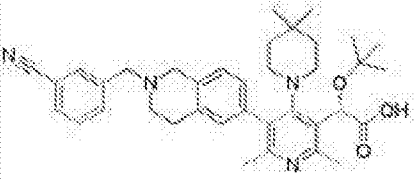
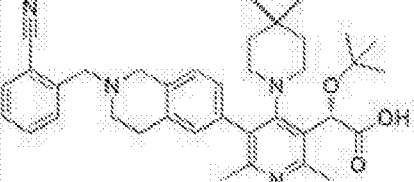
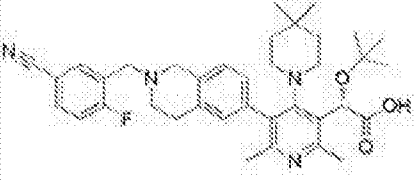
41	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,4-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 624.3</p>
42	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 622.3</p>
43	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 622.4</p>
44	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,6-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 624.5</p>

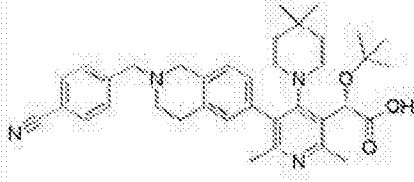

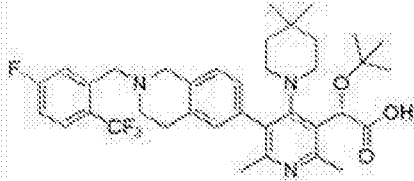
45	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-5-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 622.4</p>
46	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 602.5</p>
47	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 602.5</p>
48	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 620.5</p>

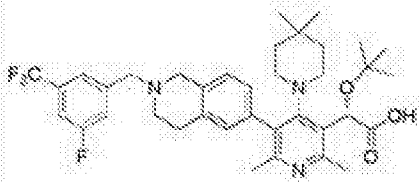
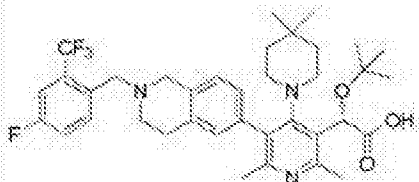
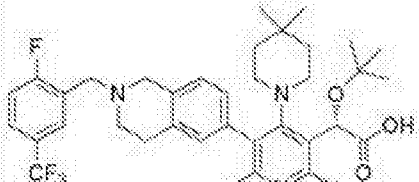
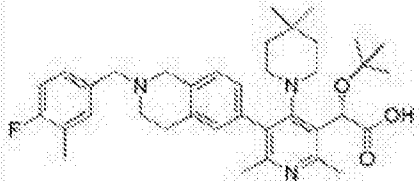
49	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 624.4</p>
50	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 606.5</p>
51	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A, D: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 5.96 (br. s., 1H), 4.94 (td, $J=6.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.68 (br. s., 2H), 3.64 (br. s., 2H), 2.88 - 2.67 (m, 6H), 2.44 - 2.39 (m, 6H), 2.10 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.82 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.25 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.17 (dd, $J=6.2, 1.3$ Hz, 4H), 1.15 - 1.09 (m, 14H), 0.84 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). LCMS (M+H) = 644.3. LCMS (M + H) = 602.5</p>

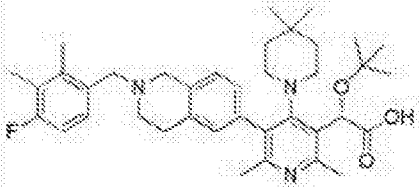
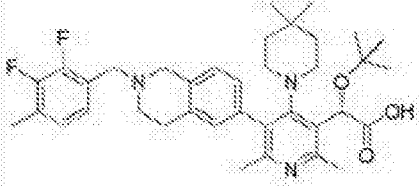
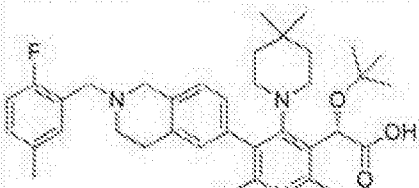
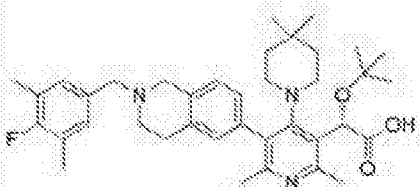
52	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-甲基-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 652.5</p>
53	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 638.4</p>
54	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 602.5</p>
55	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 604.5</p>

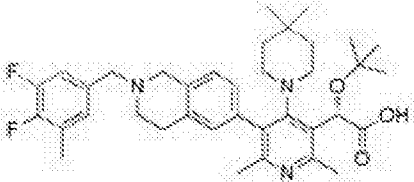
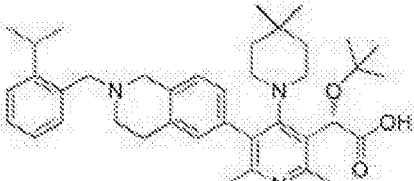
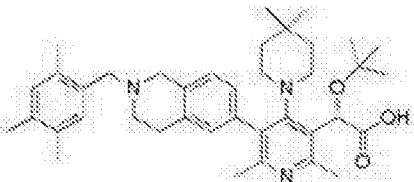
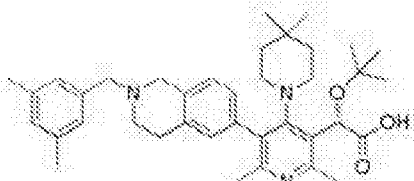
56	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 604.4</p>
57	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 612.5</p>
58	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 624.5</p>
59	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-异丙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 612.6</p>

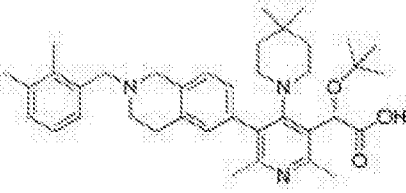
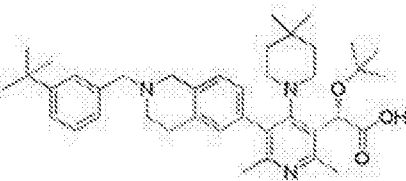
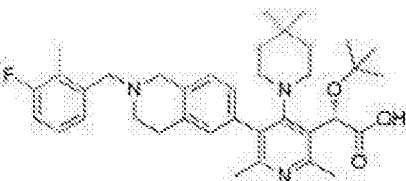
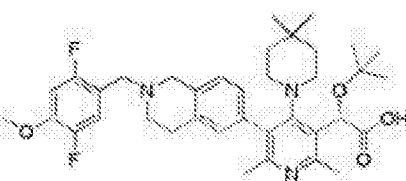
60	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-乙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 598.2</p>
61	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 595.3</p>
62	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 595.3</p>
63	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氟基-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 613.3</p>

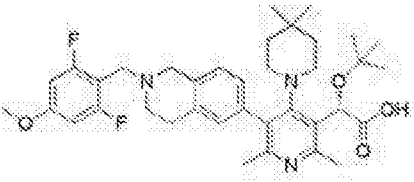
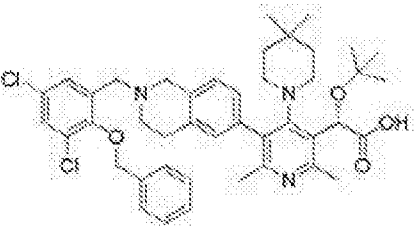
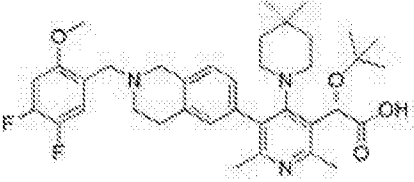
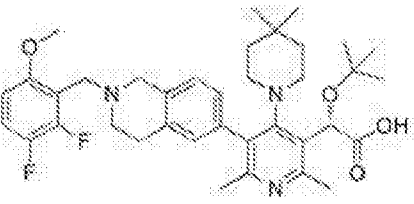
64	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氰基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 595.3</p>
65	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氰基-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 609.3</p>
66	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
67	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>


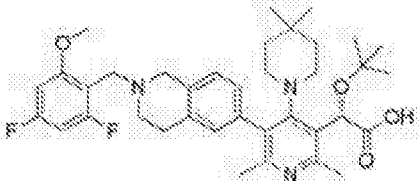
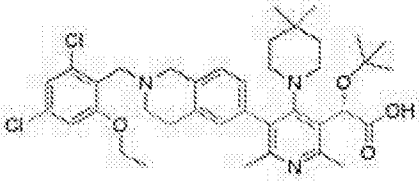
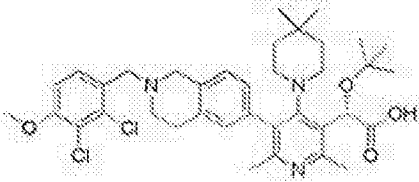
68	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
69	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
70	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.3</p>
71	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 602.3</p>

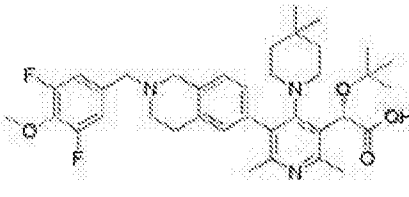
72	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2,3-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 616.2</p>
73	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 620.1</p>
74	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 602.3</p>
75	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 616.3</p>

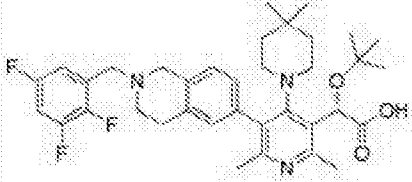
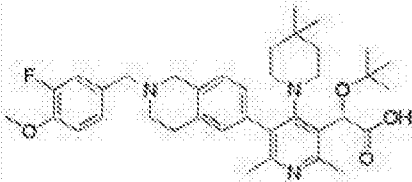
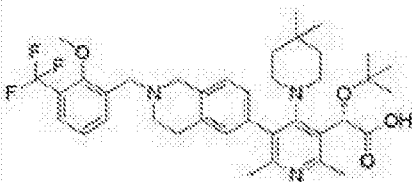
76	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氟-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 620.3</p>
77	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-异丙基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 612.4</p>
78	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,4,5-三甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 612.2</p>
79	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 598.3</p>

80	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 598.3</p>
81	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-(叔丁基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 626.4</p>
82	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 602.3</p>
83	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,5-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>

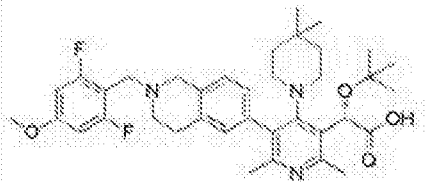
84	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
85	<p>(S)-2-(5-(2-(2-(苄氧基)-3,5-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 744.4</p>
86	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4,5-二氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
87	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A, C: LCMS (M + H) = 636.2</p>

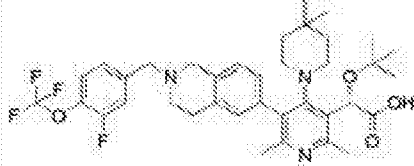
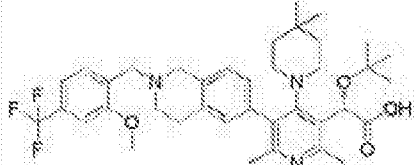
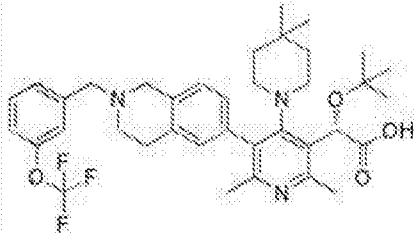
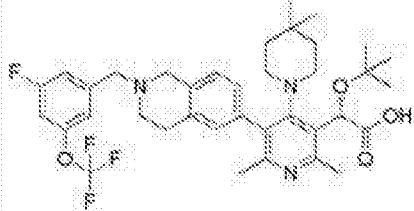
88	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-(2-羟基乙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 630.2</p>
89	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>
90	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氯-6-乙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 682.1</p>
91	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,3-二氯-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 668.1</p>

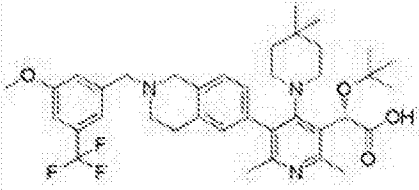
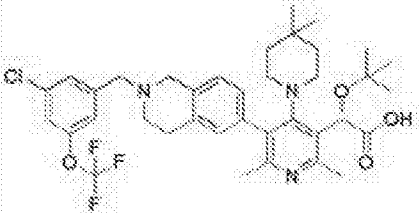
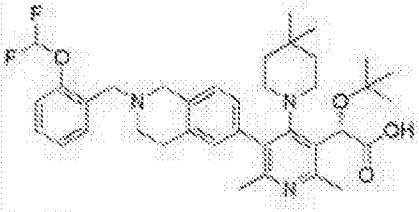
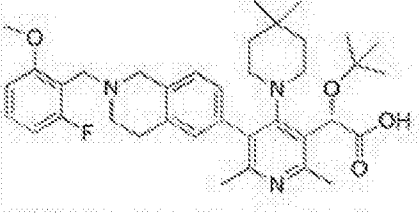
92	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 636.3</p>
93	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 652.3</p>
94	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A, C: LCMS (M + H) = 636.3</p>
95	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,5-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A, C: LCMS (M + H) = 636.5</p>

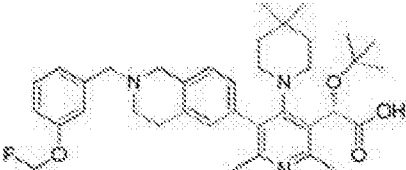
96	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2,3,5-三氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 624.3</p>
97	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 618.2</p>
98	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 668.7</p>
99	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 634.4</p>

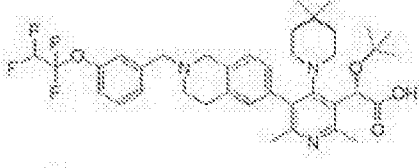
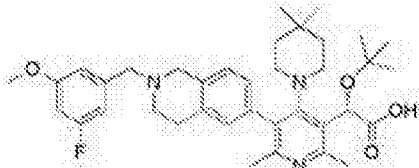
100	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 634.5</p>
101	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 618.5</p>
102	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 654.1</p>
103	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-乙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 614.3</p>

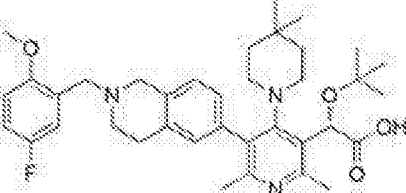
104	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 688.1</p>
105	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 654.2</p>
106	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氟-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 636.7</p>
107	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 636.7</p>

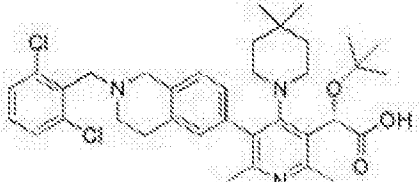
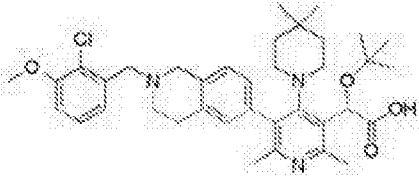
108	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 672.2</p>
109	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 668.2</p>
110	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A, C: LCMS (M + H) = 654.4</p>
111	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 672.2</p>

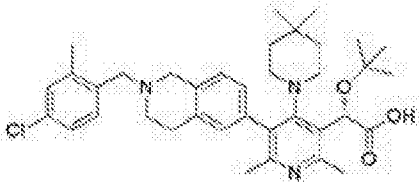
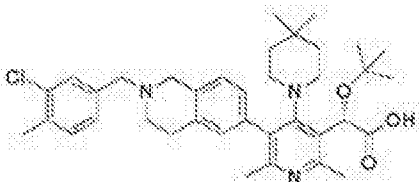
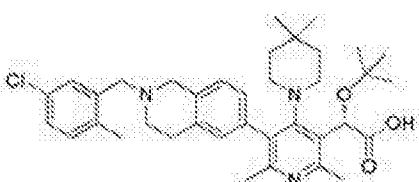
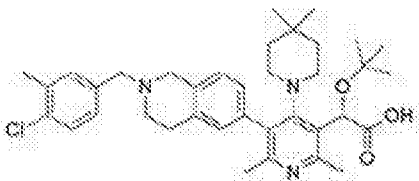
112	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 668.2</p>
113	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 688.3</p>
114	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-(二氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 636.4</p>
115	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.2</p>

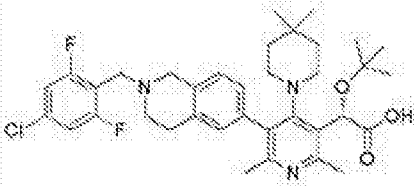
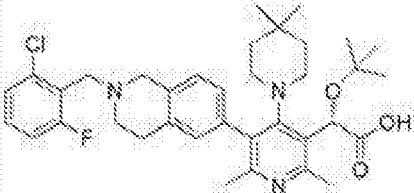
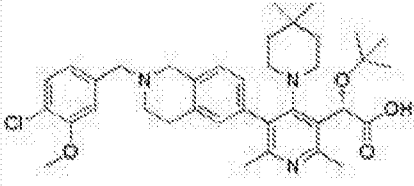
II6	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.2</p>
II7	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 2.91 - 2.62 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 3H), 1.89 (s, 8H), 1.10 (s, 9H), 0.84 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 618.2</p>
II8	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-(二氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 636.2</p>


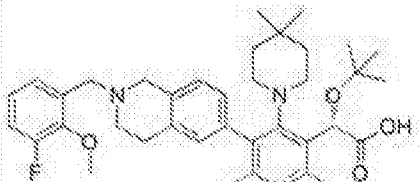
119	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 614.4</p>
120	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 672.2</p>
121	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 686.2</p>
122	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异唑啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.2</p>

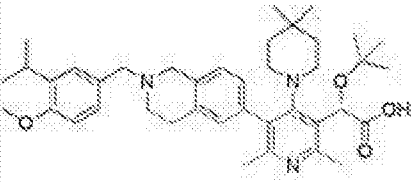
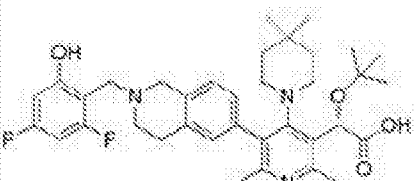
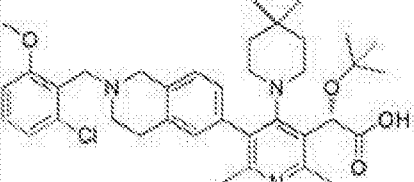
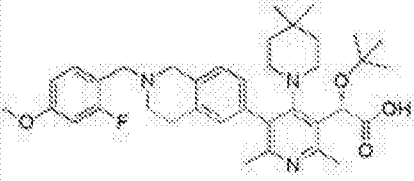
123	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 654.3</p>
124	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 618.4</p>
125	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基-5-(2-(4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 686.2</p>
126	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-乙氧基-2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 650.4</p>

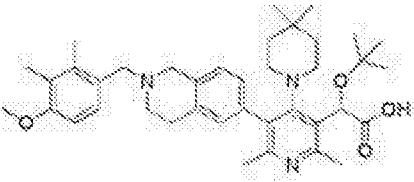

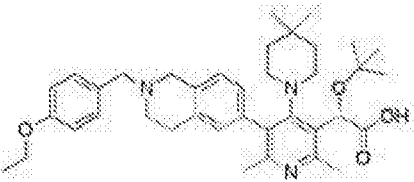

127	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 638.1</p>
128	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,6-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 638.1</p>
129	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 634.2</p>
130	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 622.1</p>

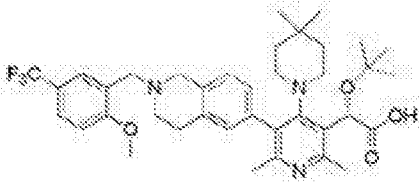
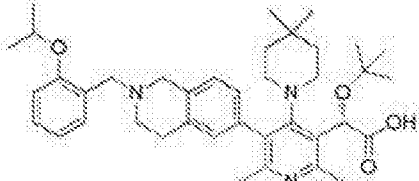
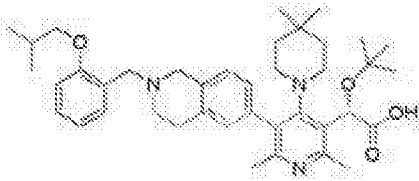
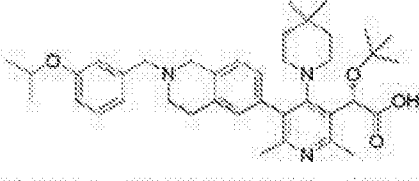
131	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>
132	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>
133	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(5-氯-2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>
134	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.1</p>

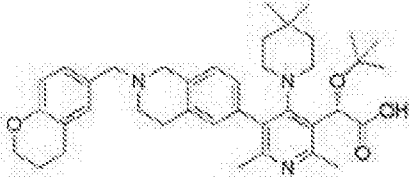
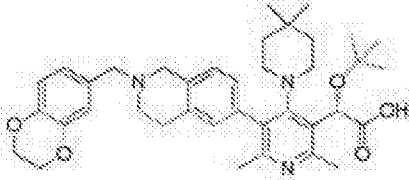
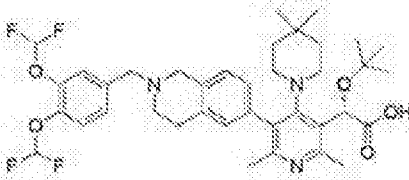
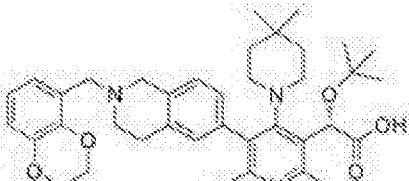
135	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-2,6-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 640.1</p>
136	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-氟苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 622.1</p>
137	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3-氯-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 634.1</p>
138	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-氯-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 634.1</p>

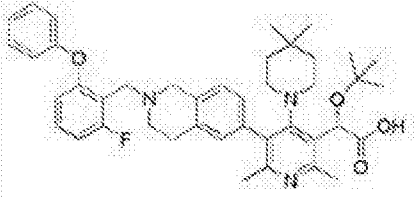
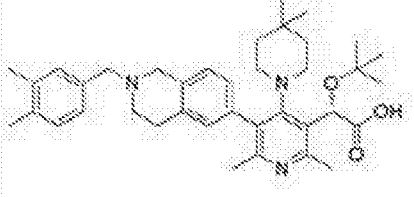
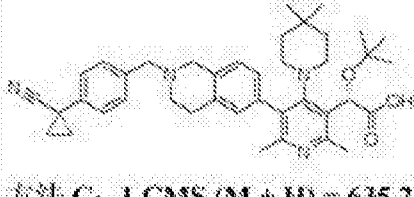
139	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(5-异丙基-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 642.2</p>
140	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-甲氧基-4-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 614.2</p>
141	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 614.2</p>
142	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.3</p>

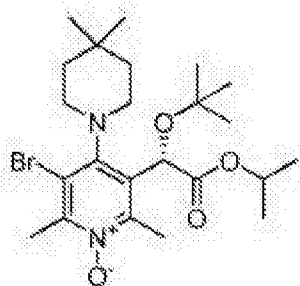
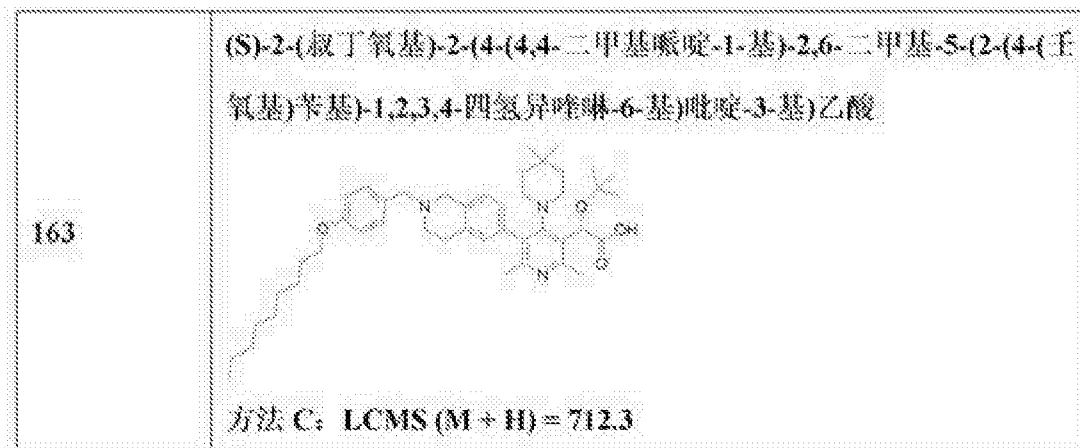
143	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-异丙基-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 642.4</p>
144	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2,4-二氟-6-羟基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 622.3</p>
145	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 634.5</p>
146	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氯-4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 618.5</p>

147	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,3-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>
148	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 628.4</p>
149	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-乙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 614.1</p>
150	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-异丙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>

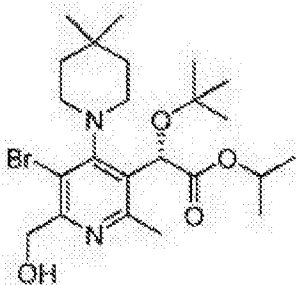
151	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 668.3</p>
152	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-异丙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 628.4</p>
153	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-异丁氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 642.4</p>
154	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(3-异丙氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 628.4</p>

155	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(色满-6-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 626.2</p>
156	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>
157	<p>(S)-2-(5-(2-(3,4-双(二氟甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 702.1</p>
158	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 628.2</p>

159	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(2-氟-6-苯氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 680.2</p>
160	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(2-(4-异丙氧基-2,6-二甲基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 656.2</p>
161	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(3,4-二甲基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 A: LCMS (M + H) = 598.4</p>
162	<p>(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(4-(1-氧基环丙基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸</p>  <p>方法 C: LCMS (M + H) = 635.2</p>

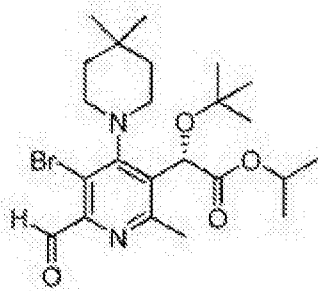


[0110] (S)-3-溴-5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶1-氧化物:在室温下经5分钟向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(16克,34毫摩尔)在DCM(170毫升)中的搅拌溶液中添加mCPBA(77%最高)(11.7克,51.1毫摩尔)。在4小时后,该反应混合物用饱和Na₂CO₃水溶液(3×50毫升)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩以获得(S)-3-溴-5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶1-氧化物(14.6克,30.1毫摩尔,88%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 6.28 (br. s., 1H), 5.03 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J=11.4 Hz, 1H), 3.50 (td, J=12.1, 2.4 Hz, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 1.45 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.22 - 1.17 (m, 13H), 1.14 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.10 - 1.05 (m, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 3H). LCMS (M+) = 485.10, 487.10。

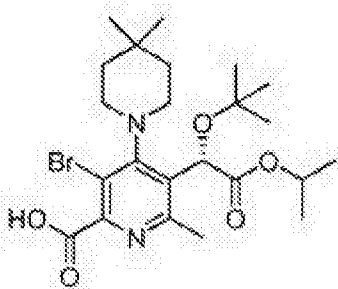


[0111] (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-(羟甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯:在室温下经5分钟向(S)-3-溴-5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶1-氧化物(12.8克,26.4毫摩尔)在无水DCM(132毫升)中的搅拌溶液中逐滴添加三氟乙酸酐(7.45毫升,52.7毫摩尔)。在2小时后,

缓慢加入饱和NaHCO₃(50毫升),搅拌10分钟,分离水层,将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,吸附到硅藻土上并在硅胶上纯化(Biotage, EtOAc/己烷梯度)。收集主要峰以提供(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-(羟甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(9.7克,20毫摩尔,76%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 6.24 (br s, 1H), 5.04 (spt, J=6.3 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.48 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.22 - 1.19 (m, 12H), 1.15 - 1.12 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。LCMS (M+H) = 485.17, 487.17。

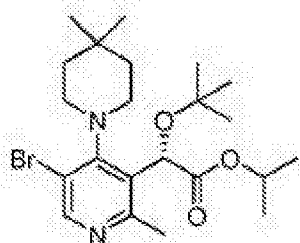


[0112] (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯:在室温下向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-(羟甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(1.0克,2.1毫摩尔)在CH₂Cl₂(19毫升)中的搅拌溶液中一次性添加戴斯-马丁氧化剂(1.3克,3.1毫摩尔)。在16小时后,该反应混合物用乙醚稀释,用1M NaOH并随后用盐水洗涤。有机相在Na₂SO₄上干燥,浓缩并在硅胶(Biotage, EtOAc/己烷梯度,0-100%经10 CV)纯化以获得(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(960毫克,1.99毫摩尔,96%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 10.29 (s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.54 (t, J=12.1 Hz, 1H), 2.94 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 3H), 1.59 (br s, 1H), 1.51 (br s, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.22 - 1.18 (m, 12H), 1.16 - 1.13 (m, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 6H)。LCMS (M+H) = 483.0, 485.0。



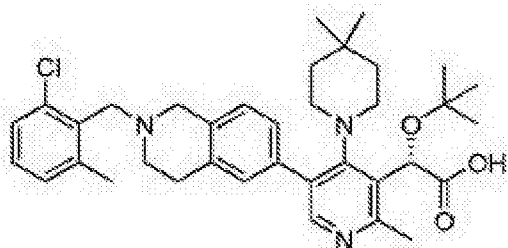
[0113] (S)-3-溴-5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶甲酸:向(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲酰基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(2.0克,4.1毫摩尔)在DMSO(41毫升)中的溶液中添加在水(10毫升)中的磷酸二氢钾(1.69克,12.4毫摩尔),随后添加在水(10毫升)中的亚氯酸钠(1.12克,12.4毫摩尔),该混合物搅拌整夜。立即形成沉淀物。在反应搅拌时,沉淀材料粘附

到烧瓶侧壁上。在搅拌整夜后,倒出溶液,固体吸收在EtOAc中并随后用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩以获得预期产物。该DMSO溶液还包含一些产物。其用EtOAc稀释并用盐水洗涤。有机相在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩,与分离自沉淀物的材料合并。合并的材料获得定量的量的(S)-3-溴-5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶甲酸(定量)。LCMS (M+H) = 499.04。



[0114] (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯:在室温下向(S)-3-溴-5-(1-(叔丁氧基)-2-异丙氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶甲酸(882毫克,1.77毫摩尔)在甲苯(18毫升)中的搅拌溶液中添加水(0.16毫升,8.8毫摩尔),并随后添加叠氮磷酸二苯酯(0.76毫升,3.5毫摩尔)。该反应在 90°C 下搅拌2小时。该混合物随后用EtOAc稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并浓缩。将反应浓缩,吸附到硅藻土上并在硅胶(Biotage,EtOAc/己烷梯度,0-100%经10 CV)上纯化,以便以定量分离产率获得预期产物(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯。LCMS (M+H) = 455.20, 457.20。

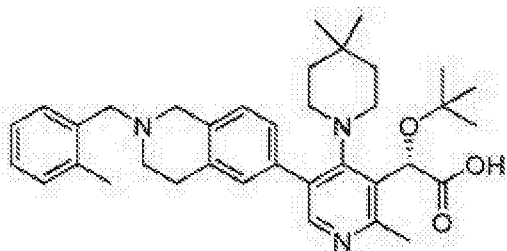
[0115] 实施例164



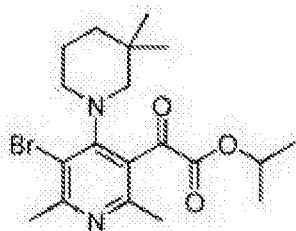
(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙酸:(S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(25毫克,0.055毫摩尔)、2-(2-氯-6-甲基苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(33毫克,0.082毫摩尔)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(4.5毫克,11微摩尔)、 PdOAc_2 (1.2毫克,5.5微摩尔)和磷酸三钾(87毫克,0.41毫摩尔)在 N_2 下合并。在 N_2 下加入1,4-二氧杂环己烷(1毫升)和水(0.2毫升)。该反应在 80°C 下加热1小时。将反应浓缩,吸附到硅藻土上并在硅胶(Biotage,EtOAc/己烷梯度,0-100%经10 CV)上纯化。通过用1.5毫升EtOH中的0.1毫升5N NaOH处理,对分离的残余物施以水解条件,并在 80°C 下搅拌整夜。含有产物的反应混合物提交给Single Compound Purification团队用于纯化和分析。粗材料经由制备型LC/MS纯化以获得所需产物(7.6毫克)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.80 (dd, J=14.1, 4.2 Hz, 4H),

2.49 (br. s., 3H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (br. s., 3H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (s, 10H), 0.88 - 0.75 (m, 7H). LCMS (M + H) = 604.18。

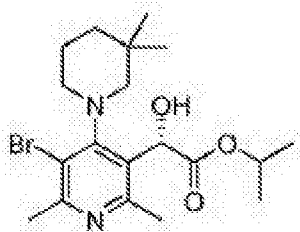
[0116] 实施例165



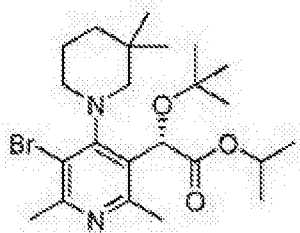
(S)-2-(叔丁氧基)-2-(4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基-5-(2-(2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)吡啶-3-基)乙酸: (S)-2-(5-溴-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(50毫克,0.11毫摩尔)、2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(66毫克,0.17毫摩尔)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(9.01毫克,0.022毫摩尔)、磷酸三钾(175毫克,0.823毫摩尔)、PdOAc₂(2.5毫克,11微摩尔)在N₂下合并。在N₂下加入1,4-二氧杂环己烷(1.8毫升)和水(0.4毫升)。该反应在80℃下搅拌1小时。将反应浓缩,吸附到硅藻土上并在硅胶(Biotage,EtOAc/己烷梯度,0-100%经10 CV)上纯化。分离的材料吸收在1.5毫升EtOH中并用5N NaOH水溶液(0.20毫升,1.1毫摩尔)处理。该反应在80℃下搅拌整夜。该反应通过制备型反相HPLC在C18柱上使用适当缓冲的H₂O/CH₃CN梯度来纯化。将具有匹配标题化合物的M+H的次要峰之一经制备型LC/MS重新纯化以获得所需产物(7.1毫克)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.30 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 5.80 (br. s., 1H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 2.84 (br. s., 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.55 (br. s., 3H), 1.29 (br. s., 3H), 1.10 (s, 13H), 0.87 (br. s., 3H), 0.73 (br. s., 3H). LCMS (M + H) = 570.25。



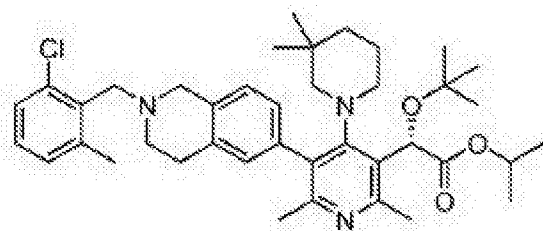
[0117] 2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯: 向2-(5-溴-4-氯-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯(0.8克,2.391毫摩尔)和DIPEA(0.501毫升,2.87毫摩尔)在无水CH₃CN(2.4毫升)中的搅拌溶液中添加3,3-二甲基哌啶(0.325克,2.87毫摩尔),所得溶液放置在90℃下的预先加热的加热块中整夜。将该反应混合物合并并用乙酸乙酯(80毫升)稀释,用水(50毫升)、盐水(50毫升)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。残余物在ISCO 80克柱(0-25%EtOAc/己烷)上纯化以获得亮黄色粘稠油状的2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯(0.74克,75%)。LCMS (M+H) = 413.0。



[0118] (S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸异丙酯:在-50℃下向2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代乙酸异丙酯(0.92克,2.237毫摩尔)和(R)-1-甲基-3,3-二苯基六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁唑硼烷(0.447毫升,0.447毫摩尔)在甲苯中的溶液中缓慢加入儿茶酚硼烷(0.718毫升,3.35毫摩尔)。该反应混合物经5小时缓慢升温至-15℃并在冷却器中在-10℃下搅拌整夜。该反应混合物用乙酸乙酯稀释并用1M Na₂CO₃(50毫升)洗涤。将有机层分离,用1 M Na₂CO₃洗涤,在Na₂SO₄上干燥并浓缩。残余物在二氧化硅(120克 isco柱)上使用己烷中10-50%的乙酸乙酯纯化。将所需级分浓缩以获得黄色粘稠油状的(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸异丙酯(0.81克,1.95毫摩尔,87%产率)。LCMS (M+H) = 415.2。

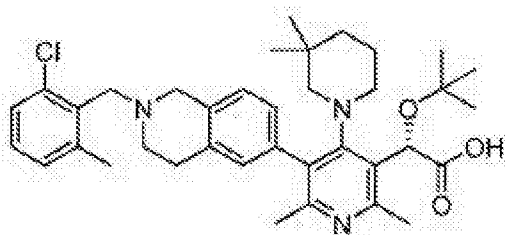


[0119] (S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯:在配备具有橡胶隔膜的Shlenk接头(连接空的气球)的100毫升圆底烧瓶中,将异丁烯气体剧烈鼓泡到(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-羟基乙酸异丙酯(0.81克,1.960毫摩尔)和高氯酸(0.168毫升,1.960毫摩尔)在DCM(39毫升)中的冷却(0℃)溶液中20分钟,直到体积翻倍,且气球充满至坚硬。在2小时后,断开异丁烯管线,将针头拉至刚好在液面线上方,随后连接到鼓泡器以监控异丁烯气体排出。该反应混合物在0℃下搅拌1小时,移除冰浴,并升温至室温,同时监控转化率。在2小时后,根据LC/MS,反应似乎达到完全转化。将反应混合物倾入500毫升锥形烧瓶中,并在剧烈搅拌的同时用2M碳酸钠碱化。将有机层分离并用水洗涤,接着用盐水洗涤,收集,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发挥发物,得到黄色油作为粗产物。粗产物在硅胶(80克柱,10-50% EtOAc/己烷)上纯化以获得黄色粘稠油状的产物(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(0.704克,1.50毫摩尔,77%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.40 (br. s., 1H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 3.89 (t, J=10.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.40 (m, 9H), 1.85 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.68 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.51 (d, J=12.9 Hz, 1H), 1.42 - 0.86 (m, 22H)。LCMS (M+H) = 470.1。



[0120] (S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸异丙酯:在N₂下(S)-2-(5-溴-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-(叔丁氧基)乙酸异丙酯(0.07克,0.149毫摩尔)、2-(2-氯-6-甲基苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.089克,0.224毫摩尔)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(0.012克,0.030毫摩尔)、乙酸铯(II)(3.35毫克,0.015毫摩尔)和2M K₃PO₄(0.559毫升,1.118毫摩尔)在1,4-二氧杂环己烷(1772微升)中的混合物。该反应混合物脱气5分钟并在80℃下加热1小时。将有机层分离并在硅胶(24克,isco柱)上使用己烷中0-85%的乙酸乙酯来纯化。将所需级分浓缩以获得浅棕色泡沫状固体形式的(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸异丙酯(57毫克,0.086毫摩尔,58%)。LCMS (M+H) = 661.5。

[0121] 实施例166



(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸:将NaOH(0.173毫升,0.863毫摩尔)添加到(S)-2-(叔丁氧基)-2-(5-(2-(2-氯-6-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-2,6-二甲基吡啶-3-基)乙酸异丙酯(0.057克,0.086毫摩尔)在乙醇(1.5毫升)中的溶液中,该混合物在80℃下加热4小时。加入额外的NaOH(0.173毫升,0.863毫摩尔),该混合物加热6小时,冷却,通过制备型LC/MS纯化以获得所需产物(32.0毫克,0.052毫摩尔,60%)。LCMS (M+H) = 619.3。

[0122] 生物学方法

抑制HIV复制:构建重组NL-RLuc原病毒克隆体,其中用Renilla荧光素酶基因替代NL4-3的nef基因的片段。这种病毒是完全感染性的,并可以在细胞培养物中进行多次复制循环。此外,荧光素酶报告基因为量化病毒生长程度提供了简单和容易的方法,并因此可以对受试化合物的抗病毒活性进行量化。质粒pNLRLuc含有原病毒NL-RLuc DNA,其在PvuII位点处克隆到pUC18中。通过用质粒pNLRLuc转染293T细胞来制备NL-RLuc病毒。使用来自Invitrogen(Carlsbad,CA)的LipofectAMINE PLUS试剂盒按照制造商的说明进行转染,并在MT-2细胞中滴定生成的病毒。对于敏感性分析,在化合物的存在下,滴定的病毒用于感染MT-2细胞,培养5天后,处理细胞,并通过表达的荧光素酶的量来量化病毒生长。试验培养基

是补充有10%的热失活胎牛血清 (FBS)、100单位/毫升青霉素G/100单位/毫升链霉素、10 mM HEPES缓冲液 (pH7.55) 和2 mM L-谷氨酰胺的RPMI 1640。来自至少2次试验的结果用于计算EC₅₀值。使用来自Promega (Madison, WI) 的Dual Luciferase试剂盒来量化荧光素酶。通过在系列稀释化合物的存在下进行培养来测定病毒对化合物的敏感性。通过使用中值效应方程式的指数形式计算50%有效浓度 (EC₅₀), 其中 (Fa) = 1/[1+ (ED₅₀/药物浓度)^m] (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. 编辑Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press. 1990)。结果显示在表1中。活性等于A是指化合物的EC₅₀ ≤ 100 nM, 而B和C表示化合物的EC₅₀在100 nM和1μM之间 (B) 或是 >1 μM (C)。

[0123] 表1

化合物	活性	EC ₅₀ μM	化合物	活性	EC ₅₀ μM
1	A	0.006	84	A	
2	A		85	A	
3	A		86	A	
4	A		87	A	
5	A		88	A	0.012

6	A		89	A	
7	A	0.004	90	A	
8	A		91	A	
9	A		92	A	
10	C	1.475	93	A	
11	A		94	A	
12	A		95	A	
13	A		96	A	0.003
14	A	0.034	97	A	
15	A		98	A	
16	A		99	A	
17	A		100	A	
18	A		101	A	
19	A		102	A	
20	A		103	A	0.012
21	A		104	A	
22	A		105	A	
23	A	0.003	106	A	
24	A		107	A	
25	A		108	A	
26	A		109	A	
27	A		110	A	0.008
28	A		111	A	
29	A		112	A	
30	A		113	A	
31	A	0.011	114	A	
32	A		115	A	
33	A		116	A	0.002
34	A		117	A	
35	A		118	A	
36	A		119	A	
37	A		120	A	

38	A	0.006	121	A	
39	A		122	A	
40	A		123	A	0.011
41	A		124	A	
42	A		125	A	
43	A		126	A	
44	A		127	A	
45	A	0.003	128	A	
46	A		129	A	0.003
47	A		130	A	
48	A		131	A	
49	A		132	A	
50	A		133	A	
51	A	0.003	134	A	0.012
52	A		135	A	
53	A		136	A	
54	A		137	A	
55	A		138	A	
56	A		139	A	0.03
57	A		140	A	
58	A		141	A	
59	A	0.058	142	A	
60	A		143	A	
61	A		144	A	0.008
62	A		145	A	
63	A		146	A	
64	A		147	A	
65	A		148	A	
66	A	0.013	149	A	
67	A		150	A	0.021
68	A		151	A	
69	A		152	A	

70	A		153	A	
71	A		154	A	
72	A		155	A	
73	A	0.007	156	A	0.008
74	A		157	A	
75	A		158	A	
76	A		159	A	
77	A		160	A	
78	A		161	A	
79	A		162	A	
80	A	0.003	163	A	0.076
81	A		164	A	0.003
82	A		165	A	
83	A		166	A	0.023

[0124] 对本领域技术人员显而易见的是,本公开不限于前述说明性实施例,并且其可以在不离开其本质属性的情况下以其它具体形式实施。因此理想的是,在所有方面将实施例视为说明性的而非限制性的,参考所附权利要求,而非前述实施例,并且落在与权利要求等效的含义和范围内的所有变化因此旨在涵盖于其中。