



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201636338 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：105104053

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D215/227(2006.01)

A61K31/4704(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/12

歐洲專利局

15154917.7

(71)申請人：吉斯藥品公司(義大利) CHIESI FARMACEUTICI S. P. A. (IT)

義大利

(72)發明人：朗卡堤 法比歐 RANCATI, FABIO (IT)；里齊 安德烈亞 RIZZI, ANDREA (IT)；

卡薩尼加 勞拉 CARZANIGA, LAURA (IT)；林尼 艾恩 LINNEY, IAN (GB)；

肯奈 克里斯 KNIGHT, CHRIS (GB)；施密特 沃爾夫岡 SCHMIDT, WOLFGANG

(DE)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 330 頁

(54)名稱

具有蕁毒鹼受體拮抗劑及 β 2 腎上腺素受體促效劑活性之化合物

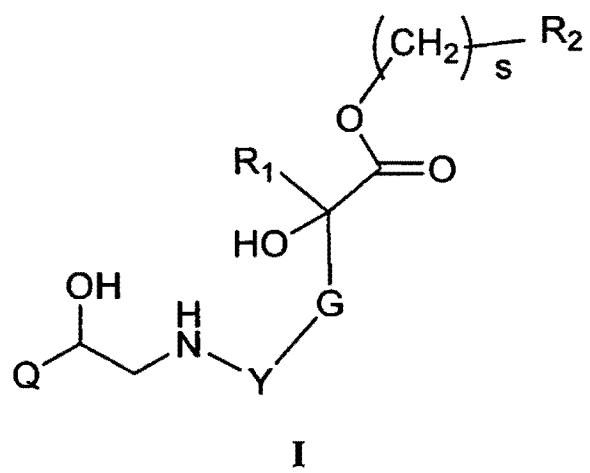
COMPOUNDS HAVING MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND BETA2 ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST ACTIVITY

(57)摘要

本發明係有關於用作為蕁毒鹼受體拮抗劑及 β 2 腎上腺素受體促效劑二者之化合物、其製備方法、包含該等化合物之組成物、其治療用途、及與其它醫藥上活性成分之組合。

The present invention relates to compounds acting both as muscarinic receptor antagonists and beta2 adrenergic receptor agonists, to processes for their preparation, to compositions comprising them, to therapeutic uses and combinations with other pharmaceutical active ingredients.

特徵化學式：



201636338

發明摘要

CO7D 40¹/₂, 40¹/₄, 40⁹/₁₄ (2006.01)
47¹/₆, 48⁷/₆₄, 215⁹/₅₇ (2006.01)

※ 申請案號：105104053

Ab1K 3¹/₄₇₀₄, 3¹/₄₉₆ (2006.01)

※ 申請日：105/02/05

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

具有蕁毒鹼受體拮抗劑及 β2 腎上腺素受體促效劑活性之化合物

COMPOUNDS HAVING MUSCARINIC RECEPTOR
ANTAGONIST AND BETA2 ADRENERGIC RECEPTOR
AGONIST ACTIVITY

【中文】

本發明係有關於用作為蕁毒鹼受體拮抗劑及 β2 腎上腺素受體促效劑二者之化合物、其製備方法、包含該等化合物之組成物、其治療用途、及與其它醫藥上活性成分之組合。

【英文】

The present invention relates to compounds acting both as muscarinic receptor antagonists and beta2 adrenergic receptor agonists, to processes for their preparation, to compositions comprising them, to therapeutic uses and combinations with other pharmaceutical active ingredients.

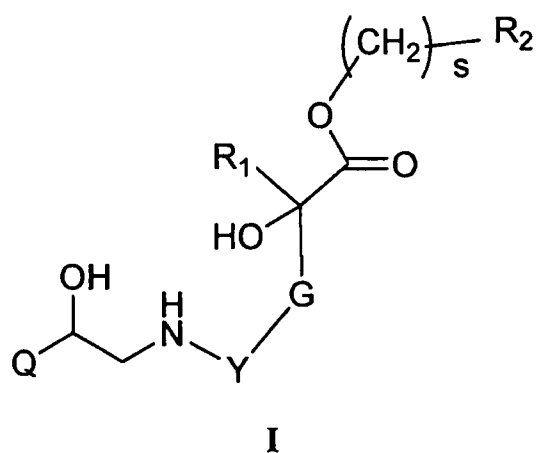
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

具有蕁毒鹼受體拮抗劑及 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑活性之化合物

COMPOUNDS HAVING MUSCARINIC RECEPTOR
ANTAGONIST AND BETA2 ADRENERGIC RECEPTOR
AGONIST ACTIVITY

【技術領域】

【0001】本發明係有關於通式I化合物，作為蕁毒鹼受體拮抗劑及 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑二者、其製備方法、包含該等化合物之組成物、其治療用途、及與其它醫藥上活性成分之組合。

【先前技術】

【0002】肺部病症諸如氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)常見使用支氣管擴張劑治療。眾所周知之一類支氣管擴張劑包含 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑，諸如薩布它莫(salbutamol)、芬諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)及薩美特羅(salmeterol)。此等化合物通常係藉吸入投予。

【0003】眾所周知之另一類支氣管擴張劑包含蕁毒鹼受體拮抗劑(抗膽鹼激性化合物)，諸如伊帕托品(ipratropium)及堤歐托品(tiotropium)。此等化合物典型地也係藉吸入投予。

【0004】 $\beta 2$ 促效劑及蕁毒鹼受體拮抗劑二者的吸入配方乃氣喘及COPD治療上的有價值藥劑，兩類藥劑由於能夠鬆弛縮窄的呼吸道故可提供症狀緩解。觀察得兩類藥劑的支氣管擴張劑效果乃加成性，促成研究兩類藥劑的組合。1975年，顯示經由將兩個成分諸如芬諾特羅及伊帕托品組合於單一噴霧劑可達成有利效果。如此促

成了溴化伊帕托品首先與芬諾特羅(貝羅都爾(Berodual)，1980年問市)的定量劑量組合，及然後與薩布它莫(可必文特(Combivent)，1994年問市)的定量劑量組合的發展。

【0005】 更為晚近出現長效蕁毒鹼拮抗劑及長效 $\beta 2$ 促效劑二者，促成了此等藥劑之組合的發展。舉例言之，WO 00/69468揭示含有蕁毒鹼受體拮抗劑諸如溴化伊帕托品及 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑諸如反丁烯二酸福莫特羅及薩美特羅之醫藥組成物；及WO 2005/115467揭示一種組合其包含 $\beta 2$ 促效劑及M3蕁毒鹼受體拮抗劑，其為3(R)-(2-羥基-2,2-二噻吩-2-基乙醯氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-四價氮二環[2.2.2]辛烷之鹽。

【0006】 定量劑量組合的發展之替代方案係為識別組合蕁毒鹼拮抗作用及 $\beta 2$ 促效作用兩種活性的分子。實際上，具有 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑及蕁毒鹼受體拮抗劑兩種活性之化合物高度合乎所需，原因在於此等雙功能化合物透過兩種獨立的作用機轉而提供支氣管擴張作用，而具有單一分子藥力學。

【0007】 此種化合物係描述於某些專利申請案，諸如WO 2004/074246、WO 2004/074812、WO 2005/051946、WO 2006/023457、WO2006/023460、WO 2010/123766、WO 2011/048409及共同審查中之專利申請案WO 2012/168349、WO 2012/168359、WO 2014/086924、WO 2014/086927。

【0008】 今日發現有些特定芳基或雜芳基羥基乙酸酯衍生物，除了具有 $\beta 2$ 腎上腺素受體促效劑及蕁毒鹼受體拮抗劑兩者活性之外，也具有對M3蕁毒鹼受體升高的親和力及長效支氣管擴張活性。

【發明內容】

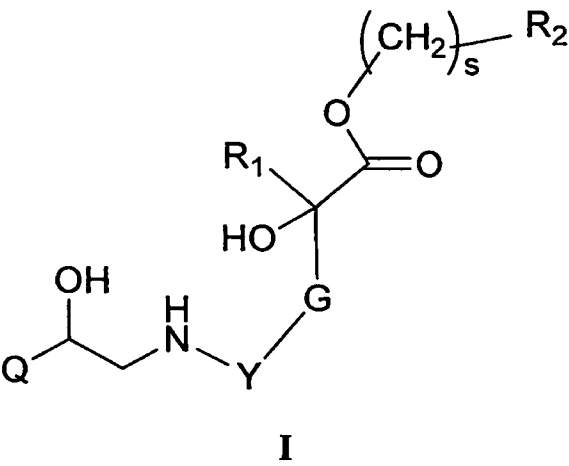
【0009】 本發明係有關於通式I化合物，作為蕈毒鹼受體拮抗劑及β2腎上腺素受體促效劑二者、其製備方法、包含該等化合物之組成物、其治療用途及其與其它醫藥上活性成分之組合，該等活性成分包括例如目前用於呼吸病症之治療者，例如，皮質類固醇、P38 MAP激酶抑制劑、IKK2、HNE抑制劑、PDE4抑制劑、白三烯調節劑、NSAID及黏液調節劑。

【圖式簡單說明】

【0010】 無

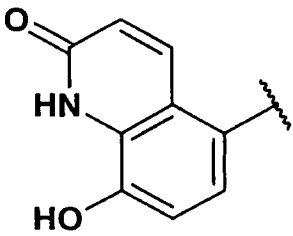
【實施方式】

【0011】 更明確言之，本發明係有關於以下通式之化合物

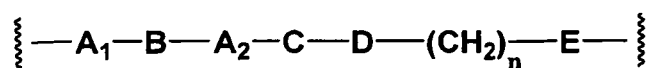


其中

Q為下式基團

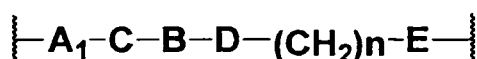


Y係選自Y2及Y1，其為下式之二價基團



Y2

或



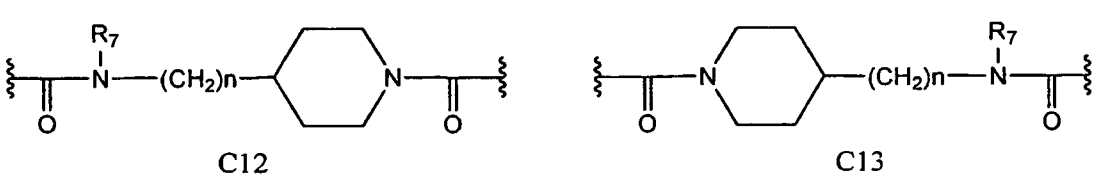
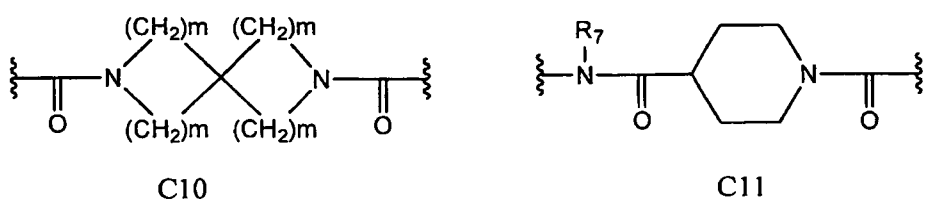
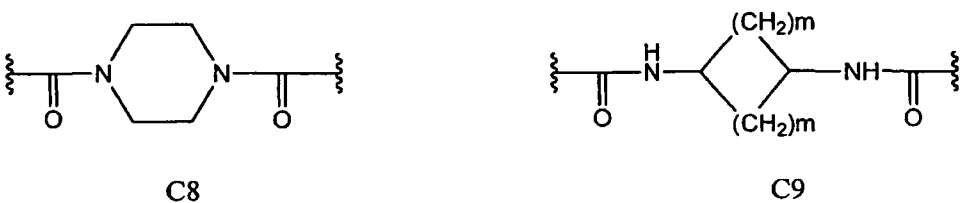
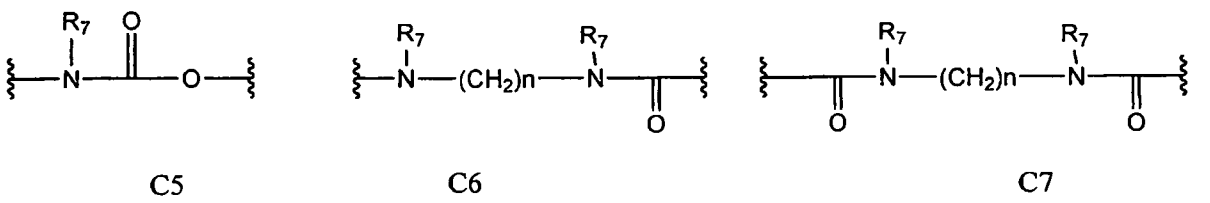
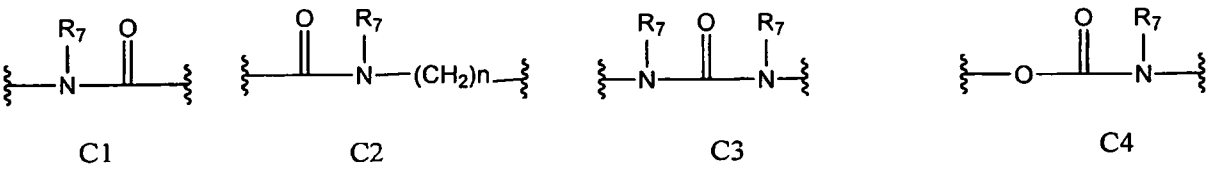
Y1

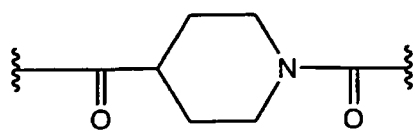
其中

A1及A2獨立地為不存在或係選自於選擇性地經以選自於(C₁-C₆)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、及雜芳基(C₁-C₆)烷基中之一或多個取代基取代的(C₁-C₁₂)伸烷基、(C₃-C₈)伸環烷基、及(C₃-C₈)伸雜環烷基；

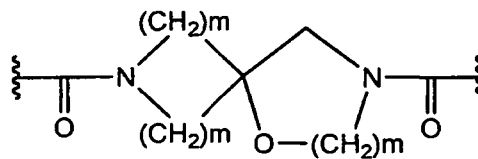
B為不存在或係選自於選擇性地經以選自於-OH、鹵原子、-CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₁-C₆)鹵烷氧基、及芳基(C₁-C₆)烷基中之一或多個基團取代的(C₃-C₈)伸環烷基、(C₃-C₈)伸雜環烷基、伸芳基、或伸雜芳基；

C為不存在或係選自於-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-(O)CO-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、及-N(R₇)-，或為下式C1-C23中之一者

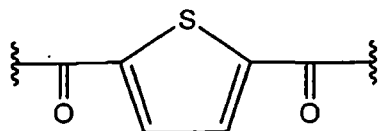




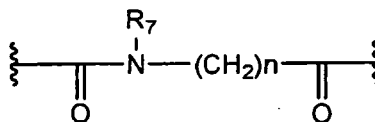
C14



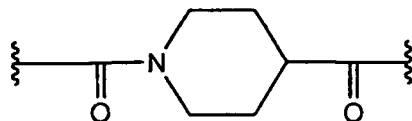
C15



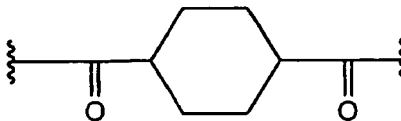
C16



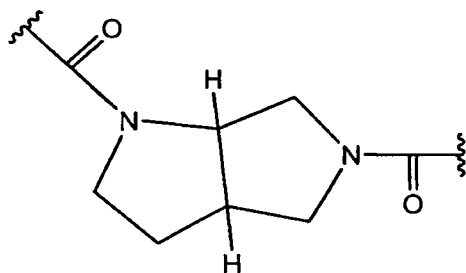
C17



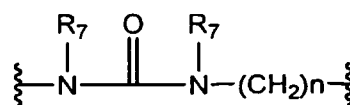
C18



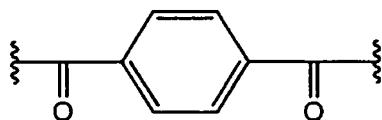
C19



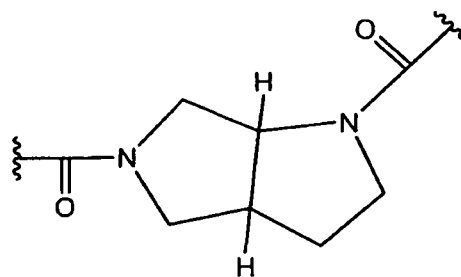
C20



C21



C22



C23

其中 R_7 於各次出現時獨立地為H或係選自於直鏈或分支(C_1 - C_8)烷基、芳基(C_1 - C_6)烷基、芳基硫烷基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、(C_3 - C_8)環烷基、(C_3 - C_8)雜環烷基、芳基、及雜芳基；

D為不存在或係選自於(C_1 - C_{12})伸烷基、(C_2 - C_{12})伸烯基、(C_2 - C_6)

伸炔基、伸芳基、伸雜芳基、 (C_3-C_8) 伸環烷基、 (C_3-C_8) 伸雜環烷基；
該等伸芳基、伸雜芳基、 (C_3-C_8) 伸環烷基、及 (C_3-C_8) 伸雜環烷基，
其係選擇性地經以選自於-OH、鹵原子、-CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6)
烷氧基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷氧基、及芳基 (C_1-C_6) 烷基中之
一或多個基團取代；

n 於各次出現時獨立地為0或1至3之整數；

m 於各次出現時獨立地為1至3之整數；

E 為不存在或係選自於-O-、-NR₇-、-NR₇-C(O)-、-C(O)-NR₇-、
-OC(O)-、-C(O)-(CH₂)_n-O-、-NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-、-NR₇-C(O)-NR₇-、
及-S-；

G 為伸芳基或伸雜芳基，選擇性地經以選自於鹵原子、-OH、側
氧基(=O)、-SH、-NO₂、-CN、-CON(R₆)₂、-NH₂、-NHCOR₆、-CO₂R₆、
 (C_1-C_{10}) 烷基硫烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基亞磺醯基、 (C_1-C_{10}) 烷基磺醯基、
 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基、鹵芳基、雜芳基、及 (C_1-C_{10}) 烷氧基中之一或
多個取代基取代；

R_1 係選自於 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_3-C_8) 雜環烷基、芳基、雜芳基、
芳基 (C_1-C_6) 烷基、雜芳基 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_3-C_8) 環烷基 (C_1-C_6) 烷
基，選擇性地經以獨立地選自於鹵原子、 (C_1-C_8) 烷基、及 (C_1-C_{10})
烷氧基中之一或多個基團取代；

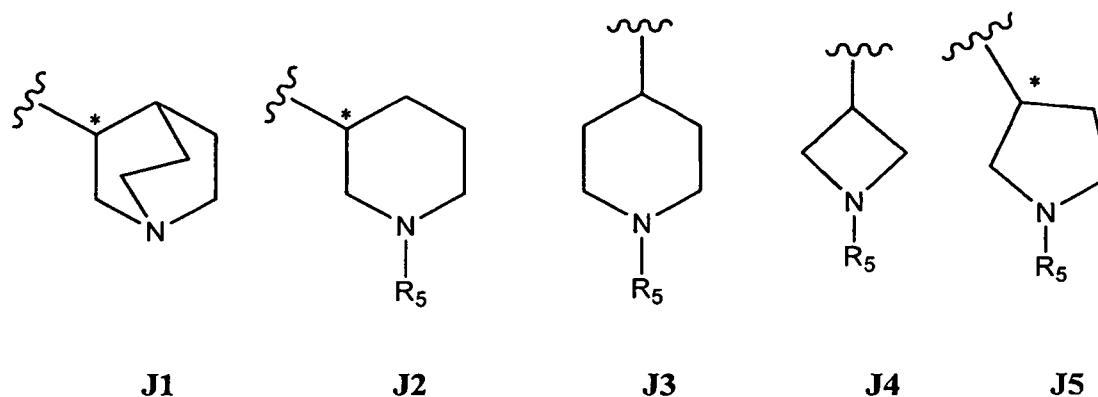
s 為0或1至3之整數；

R_2 為含氮基團，其可選自於：

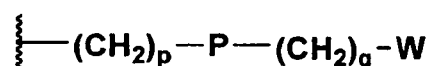
-群組(a)，其為-NR₃R₄，其中R₃及R₄獨立地為氫或 (C_1-C_4) 烷基；

及

-式J1、J2、J3、J4或J5之群組(b)



R_5 為式K基團



K

其中p為0或1至4之整數；q為0或1至4之整數；

P為不存在或係選自於由O、S、SO、SO₂、CO、NR₆CH=CH、N(R₆)SO₂、N(R₆)COO、N(R₆)C(O)、SO₂N(R₆)、OC(O)N(R₆)、及C(O)N(R₆)所組成的二價基團；

W係選自於H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、芳基、及雜芳基，選擇性地經以選自於鹵原子、-OH、側氧基(=O)、-SH、-NO₂、-CN、-CON(R₆)₂、-NH₂、-NHCOR₆、-CO₂R₆、(C₁-C₁₀)烷基硫烷基、(C₁-C₁₀)烷基亞磺醯基、(C₁-C₁₀)烷基磺醯基、(C₁-C₁₀)烷基、及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個取代基取代；

R₆於各次出現時獨立地為H或係選自於選擇性地經以選自於鹵原子、-OH、側氧基(=O)、-SH、-NO₂、-CN、-CONH₂、-COOH、(C₁-C₁₀)烷氧基羰基、(C₁-C₁₀)烷基硫烷基、(C₁-C₁₀)烷基亞磺醯基、(C₁-C₁₀)烷基磺醯基、(C₁-C₁₀)烷基、及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個取代基取代的(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₂-C₆)炔基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₈)環烷基、雜芳基、及芳基；

及其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0012】如此處使用，「醫藥上可接受之鹽」一詞表示經由將自由態酸基或自由態鹼基中之任一者(若存在時)與習知意圖成為醫藥上可接受性的任何鹼或任何酸轉化成對應加成鹽獲得的依據本發明之化合物。

【0013】因此該等鹽類之合宜實例包括鹼殘基諸如胺基的無機酸加成鹽或有機酸加成鹽，以及酸殘基諸如羧酸基的無機鹼加成鹽或有機鹼加成鹽。

【0014】適合用於本發明製備鹽類的無機鹼之陽離子包含鹼金屬離子或鹼土金屬離子諸如鉀、鈉、鈣、或鎂。

【0015】經由主要化合物(用作為鹼)與無機酸或有機酸反應生成鹽所獲得的鹽類包含，例如，氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、及檸檬酸鹽。

【0016】許多有機化合物可與該等化合物於其中反應的溶劑或該等化合物自其中沈澱或結晶化的溶劑生成錯合物，稱作為「溶劑合物」。本發明化合物之醫藥上可接受之溶劑合物係落入於本發明之範圍內。

【0017】也涵括於本發明之範圍內者為式(I)化合物的多晶型及結晶型，或其醫藥上可接受之鹽，或其溶劑合物。

【0018】如此處使用，「鹵素」、「鹵族」、或「鹵原子」等詞包括氟、氯、溴、及碘，較佳地為氯或氟，獨立指稱此等原子中之一或多者。

【0019】表示法「(C₁-C_x)烷基」係指直鏈或分支烷基其中之碳

原子數為1至x，較佳地為1至6，因而係指(C₁-C₆)烷基。實例有甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、戊基、己基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。

【0020】 表示法「(C₁-C_x)伸烷基」係指二價基團其中之碳原子數為1至x，較佳地為1至6，因而係指(C₁-C₆)伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸正丁基、伸第三丁基、伸戊基、伸己基、伸辛基、伸壬基、伸癸基、伸十一烷基、伸十二烷基等。上述二價基團也可稱作甲烷二基、乙烷二基、正丙烷二基、丙烷-1,2-二基等。

【0021】 表示法「(C₁-C₆)鹵烷基」係指如上「(C₁-C₆)烷基」其中之一或多個氫原子係由一或多個鹵原子置換，該等鹵原子可彼此相同或相異。實例包括鹵化、多鹵化及全鹵化烷基其中之一或多個氫原子係經以鹵原子置換，例如三氟甲基。

【0022】 同理，表示法「羥基(C₁-C₆)烷基」係指-烷基-OH基團。

【0023】 表示法「(C₁-C₁₀)烷基硫烷基」、「(C₁-C₁₀)烷基亞磺基」或「(C₁-C₁₀)烷基磺基」分別係指烷基-S-、烷基-SO-、或烷基-SO₂-基團。

【0024】 表示法「(C₂-C_x)烯基」係指含有一或多個雙鍵的直鏈或分支碳鏈，其中之碳原子數為1至x。實例包含乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基等。

【0025】 表示法「(C₂-C_x)伸烯基」係指二價基團，諸如伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基、伸己烯基、伸庚烯基、伸辛烯基、伸壬烯基、伸癸烯基、伸十一碳烯基、伸十二碳烯基等。

【0026】表示法「 (C_2-C_x) 炔基」係指含有一或多個參鍵的直鏈或分支碳鏈，其中之碳原子數為1至 x 。實例包含乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

【0027】表示法「 (C_2-C_6) 伸炔基」係指二價基團，諸如伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基、伸己炔基等；否則俗稱乙炔二基、丙炔二基、丁炔二基等。

【0028】表示法「 (C_1-C_x) 烷氧基」係指烷基-氧基(亦即烷氧基)，烷基部分係如前文定義，其中之碳原子數為1至 x 。實例包含甲氧基(亦即 CH_3O-)、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基等。

【0029】表示法「 (C_1-C_6) 鹵烷氧基」係指如上「 (C_1-C_6) 烷氧基」其中之一或多個氫原子係由一或多個鹵原子置換，該等鹵原子可彼此相同或相異。

【0030】實例包括鹵化、多鹵化及全鹵化烷氧基其中之一或多個氫原子係經以鹵原子置換，例如三氟甲氧基。

【0031】表示法「 (C_1-C_{10}) 烷氧基羰基」係指 (C_1-C_{10}) 烷氧基 $C(O)$ -基團。實例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丙氧基羰基等。

【0032】表示法「 (C_3-C_8) 環烷基」係指含3至8個碳原子之一-環脂肪族烴基或二-環脂肪族烴基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、二環[2.2.1]庚-2-基等。

【0033】表示法「 (C_3-C_8) 雜環烷基」係指飽和的或部分飽和的一環系 (C_3-C_8) 環烷基，其中至少一個環碳原子係經以雜原子或雜芳香族基(例如N、NH、S或O)置換。實例包括吡啶基、吡咯基、哌

啖基、吡二環[3.2.1]辛烷-3-基及四價氮二環[2.2.2]辛烷基、[1.2.3.6]四氫吡啶-1-基等。

【0034】 表示法「(C₃-C₈)伸環烷基」及「(C₃-C₈)伸雜環烷基」此處用以係指二價基團。伸環烷基一詞係指飽和環烷-二基及部分飽和一環系基團諸如環烯-二基。實例有二價基團，諸如分別為伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基、伸環己基、伸環庚基、二環[2.2.1]伸庚-2-基及伸吡啶基、伸吡咯啖基、伸哌啖基、吡二環[3.2.1]伸辛烷-3-基、四價氮二環[2.2.2]伸辛烷基、[1.2.3.6]四氫吡啶-[1.4]二基等。前述二價基團也可稱作為環丙烷二基、環丁烷二基、環戊烷二基、環己烷二基、環庚烷二基、二環[2.2.1]庚烷二基及吡啶二基、吡咯啖二基、哌啶二基、吡二環[3.2.1]辛烷二基、四價氮二環[2.2.2]辛烷二基、[1.2.3.6]四氫吡啶-[1.4]二基等。

【0035】 表示法「芳基」係指含5至20個，較佳為5至15個，更佳為5至8個環原子之一環系、二環系、或三環系，及其中至少一個環為芳香族。

【0036】 表示法「雜芳基」係指含5至20個，較佳為5至15個環原子之一環系、二環系、或三環系，其中至少一個環為芳香族及其中至少一個碳環原子為雜原子或雜芳香族基(例如N、NH、S或O)。

【0037】 合宜芳基一環系或雜芳基一環系之實例包括例如噻吩、苯、吡咯、吡啶、咪啶、異噻啶、噻啶、異噻啶、噻啶、吡啶、咪啶、呋喃基團等。

【0038】 合宜芳基二環系或雜芳基二環系之實例包括萘、伸聯苯基、噻吩、噻啶、苯并三啶、噻啶、異噻啶、噻啶、異噻啶、苯并噻吩、二氫苯并二噻啶、二氫萘、二氫苯并二噻啶、苯并噻啶基

團等。

【0039】 合宜芳基三環系或雜芳基三環系之實例包括芴基團以及前述雜芳基二環系的苯并稠合衍生物。

【0040】 表示法「伸芳基」及「伸雜芳基」係指二價基團，諸如伸苯基、伸聯苯基及伸噻吩基。此等基團也俗稱為「芳烴二基」或「雜芳烴二基」。例如鄰-伸苯基又稱苯-1,2-二基、對-伸苯基又稱苯-1,4-二基、間-伸苯基又稱苯-1,3-二基。

【0041】 表示法「芳基(C₁-C₆)烷基」、「雜芳基(C₁-C₆)烷基」、及「(C₃-C₈)雜環烷基(C₁-C₆)烷基」係指分別地經以一或多個如前文定義的芳基、雜芳基、或(C₃-C₈)伸環烷基、取代之「(C₁-C₆)烷基」。

【0042】 芳基(C₁-C₆)烷基之實例包括三苯基甲基。

【0043】 表示法「芳基硫烷基」、「芳基亞磺醯基」或「芳基磺醯基」分別係指芳基-S-、芳基-SO-、或芳基-SO₂-基團。較佳芳基實例為苯基-S-、苯基-SO-、或苯基-SO₂-。

【0044】 表示法「鹵芳基」係指如上「芳基」其中之一或多個氫原子係由一或多個鹵原子置換，該等鹵原子可彼此相同或相異。

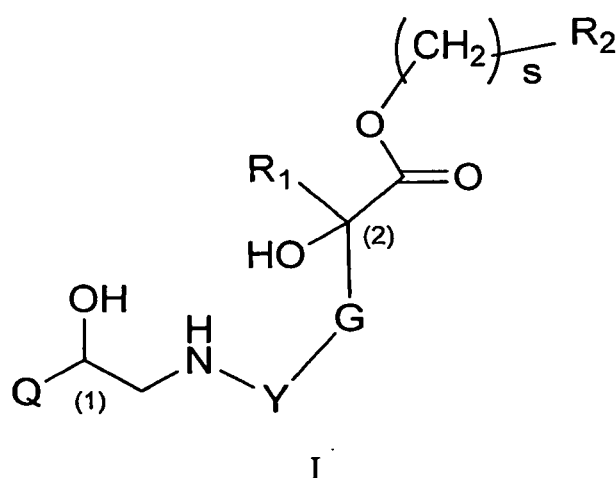
【0045】 如此處使用，側氧基部分係由(O)表示，作為其它常用表示法例如(=O)的替代方案。因此，就通式而言，羰基較佳係表示為-C(O)-作為其它常用表示法例如-CO-、-(CO)-、或-C(=O)的替代方案。通常加括號的基團是側基，不涵括於主鏈中，當視為有用時，使用括號有助於區別線性化學式；例如，磺醯基-SO₂-也可表示為-S(O)₂-，用以與例如亞磺酸基-S(O)O-區別。

【0046】 如前述每當鹼性胺基或第四銨基存在於式I化合物時，可存在有選自於下列之生理上可接受之陰離子：氯陰離子、溴

陰離子、碘陰離子、三氟乙酸根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、丁二酸根、苯甲酸根、對甲苯磺酸根、雙羥萘酸根(pamoate)及萘二磺酸根。同理，於酸性基諸如-COOH基之存在下，也可存在有對應生理上陽離子鹽，例如包括鹼金屬離子或鹼土金屬離子。

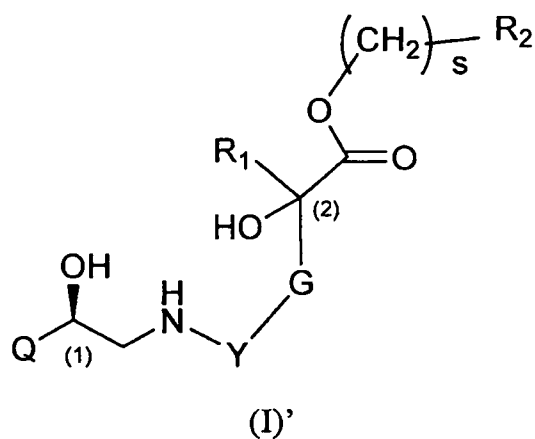
【0047】 通式I化合物含有至少兩個立體異構中心。因此，本發明也包括光學立體異構物、非對映異構物、及其以任一種比例之混合物中之任一者。

【0048】 更明確言之，鏈接至 R_1 、-OH、G、及C=O基之碳原子(2)，及鏈接至Q、-OH及分子其餘部分之碳原子(1)表示立體異構中心。



【0049】 因此依據本發明之化合物具有至少兩個立體異構中心，據此可呈至少四個非對映異構物存在。當依據本發明之化合物具有多於兩個立體異構中心時，則將存在有 2^n 個非對映異構物(其中此處n係指立體異構中心的數目)。須瞭解全部此等異構物及其以任何比例的混合物係涵蓋於本發明之範圍內。

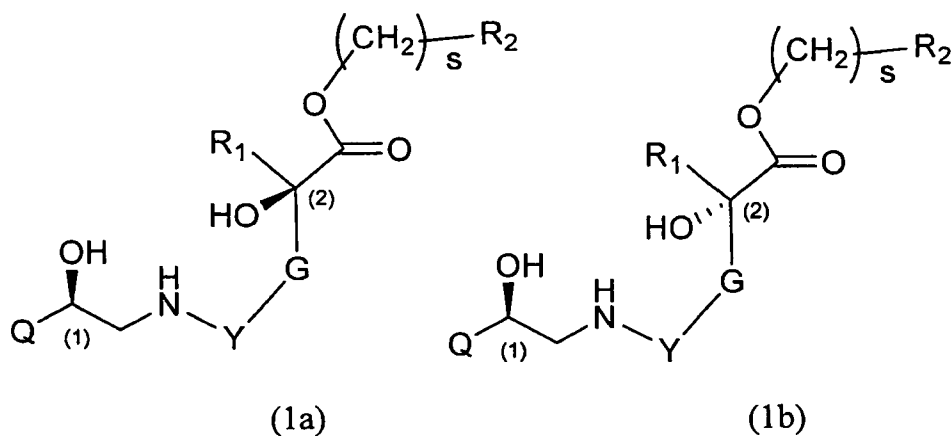
【0050】 於一較佳具體例中，本發明係有關於式(I)'化合物，其為如前文定義之式(I)化合物其中碳(1)之絕對組態為如下顯示者：

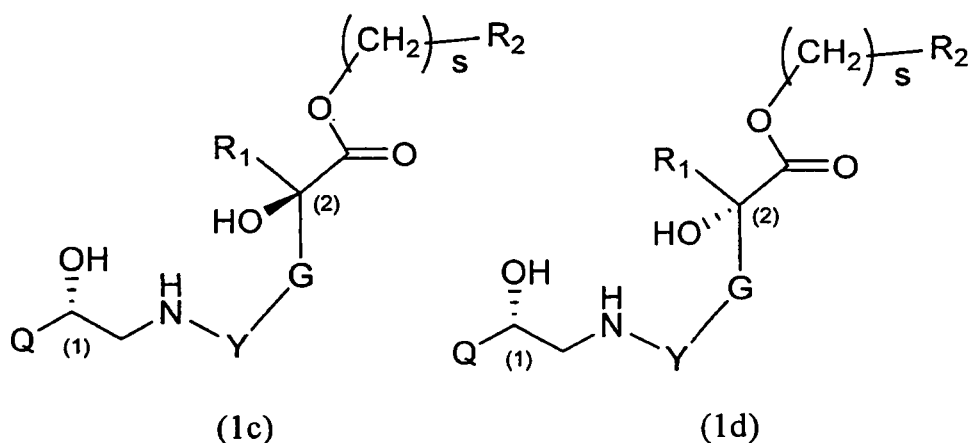


【0051】 對掌性碳的絕對組態係透過X光測定且基於基團順位根據Cahn-Ingold-Prelog命名指定。

【0052】 於一較佳具體例中，針對式(I)化合物，碳(1)的絕對組態為(R)。

【0053】 如前文已述，式(I)化合物可呈下示包含於本發明範圍內之至少四個非對映異構物(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)存在；當分子存在有第三個立體異構中心時，各個非對映異構物(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)可由對應差向異構物之混合物組成。

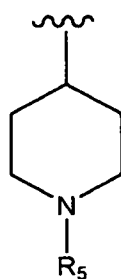




【0054】 進一步較佳具體例係有關於式(Ia)或(Ib)化合物，其分別為如上定義的式(I)化合物其中之絕對組態於碳(1)為(R)於碳(2)為(R)；或其中之絕對組態於碳(1)為(R)於碳(2)為(S)。

【0055】 須瞭解後文及前文針對式(I)化合物描述的全部較佳群組或具體例可彼此組合，經適當修正之後施加至式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)及(I)'化合物。

【0056】 第一較佳具體例係有關於通式I化合物之群組其中R₂為式J3基團：



J3

R₅為式K基團，其中p為0或1，P為不存在或為CO，q為不存在或為1，及W為H或係選自於(C₁-C₆)烷基及芳基，及全部其它變數皆係如前文定義。

【0057】 於一更佳具體例中，R₂為式J3基團，R₅為甲基或苄

基，及全部其它變數皆係如前文定義。

【0058】 於另一較佳具體例中，G為伸芳基及R₁為芳基，選擇性地經以獨立地選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代。

【0059】 於一進一步較佳具體例中，A1及A2獨立地為不存在或選自亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基、及伸壬基，G為伸苯基，及R₁為苯基，選擇性地經以獨立地選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代，及全部其它變數皆係如前文定義。

【0060】 於此第一較佳具體例中，當R₁為經以獨立地選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代的苯基時，較佳地，R₁係於對位及/或間位經取代。

【0061】 於另一個較佳具體例中，E為-O-、-C(O)-(CH₂)_n-O-、或-NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-；G為伸苯基，其中E係鏈接至苯基環G的間位，及R₁為苯基，選擇性地經以選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基、及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代。

【0062】 也於此另一較佳具體例中，當R₁為經以選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代的苯基時，較佳地，R₁係於對位及/或間位經取代。

【0063】 於此另一較佳具體例中之最佳化合物為該等式(I)化合物其中Y為Y₂；

A₂為不存在及A₁係獨立地選自(C₁-C₁₂)伸烷基，其為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基；

B為不存在或係選自於(C₃-C₈)伸雜環烷基其為伸吡啶基、伸芳

基其為伸苯基、及伸雜芳基其為吡啶-二基；B係選擇性地經以選自於-OH、鹵原子其為氟、氯、溴、(C₁-C₆)烷氧基其為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、(C₁-C₆)鹵烷基其為三氟甲基、及(C₁-C₆)鹵烷氧基其為三氟甲氧基中之一或多個基團取代；

C為不存在或係選自於-C(O)-、或為下列基團中之一者C1、C2、C7、C8、C9、C10、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20、C21、C23；其中R₇為H；

D為不存在或係選自於伸芳基其為對-伸苯基或間-伸苯基、(C₃-C₈)伸環烷基其為環己烷二基、(C₃-C₈)伸雜環烷基其為哌啶二基、吡咯啶二基、或吡啶二基；

n於各次出現時獨立地為0或1、2或3之整數；

m於各次出現時獨立地為1、2或3之整數；

E為不存在或係選自於-O-、-C(O)-(CH₂)_n-O-其為-C(O)-CH₂-O-、-NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-其為-NH-C(O)-CH₂-O-；

G為伸芳基其為間-伸苯基；

R₁係選自於選擇性地經以獨立地選自於氟、甲基、乙基中之一或多個基團取代的硫苯基、環己基、或苯基；

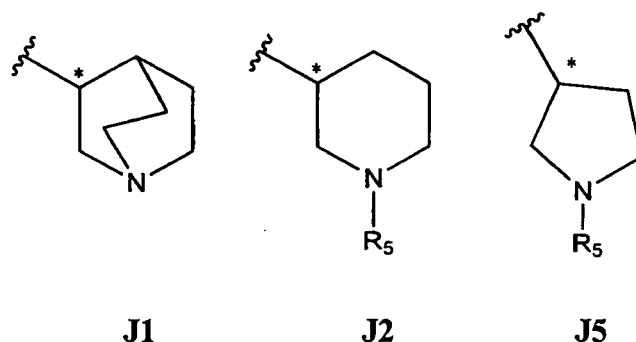
s為1；

R₂為J3其中R₅為苄基；

及其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0064】 第二組較佳化合物為通式I化合物

其中R₂為選自於J1、J2、或J5之含氮基團

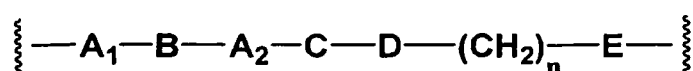


及全部其它變化皆係如前文定義。

【0065】 特佳式(I)化合物如下述

其中

Y為下式二價基團



Y2

A2為不存在及A1係獨立地選自(C₁-C₁₂)伸烷基，其為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基；

B為不存在或係選自於(C₃-C₈)伸雜環烷基其為伸吡啶基、伸芳基其為伸苯基、及伸雜芳基其為吡啶-二基或吡啶-二基；B係選擇性地經以選自於-OH、鹵原子其為氟、氯、溴、-CN、(C₁-C₆)烷基其為甲基、(C₁-C₆)烷氧基其為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、(C₁-C₆)鹵烷基其為三氟甲基、及(C₁-C₆)鹵烷氧基其為三氟甲氧基中之一或多個基團取代；

C為不存在或係選自於-O-、-C(O)-、或為下列基團中之一者C1、C2、C4、C7、C8、C9、C10、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20、C21、C22、C23；

其中 R_7 於各次出現時獨立地為H或係選自於 (C_1-C_8) 烷基其為甲基、乙基、及芳基 (C_1-C_6) 烷基其為苄基；

D為不存在或係選自於伸芳基其為對-伸苯基或間-伸苯基、 (C_3-C_8) 伸環烷基其為環己烷二基、 (C_3-C_8) 伸雜環烷基其為哌啶二基、吡咯啶二基、或吡咄二基；

n 於各次出現時獨立地為0或1至3之整數；

m 於各次出現時獨立地為1至3之整數；

E為不存在或係選自於-O-、- NR_7 -其為-NH-、- $NR_7-C(O)$ -其為-NH-C(O)-、-C(O)- NR_7 -其為-C(O)-NH-、-C(O)-(CH₂)_n-O-其為-C(O)-CH₂-O-、及- $NR_7-C(O)-(CH_2)_n-O$ -其為-NH-C(O)-CH₂-O-；

G為伸芳基，其為間-伸苯基或對-伸苯基；

R_1 係選自於選擇性地經以獨立地選自於氟、甲基、乙基、及甲氧基中之一或多個基團取代的硫苯基、環己基、環戊基、及苯基；

s 為0、1、或2；

R_2 為含氮基團，其可選自於：

-群組(a)，其為- NR_3R_4 ，其中 R_3 及 R_4 為甲基；及

-式J1、J2、J3、J4或J5之群組(b)，其中

R_5 為甲基或苄基；

及其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0066】 本發明也係有關於通式I化合物之製備方法。

【0067】 本發明也提供式I化合物單獨使用或組合或混合一或多種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑的醫藥組成物。

【0068】 本發明也提供式I化合物用於製備藥物之用途。

【0069】 於一進一步態樣中，本發明提供式I化合物用於預防

及/或任何治療支氣管阻塞或發炎病，較佳地氣喘或慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)之用途。

【0070】 於一進一步態樣中，本發明提供式I化合物用於製備預防及/或治療任何支氣管阻塞或發炎病，較佳地氣喘或慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)的藥物之用途。

【0071】 本發明進一步提供一種任何支氣管阻塞或發炎病，較佳地氣喘或慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)之預防及/或治療方法，該方法包含對有需要之個體投予治療上有效量之通式I化合物。

【0072】 本發明也提供適合用於藉吸入投予的醫藥組成物。

【0073】 吸入性製劑包括吸入性粉末劑、含推進劑之定量噴霧劑或不含推進劑之吸入性配方。

【0074】 本發明也係有關於一種裝置其可為包含式I化合物的單劑或多劑乾粉吸入器、定量劑量吸入器及軟霧霧化器。

【0075】 本發明也係有關於一種套組，包含式I化合物單獨使用或組合或混合一或多種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑的醫藥組成物，及一裝置其可為包含該組合物或混合物的單劑或多劑乾粉吸入器、定量劑量吸入器及軟霧霧化器。

【0076】 依據特定具體例，本發明提供如下報告之該等化合物：

號碼	結構式名稱
1	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶

	-4-基)甲基酯
2	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(對-甲苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
3	2-(4-氟苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
4	2-(3-氟苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
5	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(間-甲苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
6	2-(2-氯苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
7	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(鄰-甲苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
8	2-(2-乙基苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
9	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹

	啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(噻吩-2-基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
10	2-環己基-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
11	2-(3-乙基苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
12	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酸(R)-哌啶-3-基酯
12A	2-環戊基-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(R)-哌啶-3-基酯
13	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
14	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
15	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-哌啶-3-基酯

16	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(R)-吡啶-3-基酯
17	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-2-(二甲基胺基)乙基酯
18	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-2-(二甲基胺基)乙基酯
19	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯
20	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯
21	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-1-甲基哌啶-4-基酯
22	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-1-甲基哌啶-4-基酯
23	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-甲基

	哌啶-4-基)甲基酯
24	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-甲基哌啶-4-基)甲基酯
25	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(R)-1-甲基哌啶-3-基酯
26	2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-1-甲基吡啶-3-基酯
27	2-羥基-2-(3-((6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)己基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
28	2-羥基-2-(3-((7-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)庚基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
29	2-羥基-2-(3-((6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)己基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
30	2-羥基-2-(3-((8-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)辛基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
31	2-羥基-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-

	二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32	2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32A	2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32B	2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32C	2-羥基-2-(3-(3-(6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)菸鹼醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32D	2-(3-(3-(3-乙氧基-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32E	2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲氧基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32F	2-(3-(3-(2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯

32G	2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-異丙氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32H	2-(3-(3-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32I	2-(3-(3-(2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32J	2-(3-(3-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32K	2-羥基-2-(3-(3-(5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)吡啶甲醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32L	2-(3-(3-(2,3-二氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
32M	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
33	2-羥基-2-(3-((4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)苄基)氧基)苯

	基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
33A	(S)-2-羥基-2-(3-((4-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(4-羥基-6-側氧基-5,6-二氫萘-1-基)乙基)胺基)乙基)哌啶-1-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
34	2-羥基-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
35	2-羥基-2-(3-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
36	2-羥基-2-(3-(2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
36A	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
37	2-羥基-2-(3-(3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
38	2-羥基-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
39	2-羥基-2-(3-(2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二

	氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)苯基)-2-苯基 乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
40	2-羥基-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二 氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)苯基)-2-苯基 乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
41	2-羥基-2-(3-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二 氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)吡啶-3-基)甲氧基)苯 基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
42	2-羥基-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2- 二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)吡啶-3-基)甲氧基) 苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
42A	2-羥基-2-(3-(2-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二 氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)胺基)-2-側氧基 乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
42B	(S)-2-(3-(2-((2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2- 二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)胺基)-2-側氧 基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基 酯
42C	(S)-2-羥基-2-(3-((4-((4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基 -1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)甲基)苄基)氧 基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
42D	(S)-2-羥基-2-(3-((4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基 -1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)甲基)苄基)氧

	基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
42E	(S)-2-羟基-2-(3-((4-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
42F	(S)-2-羟基-2-(3-((4-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
43	2-羟基-2-(3-((4-((3-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲酯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
44	2-羟基-2-(3-((4-((3-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲酯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
45	2-(3-((3-(苄基(3-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲酯基)苄基)氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
46	2-羟基-2-(3-(4-((5-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄基)胺基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯
47	2-羟基-2-(3-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲酯基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
48	2-羟基-2-(3-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹

	啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(R)- 吡啶-3-基酯
49	2-羥基-2-(3-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹 啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸 (R)-1-甲基吡咯啶-3-基酯
50	2-羥基-2-(3-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二 氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)胺基甲醯基)苯 基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
51	2-羥基-2-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹 啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶 -4-基)甲基酯
52	2-羥基-2-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹 啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3- 基酯
53	2-羥基-2-(4-((4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二 氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)甲基)苄基)氧基)苯 基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
54	2-羥基-2-(3-(((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫 喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)羰基)胺基)苯基)-2-苯基乙 酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
55	2-羥基-2-(3-(5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹 啉-5-基)乙基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3- 基酯

56	2-羥基-2-(3-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)脲基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
57	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
58	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌咁-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
59	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
60	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
61	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
62	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環己

	基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
63	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
64	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
65	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
66	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
67	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
68	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)吡咯啶-3-基)

	胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
69	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
70	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
71	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
72	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
73	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
74	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((3aR,6aR)-5-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基

	-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
75	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((R)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
76	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((R)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
77	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((3aS,6aS)-5-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
78	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯基)吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
79	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯

80	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
81	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
82	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯胺基)吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
83	(S)-2-(3-(2-(乙基(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
84	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
85	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)丙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲

	基酯
86	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苺醯基)哌咁-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苺基哌咁-4-基)甲基酯
87	(S)-2-(3-(2-(苺基(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苺醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苺基哌咁-4-基)甲基酯
88	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苺醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苺基哌咁-4-基)甲基酯
89	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-((4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苺醯胺基)甲基)哌咁-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苺基哌咁-4-基)甲基酯
90	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苺醯胺基)環己基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苺基哌咁-4-基)甲基酯
91	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苺醯基)哌咁-4-基)胺

	基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
92	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
93	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,6-二吡螺[3.3]庚烷-2-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
94	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(7-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,7-二吡螺[3.5]壬烷-2-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
95	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
96	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,7-二吡螺[3.5]壬烷-7-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
97	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)哌啶-4-基)甲

	基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
98	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,6-二吡螺[3.5]壬烷-2-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
99	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-2-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
100	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-1-噁-4,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-4-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
101	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
102	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
103	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)胺

	基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
104	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苳醯胺基)吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
105	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苳醯胺基)哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
106	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苳醯胺基)哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
107	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苳醯胺基)吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
108	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苳醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
109	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側

	氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)吡咯啉-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
110	(S)-2-羟基-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)吡咯啉-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
111	(S)-2-羟基-2-(3-(2-((3aR,6aR)-1-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
112	(S)-2-羟基-2-(3-(2-((3aS,6aS)-1-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
113	(S)-2-羟基-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
114	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)环丁基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
115	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧

	基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-3,9-二吡螺 [5.5]十一碳烷-3-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基 哌啶-4-基)甲基酯
116	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧 基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,6-二吡螺 [3.3]庚烷-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶 -4-基)甲基酯
117	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(7-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧 基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,7-二吡螺 [3.5]壬烷-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶 -4-基)甲基酯
118	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(4-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧 基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)哌啶-1-羰基) 苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
119	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(2-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧 基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,7-二吡螺 [3.5]壬烷-7-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶 -4-基)甲基酯
120	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧 基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,6-二吡螺 [3.5]壬烷-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶 -4-基)甲基酯
121	(S)-2-羟基-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧



	基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-1-噁-4,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-4-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
122	(S)-2-羥基-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基))-2,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
123	(S)-2-羥基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
124	(S)-2-羥基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
125	(S)-2-羥基-2-(3-((4-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
126	(S)-2-羥基-2-(3-((4-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)乙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
127	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-羥基-4-(((R)-2-羥基-2-(8-

	羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
128	2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基
129	2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
130	2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
131	2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
132	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯

133	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氯-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
134	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2,3-二氟-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
135	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-氯-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
136	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-溴-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
137	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氯-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
138	(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-

	苄基哌啶-4-基)甲基酯
139	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氟-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
140	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-乙氧基-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
141	(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲氧基)苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
142	(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氟-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
143	(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-异丙氧基苄酯胺基)环丁基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
144	(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(5-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)吡啶甲酯胺基)



	環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
145	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)菸鹼鹽胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
146	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯基)乙鹽胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
147	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
148	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
149	(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)環己基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯
150	(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-

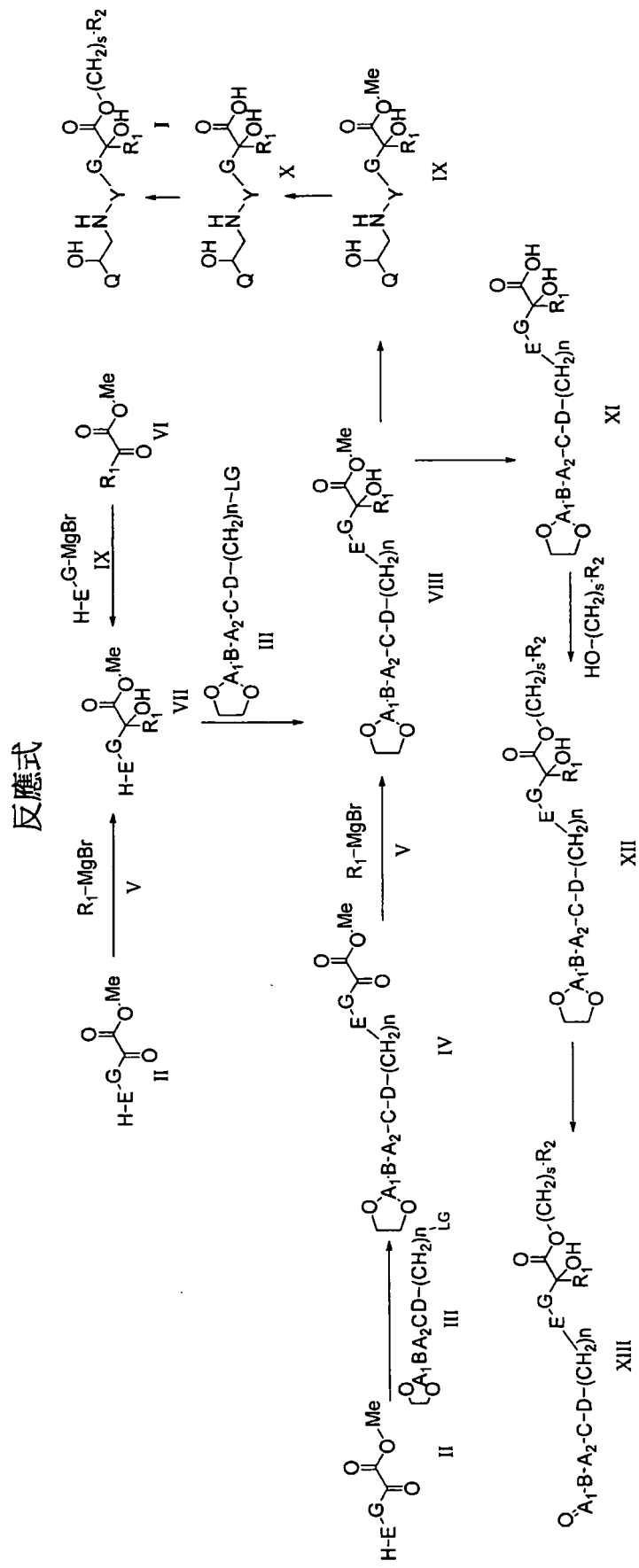
	二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
151	(S)-2-羥基-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
152	(S)-2-羥基-2-(3-((1-((4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)甘胺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
153	(S)-2-羥基-2-(3-((1-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯基)甘胺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
154	(S)-2-羥基-2-(3-((1-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)甘胺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
155	(S)-2-羥基-2-(3-((1-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯基)甘胺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
156	(S)-2-羥基-2-(3-((1-(5-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)噻吩-2-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲

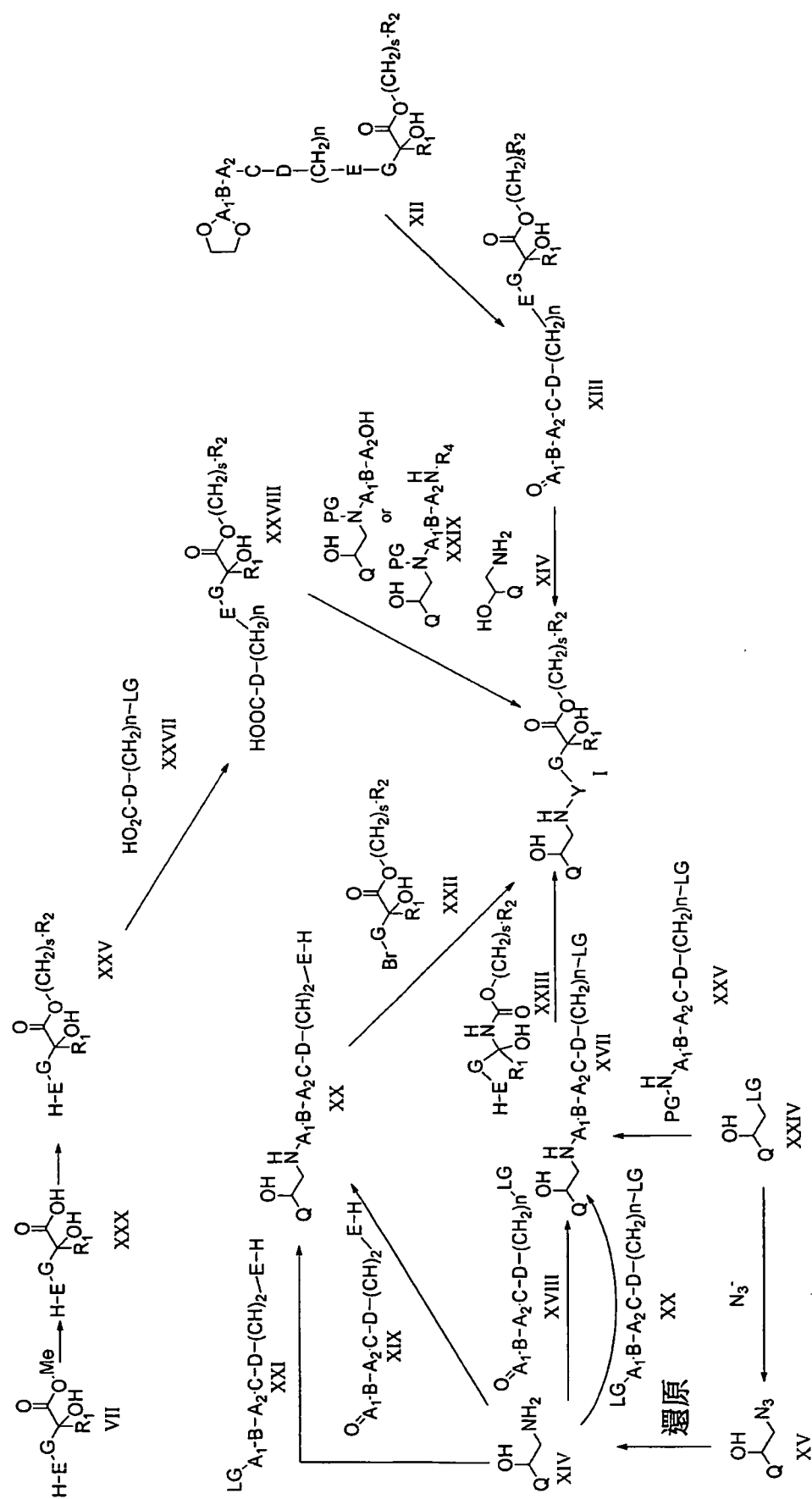
	基酯
157	(S)-2-羥基-2-(3-((1-((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)環己烷-1-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
158	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯
159	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸((R)-1-苄基吡咯啶-3-基)甲基酯
160	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸((S)-1-苄基吡咯啶-3-基)甲基酯
161	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-環丁基哌啶-4-基)甲基酯
162	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-甲基哌啶-4-基)甲基酯
163	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-1-苄基吡咯啶-3-基酯

164	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-1-苄基吡咯啉-3-基酯
165	(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基吡啶-3-基酯
166	(S)-2-羥基-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯基)脲基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯
167	(S)-2-羥基-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)脲基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯
168	(S)-2-羥基-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯

【0077】 本發明化合物可使用下述通用方法及程序或使用熟諳技藝人士方便易得的其它資訊而從方便易得的起始物料製備。雖然於本文中顯示或描述本發明之特定具體例，但熟諳技藝人士顯然易知本發明之全部具體例或態樣可使用本文描述之方法或藉使用其它已知方法、反應劑及起始物料製備。當指定典型的或較佳的製程條件(亦即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，除非另行陳述否則也可使用其它的製程條件。雖然最佳化反應條件可取決於所使用的特定反應物或溶劑而改變，但此等條件方便由熟諳技藝人士藉由例行性最佳化程序判定。

【0078】 通式I化合物可根據如下合成反應式製備。





式I化合物之通用製備程序

【0079】 式I化合物為其中Y為式Y1或Y2的二價基團之化合物。雖然基團Y1與Y2為不同，但考慮用於其中Y為式Y1或Y2的式I化合物之合成的辦法類似，主要取決於鏈接基Y中存在的官能基。如下針對Y2描述之合成可對Y1做些微修改而予延伸。

【0080】 化合物XII表示其中A1為經以側氧基取代的伸烷基，結果導致以環狀縮醛保護的醛或酮。環狀縮醛保護基(PG)可被去除而獲得式XIII化合物。

【0081】 除了前文已述之該等方法之外，式I化合物之合成可能需要保護潛在反應性官能基。可相容性保護基(PG)及其特定保護及脫保護方法之實例係描述於T.W. Green 及 P. Wutz之「Protecting groups in organic Synthesis」(Wiley-Interscience publication, 1999)。化合物I例如可經由通式化合物與式XIV化合物反應製備。此種還原胺化反應可遵照參考文獻中描述的數種不同方案進行。舉例言之，能使用還原劑諸如 NaBH_4 、 NaCNBH_3 、或 $\text{NaB}(\text{AcO})_3\text{H}$ 於溶劑諸如甲醇、乙醇、四氫呋喃(THF)或二氯甲烷(DCM)中進行。在添加還原劑之前預先生成亞胺可能有用。反應於室溫(RT)平順地進行歷經1至12小時時間。

【0082】 中間產物XII可容易地經由化合物XI與式 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_s-\text{R}_2$ 化合物於製備酯類之已知縮合條件下反應製備。反應於縮合劑諸如EDC、DCC、HATU存在下，於室溫或更高溫於非質子性極性溶劑諸如DCM、THF或DMF中順利進行。另外，酸XI能被轉換成對應氯化物(例如，與 COCl_2 於DMC)或咪唑化物(與CDI於DCM或DMF)，及然後使用 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_s-\text{R}_2$ 處理。

【0083】 中間產物XI可容易地經由使用鹼性氫氧化物於極性溶劑，諸如甲醇、乙醇、及THF以合宜比例混合水而皂化酯VIII獲得。反應於室溫進行，但更高溫可加速反應，能夠於30分鐘至隔夜之時間範圍內完成。

【0084】 式VIII化合物之合成可以多種不同方式達成，全部皆係取決於G中存在的官能基。舉例言之，式VIII化合物可經由化合物VII與化合物III反應獲得。以n為大於0及E為-O-為例，該反應乃眾所周知的酚類之烷化反應。兩種化合物於極性溶劑諸如，但非限制性之ACN或DMF中於室溫或更高溫反應一或多個小時，離去基LG容易被置換。

【0085】 相同反應條件能用於使用式III化合物將化合物II轉換成化合物IV。

【0086】 式VII化合物可藉使用格任亞(Grignard)試劑(或其它金屬衍生物)添加至含酮化合物諸如VI或II獲得。兩種可能反應中選取一種取決於適當格任亞試劑或用於其生成的前驅物的可用性。VI轉換成VII可於低於0°C之溫度於溶劑諸如乙醚或THF中進行。反應通常平順且靜置於室溫在1小時至隔夜範圍的時間完成。相同反應條件可用於IV與V反應而獲得VIII。

【0087】 於本發明之另一個具體例中，中間產物VIII可用於使用不同辦法製備I。

【0088】 首先，VIII經脫保護而獲得醛，其容易於前文描述的用於將XIII轉換成I的還原胺化條件下與式XIV化合物反應。然後，所得式IX之酯於如針對XI之製備描述的酸性或鹼性水性條件下水解而獲得X，X可於酯生成條件下與式HO-(CH₂)_s-R₂化合物反應。

【0089】 例如於式X化合物中，OH及NH部分的存在可能影響酯I的生成，原因在於此等官能基可能與HO-(CH₂)_s-R₂內的OH競爭。因此理由故，為了將X轉換成I，值得考慮使用其中之OH及NH係經以合宜保護基保護的中間產物來進行此種描述的反應。為了達成此項目的，針對OH的矽烷基醚類及針對NH的胺基甲酸酯類為眾所周知的保護基，保護基的選擇不應受此所限，原因在於其經常取決於分子的複雜度，及Y中其它官能基的存在可能與保護基的導入或去除要求的反應條件不相容故。

【0090】 相似的考量也適用於含有酚系OH的部分Q。此外，於此等情況下，該部分的反應性可能提示須作保護以免任何競爭反應及副產物的生成。苄基為合宜保護基。用於I之製備的特定反應順序可能依情況而異，熟諳技藝人士將容易瞭解考慮鏈接基Y的結構式，適當反應順序須經評估。

【0091】 於本發明之另一個具體例中，於鏈接基Y中載有酯部分的化合物I可經由用於製備酯類的縮合反應條件下，使用化合物XXIX，其中A₂以OH官能化，處理化合物XXVIII而製備。式I化合物其中C等於C₁，可於始於羧酸及胺類的用於製備醯胺之已知反應條件下，讓化合物XXVIII與化合物XXIX其中A₂係經以-NR₇取代反應而製備。使用相似的辦法，可能合成其中C具有引述的其它定義中之一者的式I化合物，該合成係使用具有正確的官能基其能夠一起反應而形成C之定義中之一者的中間產物。

【0092】 化合物XXVIII可經由化合物XXV與合宜中間產物反應獲得，該中間產物之化學式係取決於鏈接基Y之結構式。一個實例為其中E為-O-的式I化合物之製備，該化合物係經由使用化合物

XXVII其中LG為離去基諸如氯、溴、或磺酸根處理化合物XXV而容易獲得。烷化反應能於可催化反應的鹼存在下，於室溫或更高溫於極性溶劑諸如DCM、ACN、或DMF內進行。

【0093】 化合物XXV能透過已經針對XI轉換成XII描述的酯之生成反應而自XXX獲得。利用針對酯類水解的標準反應，化合物XXX容易得自化合物VII。

【0094】 化合物VII、XXX、及XXV全部皆為用於製備式I化合物之單一立體異構物的合宜中間產物。舉例言之，此種三種中間產物之異構物的混合物可利用對掌性層析術分離法而予分離。例如，當R2為對映異構純質J1、J2或J5時，化合物XXV乃非對映異構物之混合物，其可利用正相層析術分離法而予分離。

【0095】 於施加用於將VII轉換成終產物化合物I的合成路徑以內，存在於VII的立體異構中心之絕對組態可未經修改而予保留。

【0096】 於另一個具體例中，化合物I可遵照不同的合成辦法製備，其中化合物XX與化合物XXII於過渡金屬催化的交叉偶合反應條件下反應，接著為雙鍵-(CH)₂-的還原，結果導致獲得式I化合物其中n=2。另外，化合物I可經由化合物XVII與化合物XXIII於前文針對化合物II與化合物III之反應描述的條件下反應而予製備。

【0097】 分別始於化合物XIX及XVIII，中間產物XX及XVII可經由前文針對化合物XIII與化合物XIV之反應描述的還原胺化條件下化合物XIV之反應而予製備。另外，化合物XX及XVII可於前文針對化合物VII與化合物III之反應用於製備化合物VIII描述的烷化條件下，分別使用化合物XXI及XX烷化化合物XIV而予製備。

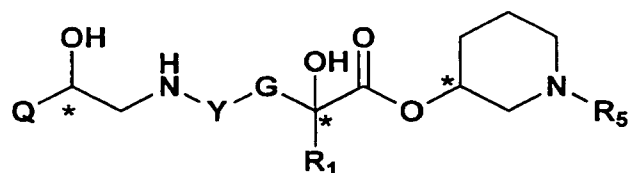
【0098】 化合物XIV可經由疊氮化物XV的簡單還原獲得。反應

可於鈀催化劑存在下利用催化氫化完成。反應係使用例如1,4-環己二烯或1-甲基-1,4-環己二烯作為氫氣來源，於氫氣環境下或於氫轉移條件下，於極性溶劑諸如甲醇或乙醇內進行。反應係於室溫進行。當反應係於氫轉移條件下進行時可能需要更高溫。另外，轉換可於施陶丁格(Staudinger)反應條件下完成。

【0099】疊氮化物XV藉烷基溴與強鹼疊氮化物之眾所周知的親核取代而容易地自XXIV製備。反應係於50℃至80℃之溫度及於極性溶劑諸如DMF或NMP內進行，且可由強鹼碘化物之存在而予加速。

【0100】於另一個具體例中，化合物 XVII 可經由中間產物XXIV 與胺 XXV 反應製備。此種反應為胺之常見烷化反應，其中離去基 LG (通常為氯、溴或硫酸根)係由親核基團置換，諸如胺 XXV 就此使用或於胺基部分經保護而予使用。通常出現於高於室溫之溫度於極性溶劑內之反應的數種進行方法係描述於參考文獻中。

【0101】式I化合物其中s為0及R₂為J1、J2或J5含有三個立體異構中心，如下以符號*指示(其中例如J=J2)。因此，式I結構式可由不同立體異構物而予特徵化。



【0102】各種非對映異構物理論上可經由所需中間產物之外消旋混合物獲得的混合物藉層析術分離獲得。顯然此種辦法並不方便，只能用於含有少數非對映異構物之混合物的分離。

【0103】於更方便的辦法中，各種單一立體異構物之合成可於

s

前述反應中只使用對映異構純質中間產物完成。

【0104】化合物I其中R₂為J₁、J₂或J₅之製備需要的對映異構純質醇為商業上可得。

【0105】單一對映異構純質化合物XXIV其中離去基LG為溴之製備係描述於WO 2005/092861(由WO 2007/107228所引用)。

【0106】本發明也提供化合物I混合一或多種醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物，該等載劑例如於Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.中描述者。

【0107】本發明化合物之投予可依據病人的需求完成，例如經口、經鼻、經腸道外(皮下、靜脈、肌肉、胸內或藉輸注)、藉吸入、經直腸、經陰道、局部(topically)、局部(locally)、經皮、及經眼投予。

【0108】多種固體口服劑型可用以投予本發明化合物，包括諸如錠劑、明膠膠囊劑(gelcap)、膠囊劑、膠囊狀錠(caplet)、粒劑、菱形錠及散劑等固體劑型。本發明化合物可單獨投予或組合各種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑(諸如蔗糖、甘露糖醇、乳糖、澱粉)及已知賦形劑投予，賦形劑包括懸浮劑、增溶劑、緩衝劑、黏結劑、崩散劑、保藏劑、著色劑、矯味劑、潤滑劑等。定時釋放膠囊劑、錠劑及膠漿劑也可優異地用以投予本發明化合物。

【0109】各種液體口服劑型也可用以投予本發明化合物，包括水性及非水性溶液劑、乳液劑、懸浮液劑、糖漿劑及酏劑。此等劑型也可含有適當已知惰性稀釋劑諸如水及適當已知賦形劑，諸如保藏劑、濕潤劑、甜味劑、矯味劑及乳化及/或懸浮本發明化合物之作用劑。本發明化合物例如可呈等張性無菌溶液經靜脈注射。其它製

劑亦屬可能。

【0110】經直腸投予本發明化合物之栓劑可經由混合該化合物與適當賦形劑製備，諸如可可脂、水楊酸酯類及聚乙二醇類。

【0111】也已知陰道投藥配方可呈乳膏劑、膠漿劑、糊劑、泡沫劑、或噴霧配方劑型，除了活性成分外，含有諸如適當載劑。

【0112】供局部投藥，醫藥組成物可呈適合投予皮膚、眼、耳或鼻的乳膏劑、軟膏劑、擦劑、洗劑、乳液劑、懸浮液劑、膠漿劑、溶液劑、糊劑、散劑、噴霧劑、及滴劑劑型。局部投藥也涉及透過諸如經皮貼片等手段的經皮投藥。

【0113】為了用於呼吸道疾病之治療，依據本發明化合物較佳係藉吸入投予。

【0114】吸入製劑包括吸入性粉末、含推進劑之定量噴霧劑或不含推進劑之吸入性配方。

【0115】用於呈乾粉投藥，可利用先前技藝已知之單劑或多劑吸入器。該種情況下，粉末可填充於明膠、塑膠或其它膠囊、卡匣或泡鼓包裝內或填充於貯器內。

【0116】稀釋劑或載劑通常為無毒且對本發明化合物為化學惰性例如乳糖或其它適合改良可呼吸分量的添加劑可添加至本發明之粉狀化合物。

【0117】含推進劑氣體諸如氫氟烷類之吸入噴霧劑可含有呈溶液形式或分散形式之本發明化合物。推進劑驅動之配方也可含有其它成分諸如助溶劑、安定劑及選擇性之其它賦形劑。

【0118】包含本發明化合物之不含推進劑之吸入性配方可呈於水性、醇性、或水醇性介質內之溶液或懸浮液劑型，可藉先前技

術已知之噴射或超音波霧化器遞送或藉軟霧噴霧器諸如Respimat®遞送。

【0119】本發明化合物可作為唯一活性劑或可組合包括目前用於治療呼吸道病症者，例如皮質類固醇、P38 MAP激酶抑制劑、IKK2、HNE抑制劑、PDE4抑制劑、白三烯調節劑、NSAID及黏液調節劑。

【0120】本發明化合物之劑量取決於多項因素包括欲治療特定疾病、症狀嚴重程度、投藥途徑、給藥間隔、所用的特定化合物、該化合物之功效、毒理學、及藥力學資料。

【0121】優異地，式I化合物例如可以0.001至1000毫克/日，較佳0.1至500毫克/日之劑量投予。

【0122】當式I化合物係藉吸入途徑投予時，較佳係以0.001至500毫克/日，較佳0.1至200毫克/日之劑量投予。

【0123】式I化合物可投予用於下列疾病之預防及/或治療：支氣管阻塞或發炎疾病諸如氣喘、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、支氣管過度反應性、咳嗽、肺氣腫或鼻炎；泌尿病症諸如尿失禁、頻尿、膀胱痙攣、慢性膀胱炎及膀胱過動症(OAB)；胃腸道病症諸如腸躁症、痙攣性結腸炎、憩室炎、胃潰瘍、胃腸蠕動或胃酸分泌；口乾；散瞳、心搏過速；眼科手術；心血管病症諸如迷走神經誘發竇性心搏過緩。

【0124】現在將藉下列實施例進一步說明本發明。

【0125】用於通式(I)最終化合物合成之中間化合物可透過後文說明之製備獲得。

中間產物及實施例之製備

【0126】化合物的化學名稱針對全部終產物化合物名稱係使用Structure To Name Enterprise 10.0 CambridgeSoft產生，或針對中間產物名稱係使用ChemDraw Professional 15產生。

縮寫

【0127】Et₂O=乙醚；Et₃N=三乙基胺；DCE=1,2-二氯乙烷；TEA=三乙基胺；DCC=N,N'-二環己基甲二醯亞胺；HOBt=羥基苯并三唑；HATU=(二甲基胺基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亞鉍六氟磷酸鹽；EDC=1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺鹽酸鹽；DMAP=4-二甲基胺基吡啶；DMF=二甲基甲醯胺；EtOAc=乙酸乙酯；RT=室溫；THF=四氫呋喃；DCM=二氯甲烷；MeOH=甲醇；EtOH=乙醇；LHMDS=貳(三甲基矽烷基)醯胺鋰；m-CPBA=間-氯過氧基苯甲酸；TFA=三氟乙酸；LC-MS=液相層析術/質譜術；HPLC=高壓液相層析術；MPLC=中壓液相層析術；SFC=超臨界流體層析術

通用實驗細節

NMR特徵化：

【0128】¹H-NMR光譜係在Varian MR-400光譜儀上進行，於400 MHz(質子頻率)，裝配有：自屏蔽z梯度線圈5毫米1H/nX寬頻探頭用於反相檢測，氬數位門鎖頻道單元，正交數位檢測單元具有發射器偏移頻率移位。

【0129】另外，使用Bruker儀器(Bruker Avance 400 MHz或Bruker Avance III 400 MHz)，於400 MHz操作，除非另行陳述否則於約室溫使用所述溶劑。

【0130】總而言之，NMR資料係符合所提示的結構式。化學移 S

位係以 δ 值以相對於三甲基矽烷(TMS)作為內部標準的ppm報告。
偶合常數(J值)係以赫茲(Hz)給定，多峰狀況係使用下列縮寫報告(s=單峰、d=雙峰、t=三峰、q=四峰、m=多峰、br=寬、nd=未測定)。

LC/UV/MS分析方法

【0131】 LC/MS滯留時間估計受±0.5分鐘的實驗誤差之影響。

方法1-2-3-4：

LC-UV-MS儀器(Waters Acquity UPLC系統)裝配有UV (PDA檢測器)及質譜儀(Acquity QDa檢測器)。UV獲取範圍210-400奈米。
MS獲取範圍110-1200 amu。

LC-UV

洗提劑A：水/ACN 95/5 (0.05%甲酸)，洗提劑B：ACN/水95/5 (0.05%甲酸)

流速：1毫升/分鐘

管柱溫度：40℃

梯度1：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	99	1
1.50	0.1	99.9
1.90	0.1	99.9
2.00	99	1



梯度2：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	99	1
3.50	0.1	99.9
3.90	0.1	99.9
4.00	99	1

方法：

方法	梯度	管柱
1	梯度1	Acquity UPLC BEH C18 1.7微米50×2.1毫米
2	梯度1	Acquity UPLC CSH C18 1.7微米50×2.1毫米
3	梯度2	Kinetex UPLC C8 1.7微米50×2.1毫米
4	梯度2	Acquity UPLC CSH C18 1.7微米50×2.1毫米

MS儀器：Waters ZQ(或相當產品)

極性ES

毛細管(kV) 3.20

錐(V) 25.00

萃取器(V) 3.00

RF透鏡(V) 0.1

極性ES-

毛細管(kV) 3.40

錐(V) 24.00

萃取器(V) 2.00

RF透鏡(V) 0.2

來源溫度(℃) 130

去溶劑合溫度(°C) 400

錐氣體流速(升/小時) 80

去溶劑合氣體流速(升/小時) 800

質量範圍：60至1200

掃描時間(秒)：0.4

方法5

LC-UV-MS儀器(Waters Acquity UPLC系統)裝配有UV (PDA檢測器)及質譜儀(Waters TQS檢測器)。UV獲取範圍210-400奈米。MS獲取範圍100-1000 amu ESI+及ESI-

溶劑：

A% HCOONH₄緩衝液0.025 M pH 3

B% ACN+0.1% HCOOH

流速(毫升/分鐘) 0.5毫升/分鐘

停止時間(分鐘) 10分鐘

管柱溫度55°C

UV獲取範圍(奈米)：254

注入體積(微升)：2

管柱：Kinetex 1.7微米C8 100A 100×2.1毫米

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	99	1
0.5	99	1
3	70	30
6.5	50	50
7.5	20	80
8	20	80
8.1	99	1
10	99	1

方法6

10cm_Formic_ACE 3 C18 AR_HPLC_CH₃CN

HPLC配置

溶劑：-乙腈(遠UV級)含0.1% (V/V)甲酸

水(透過PureLab Ultra單元高純度)含0.1%甲酸

管柱：-Hichrom ACE 3 C18-AR混合模式管柱100×4.6毫米

流速：-1毫升/分鐘

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	98	2
3	98	2
12	0	100
15.4	0	100
15.5	98	2
17	98	2

注入0.2-10微升

最大壓力設定400巴

儀器：Agilent 1100，二元泵浦，Agilent取樣器及Agilent DAD

檢測器

二極體陣列檢測：(300奈米，頻寬200奈米；參考450奈米，頻寬100奈米)

方法7

15cm_Formic_Ascentic_HPLC_CH₃CN

HPLC配置

溶劑：-乙腈(遠UV級)含0.1% (V/V)甲酸

水(透過PureLab Ultra單元高純度)含0.1%甲酸

管柱：-Supelco，Ascentis® Express C18或Hichrom Halo C18，
2.7微米C18，150×4.6毫米

流速：-1毫升/分鐘

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	96	4
3	96	4
9	0	100
13.6	0	100
13.7	96	4
15	96	4

注入0.2-10微升

最大壓力設定400巴



儀器：Agilent 1100，二元泵浦，Agilent取樣器及Agilent DAD
檢測器

二極體陣列檢測：(300奈米，頻寬200奈米；參考450奈米，頻寬100奈米)

方法8

10cm_ESCI_Formic_MeCN

HPLC配置

溶劑：-乙腈(遠UV級)含0.1% (V/V)甲酸

水(透過PureLab選項單元高純度)含0.1%甲酸

管柱：-Phenomenex Luna5微米C18 (2)，100×4.6毫米(進階防衛卡匣)

流速：-2毫升/分鐘

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	95	5
3.5	5	95
5.5	5	95
5.6	95	5
6.5	95	5

注入2-7微升(濃度約0.2-1毫克/毫升)

透過HP或Waters DAD的UV檢測

起始範圍(奈米)210 結束範圍(奈米)400 範圍區間(奈米)4.0

其它波長軌跡係擷取自DAD資料

使用Polymer Labs ELS-1000的選擇性ELS檢測

MS 檢測：Micromass ZQ，單一正交 LC-MS 或 Quattro Micro
LC-MS-MS

流量分裂器獲得約300微升/分鐘至質譜

MS資料之掃描範圍(m/z)

起始(m/z) 100

結束(m/z) 需要時650或1500

有+ve/-ve切換

離子化為例行性ESCI選項其自單一回合獲得ESI及APCI兩者數據

典型ESI電壓及溫度為：

來源120-150C 3.5 KV毛細管 25V錐

典型APCI電壓及溫度為：

來源140-160C 17微安培日冕 25V錐

方法9. HPLC-AB

-HPLC配備有UV-Vis或DAD檢測器

-管柱：Waters Symmetry C18，3.9×150毫米，5.0微米

洗提劑：

-(A)0.1%甲酸-水溶液

-(B)0.1%甲酸-ACN溶液

-注入體積：3微升

-流速：1.0毫升/分鐘

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	95	5
3	95	5
9	83	17
15	83	17
25	20	80
27	20	80
28	95	5
30	95	5

管柱隔間：

-管柱溫度：25℃

-分析時間：30分鐘

檢測器：-波長：220奈米

方法10.對掌性-HPLC

設備：

-HPLC配備有UV-Vis或DAD檢測器

-管柱：Chiralpak IC，4.6毫米×250毫米×5微米

洗提劑：

-(A) IPA+0.1% TFA

-(B)己烷+0.1% TFA

自動取樣器：

注入體積：3微升

泵浦：

-流速：1.0毫升/分鐘

-90% B

管柱隔間：

-管柱爐溫：25℃

-分析時間：30分鐘

檢測器：

-波長：220奈米

方法11

10cm_Formic_AQ

UPLC配置

溶劑：- B 乙腈(遠UV級)含0.1% (V/V)甲酸

A 水(透過PureLab選項單元高純度)含0.1%甲酸

管柱：-Acquity UPLC HSS C18 1.8微米，100×2.1毫米(進階防衛卡匣)

流速：-0.5毫升/分鐘

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	95	5
1.2	95	5
3.5	0	100
4.9	0	100
5	95	5
6	95	5

注入0.5-2微升



透過 Waters DAD 的 UV 檢測

起始範圍(奈米) 210 結束範圍(奈米) 400 解析度(奈米) 1.2

MS 檢測：Waters SQD2，單一正交 UPLC-MS

MS 資料之掃描範圍(m/z)

起始(m/z) 100

結束(m/z) 需要時 700 或 1500

帶有 +ve/-ve 切換

離子化為 ESI

ESI 電壓及溫度為：

來源 150C 3.5KV 毛細管 25V 錐

方法 12

10cm_Bicarb_AQ

UPLC 配置

溶劑：-乙腈(遠 UV 級)

水(透過 PureLab 選項單元高純度)含 10 mM 碳酸氫銨

(NH₄HCO₃)

管柱：-Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 微米 100×2.1 毫米
(進階防衛卡匣)

流速：-0.5 毫升/分鐘

梯度：-A：水/基本 B：MeCN/基本

時間	A%	B%
0.00	95	5
1.20	95	5
3.5	0	100
4.90	0	100
5.00	95	5
6.00	95	5

典型注入0.5-2微升(濃度約0.2-1毫克/毫升)

透過 Waters DAD的UV檢測

起始範圍(奈米) 210 結束範圍(奈米) 400 解析度(奈米) 1.2

其它波長軌跡係擷取自DAD資料

MS檢測： Waters SQD2，單一正交UPLC-MS

流速分裂器獲得約300微升/分鐘至質譜

MS資料之掃描範圍(m/z)

起始(m/z) 100

結束(m/z) 需要時700或1500

帶有+ve/-ve切換

製備性反相HPLC條件

製備性HPLC

Waters Micromass ZQ/樣本管理器2767

光二極體陣列檢測器2996

管柱： Xterra Prep MS C18管柱 (5微米，19×150毫米， Waters)

流速： 20毫升/分鐘帶有MS檢測

UV波長：254奈米

動相：溶劑A(水：乙腈：甲酸95:5:0.05)；溶劑B(水：乙腈：甲酸5:95:0.05)

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	100.0	0.00
1.00	100	0.00
10.00	0.00	100.0
11.00	0.00	100.0
12.00	100.0	0.00

【0132】 當未描述起始物料之製備時，表示商業上可購得，參考文獻中已知，或由熟諳技藝人士使用標準程序方便易得。

【0133】 急速層析術係使用預包裝二氧化矽凝膠或反相卡匣(Biotage供應)使用Isolera MPLC系統(Biotage製造)進行。

【0134】 下列實施例中描述的許多化合物已經自立體化學純質起始物料，例如95% ee製備。

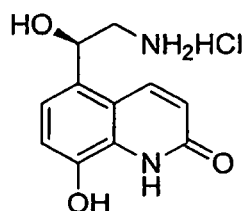
【0135】 實施例中化合物的立體化學(當適用時)已經根據在任何隨後反應條件期間起始物料之經光學分析立體異構中心的絕對組態之假設指定。

【0136】 於後述程序中，在各個起始物料之後，偶爾提供化合物編號。此點僅係為了輔助熟諳技藝化學師。起始物料可能並非必然由所指稱的批號製備。

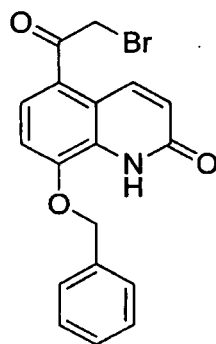
【0137】 如熟諳技藝人士將瞭解當述及「相似」或「類似」程序的使用時，此種程序可能涉及微小變化，例如，反應溫度、反應 s

劑/溶劑用量、反應時間、後續處理條件、或層析純化條件。

(R)-5-(2-胺基-1-羥基乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽之製備



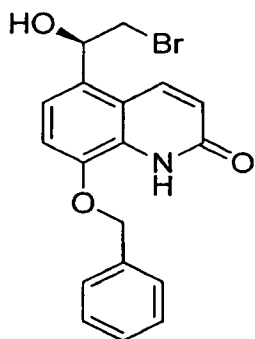
步驟1：8-(苄基氧基)-5-(2-溴乙醯基)喹啉-2(1H)-酮



【0138】 5-乙醯基-8-(苄基氧基)喹啉-2(1H)-酮(19.4克，66.4毫莫耳)於無水THF(240毫升)及無水甲醇(165毫升)之懸浮液歷經1.5小時逐滴添加三溴化四正丁基銨(54.5克，113.0毫莫耳)於無水THF(130毫升)之溶液。所得溶液於未經加熱於減壓下濃縮之前，於室溫攪拌隔夜。殘餘物再度溶解於甲醇(200毫升)。以冰冷卻添加飽和水性氯化銨溶液(390毫升)。所得懸浮液經過濾，固體以水洗滌及於減壓下風乾。固體懸浮於DCM及甲醇(1:1 v/v，100毫升)歷時90分鐘。藉過濾收集固體，以DCM洗滌及風乾獲得標題化合物(18.0克，73%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.07 (s, 1 H), 8.51 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.94-7.83 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.44-7.27 (m, 4 H), 6.79-6.65 (m, 1 H), 5.53-5.39 (s, 2 H), 4.93 (s, 2 H)

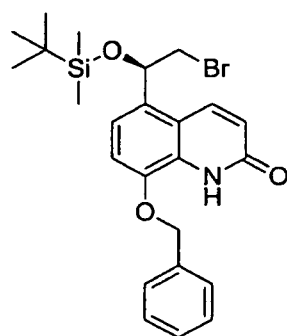
步驟2：(R)-8-(苄基氧基)-5-(2-溴-1-羥基乙基)喹啉-2(1H)-酮



【0139】 8-(苄基氧基)-5-(2-溴乙醯基)喹啉-2(1H)-酮(26.0克，69.9毫莫耳)及(R)-3,3-二苯基-1-甲基四氫-3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]嘔吡硼唑(21.3克，76.8毫莫耳)與甲苯共沸蒸餾(三次)，然後於氮氣環境下懸浮於無水THF(400毫升)內。懸浮液冷卻至-20℃(外部溫度)及歷經3小時藉注射泵浦添加甲硼烷二甲基硫錯合物溶液(45.4毫升，90.8毫莫耳，2.0M於THF之溶液)。完全添加之後，反應混合物在以甲醇(25毫升)淬熄之前攪拌一小時。反應歷20分鐘溫熱至室溫。混合物於減壓下濃縮及殘餘物懸浮於水性鹽酸(500毫升，1M溶液)及於室溫攪拌18小時。其後固體藉過濾收集及以水洗滌(3×100毫升)。固體部分溶解於乙酸乙酯及回流加熱2小時。剩餘固體趁熱過濾去除，濾液經蒸發獲得標題化合物。從熱乙酸乙酯收集的固體再度部分溶解於乙酸乙酯及回流加熱2小時，然後過濾獲得含純質產物之濾液。此項處理程序再重複四次。組合固體從乙酸乙酯及石油醚再結晶獲得標題化合物(20.0克，76%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.68 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.41-7.36 (m, 2 H), 7.34-7.29 (m, 1 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 5.94 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H); 5.25-5.19 (m, 1 H), 3.71-3.58 (m, 2 H).

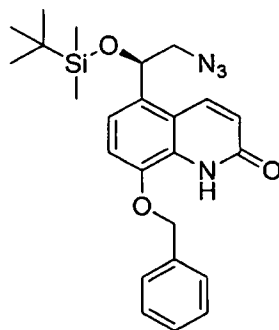
步驟3：(R)-8-(苄基氧基)-5-(2-溴-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮



【0140】 2,6-二甲基吡啶(6.9毫升，59.5毫莫耳)於0℃添加至(R)-8-(苄基氧基)-5-(2-溴-1-羟基乙基)喹啉-2(1H)-酮(10.1克，27.0毫莫耳)於DCM(100毫升)之溶液。反應混合物攪拌5分鐘然後歷經15分鐘添加三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯(13.0毫升，56.8毫莫耳)。混合物於0℃攪拌30分鐘，接著於室溫攪拌隔夜。其後反應使用飽和水性碳酸氫鈉溶液淬熄及以DCM萃取(3次)。組合有機萃取物經脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下濃縮。異己烷(500毫升)添加至粗產物料及所得固體藉過濾收集。固體從乙酸乙酯及石油醚(40:60)再結晶獲得標題化合物(11.3克，85%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.19 (s, 1 H), 8.23 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 4.6$ Hz, 5 H), 7.17 (dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 8.2, 4.4$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 9.9, 3.7$ Hz, 1 H), 5.18 (d, $J = 4.5$ Hz, 3 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.49 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1 H), 0.88 (t, $J = 4.4$ Hz, 9 H), 0.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 3 H), -0.11 (d, $J = 4.4$ Hz, 3 H).

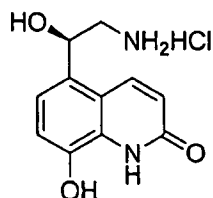
步驟4：(R)-5-(2-疊氮基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)喹啉-2(1H)-酮



【0141】 (R)-8-(苄基氧基)-5-(2-溴-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(10.0克，20.5毫莫耳)溶解於DMF(180毫升)及水(20毫升)。循序添加碘化鈉(3.39克，22.6毫莫耳)及疊氮化鈉(1.47克，22.6毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌直到全部固體皆溶解於溶液為止。溶液於80℃加熱40小時，然後冷卻至室溫及以乙酸乙酯(300毫升)稀釋。混合物以水洗滌、以鹽水洗滌(2次)及有機萃取物經脫水(硫酸鎂)，過濾及於減壓下濃縮。粗產物殘餘物使用異己烷濕磨獲得期望的化合物(8.16克，88%)。未經進一步純化即用於次一步驟。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.19 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 7.45-7.36 (m, 5 H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.70 (dd, $J = 9.9, 2.2$ Hz, 1 H), 5.19-5.13 (m, 3 H), 3.48 (dd, $J = 12.7, 8.1$ Hz, 1 H), 3.26 (dd, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), -0.11 (s, 3 H).

步驟5：(R)-5-(2-胺基-1-羥基乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

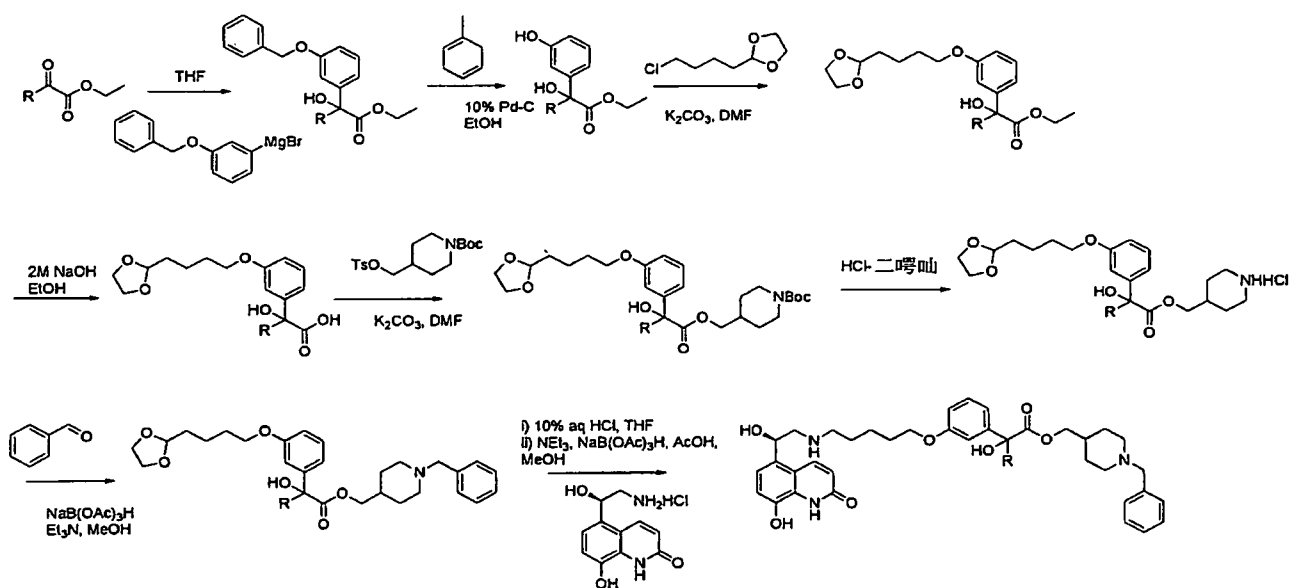


【0142】 (R)-5-(2-疊氮基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)喹啉-2(1H)-酮(4.50克，10.0毫莫耳)於乙醇(50毫升)5

之溶液添加10%鈀/木炭(4.50克)接著添加1-甲基-1,4-環己二烯(11.0毫升，97.9毫莫耳)。反應溫熱至60℃及然後於60℃攪拌2小時。讓反應混合物冷卻及通過矽藻土濾墊過濾。濾餅又以乙醇洗滌及濾液於減壓下蒸發。殘餘物從異丙醇蒸發(2次)及溶解於異丙醇(30毫升)。加入鹽酸-二噁唑(4M，50毫升，200毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌18小時。所得懸浮液經過濾，濾餅以醚洗滌，固體於P₂O₅存在下於減壓下乾燥獲得標題化合物(1.65克，62%)。

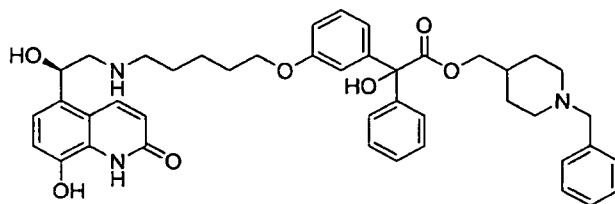
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.71 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.02 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1 H), 4.58 (dd, *J* = 9.6, 3.5 Hz, 1 H), 2.47-2.31 (m, 2 H).

用於實施例1化合物之製備的通用反應式-反應式1

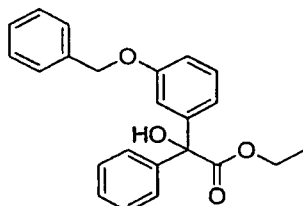


實施例1

2-羟基-2-(3-((5-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物1)



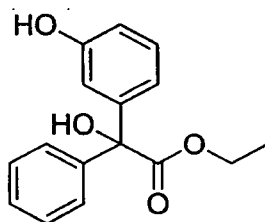
步驟1：2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸乙酯



【0143】 苄基甲酸乙酯(1.78克，10.0毫莫耳)於THF(30毫升)之經攪拌溶液於-78℃歷經20分鐘逐滴添加3-苄基氧基苯基溴化鎂溶液(1.0M於THF之溶液，11.0毫升，11.0毫莫耳)。讓反應混合物徐緩溫熱至室溫及於室溫攪拌18小時。反應混合物以10%水性鹽酸淬熄及然後以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取物以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至12:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(2.23克，62%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7.44 – 7.23 (m, 11 H), 7.13 – 7.09 (m, 1 H), 7.05 – 7.04 (m, 1 H), 6.95 – 6.92 (m, 1 H), 5.04 (s, 2H), 4.34 – 4.32 (m, 2 H), 4.23 (s, 1 H), 1.28 – 1.25 (m, 3 H).

步驟2：2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸乙酯

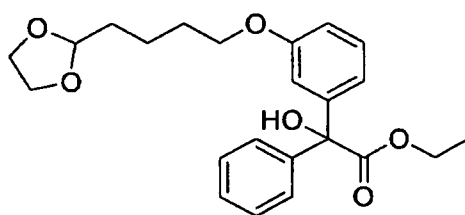


【0144】 10%Pd-C(2.0克)添加至2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸乙酯(2.22克，6.13毫莫耳)於乙醇(20毫升)之溶液。5分

鐘後加入1-甲基-1,4-環己二烯(3.5毫升，31.1毫莫耳)，反應混合物審慎加熱至70°C [注意-激烈逸出氣體]。反應混合物於此溫度加熱30分鐘及讓反應混合物冷卻。懸浮液經過濾及濾餅又以乙醇洗滌。濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至4:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.20克，72%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.36 – 7.29 (m, 3 H), 7.22 – 7.19 (m, 1 H), 7.02 – 6.99 (m, 1 H), 6.93 – 6.92 (m, 1 H), 6.80 – 6.78 (m, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 4.35 – 4.27 (m, 2 H), 4.23 (s, 1 H), 1.30 – 1.26 (m, 3 H).

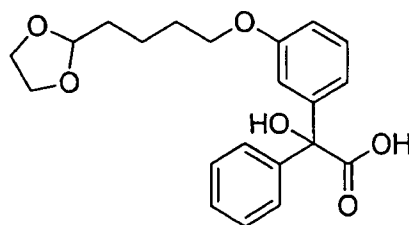
步驟3：2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸乙酯



【0145】2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸乙酯(1.19克，4.38毫莫耳)於DMF(15毫升)之經攪拌溶液添加碳酸鉀(0.907克，6.57毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌10分鐘及然後加入2-(4-氯丁基)-1,3-二噁唞(0.78毫升，5.25毫莫耳)。反應混合物於80°C加熱42小時。10%水性硫酸氫鉀添加至反應混合物，其然後以乙酸乙酯萃取。有機相以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至4:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.07克，61%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.34 – 7.31 (m, 3 H), 7.25 – 7.21 (m, 1 H), 7.02 – 6.98 (m, 2 H), 6.85 – 6.82 (m, 1 H), 4.88 – 4.86 (m, 1 H), 4.35 – 4.30 (m, 2 H), 4.22 (s, 1 H), 3.97 – 3.83 (m, 6 H), 1.83 – 1.71 (m, 4 H), 1.61 – 1.59 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 3H).

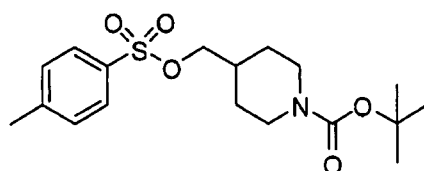
步驟4：2-(3-(4-(1,3-二噁唎-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0146】 2-(3-(4-(1,3-二噁唎-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸乙酯(1.06克，2.65毫莫耳)於乙醇(10毫升)之經攪拌溶液添加2M水性氫氧化鈉(10毫升)。反應混合物於室溫攪拌72小時。反應混合物以10%水性硫酸氫鉀處理及以DCM(2次)萃取及以乙酸乙酯萃取。組合有機相以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(1.09克，>100%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.34 – 7.31 (m, 3 H), 7.25 – 7.21 (m, 1 H), 7.02 – 6.98 (m, 2 H), 6.85 – 6.82 (m, 1 H), 4.88 – 4.86 (m, 1H), 4.10 – 3.83 (m, 6H), 1.83 – 1.71 (m, 4 H), 1.61 – 1.55 (m, 2H).

步驟5：4-(甲苯磺醯基氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

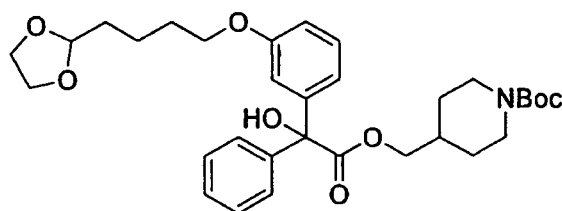


【0147】 4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.0克，23.2毫莫耳)於無水吡啶(18.5毫升)之經攪拌溶液於氮下於0℃一整份添加對-甲 s

苯磺醯氯(4.87克, 25.55毫莫耳)。反應於溫熱至室溫前於0°C攪拌100分鐘。18小時後反應混合物傾倒入水中及以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機萃取物以水性1M鹽酸洗滌(2次), 以鹽水洗滌, 脫水(硫酸鎂), 過濾及於減壓下蒸發獲得標題化合物呈黃色固體(7.87克, 91%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.85 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.16 - 1.04 (m, 2H).

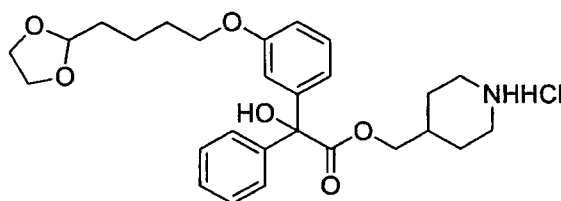
步驟6: 4-((2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



【0148】 2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1.0克, 2.69毫莫耳)於DMF(10毫升)之經攪拌溶液添加碳酸鉀(0.558克, 4.04毫莫耳)。10分鐘後添加4-(甲磺醯基氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.29克, 3.50毫莫耳), 所得混合物於80°C加熱18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌及以鹽水洗滌(兩次)。有機相以無水硫酸鎂脫水, 濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至4:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.42克, 93%)。

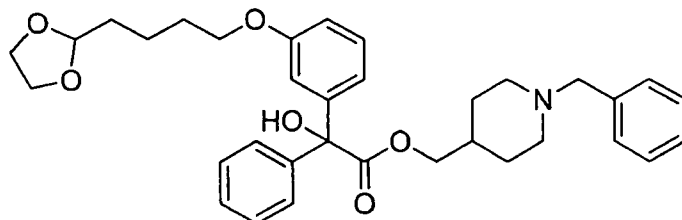
^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7.44 – 7.42 (m, 2 H), 7.34 – 7.31 (m, 3 H), 7.25 – 7.21 (m, 1 H), 7.02 – 6.98 (m, 2 H), 6.85 – 6.82 (m, 1 H), 4.88 – 4.86 (m, 1 H), 4.19 – 3.83 (m, 11H), 2.60 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 4H), 1.61 – 1.58 (m, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 11H), 1.26 – 1.24 (m, 2H).

步驟7：2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸哌啶-4-基甲基酯鹽酸鹽



【0149】HCl 於二噁唞 (4M, 10 毫升) 之溶液添加至 4-((2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.40克, 2.46毫莫耳), 混合物於室溫攪拌2小時。於減壓下蒸發去除溶劑, 殘餘物未經純化即直接用於下一步驟。

步驟8：2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0150】2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸哌啶-4-基甲基酯鹽酸鹽於乙腈(15毫升)之經攪拌溶液添加三乙基胺(0.683毫升, 4.91毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌20分鐘。加入苄醛(0.325毫升, 3.20毫莫耳)及混合物又攪拌30分鐘。此混合

物內添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.04克，4.91毫莫耳)接著添加乙酸(0.562毫升，9.82毫莫耳)。所得混合物於室溫攪拌72小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以10%水性碳酸鉀洗滌及以鹽水洗滌。有機相經脫水及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100% DCM至25:1 DCM/甲醇)獲得標題化合物(0.804克，58%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 9H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.83 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.88 – 4.83 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.01 – 3.80 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.81 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.92 – 1.66 (m, 6H), 1.70 – 1.46 (m, 3H), 1.28 – 1.13 (m, 2H).

步驟9：(化合物1)

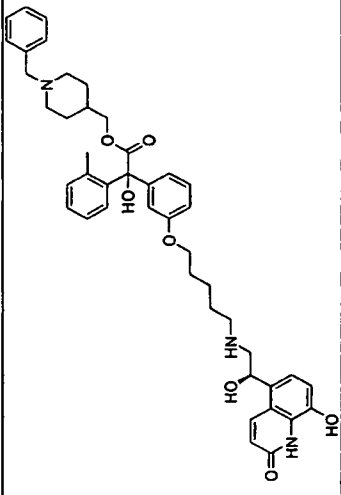
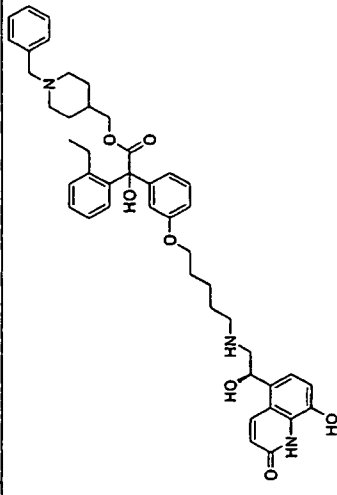
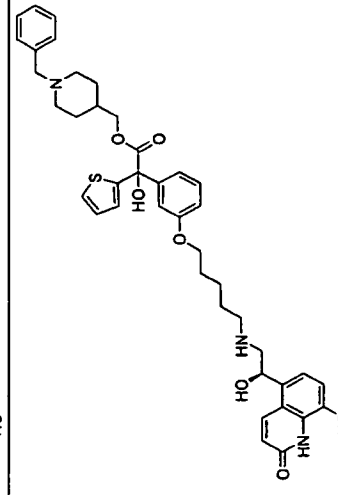
【0151】 2-(3-(4-(1,3-二噁唛-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(0.390克，0.70毫莫耳)於THF(4毫升)之經攪拌溶液添加10%水性鹽酸(8毫升)。所得混合物於室溫攪拌2小時。混合物添加10%水性碳酸鉀及然後以乙酸乙酯萃取(兩次)。組合有機相經脫水及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇(3毫升)及添加至(R)-5-(2-胺基-1-羥基乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽(0.193克，0.60毫莫耳，80%純度)與三乙基胺(0.167毫升，1.20毫莫耳)於甲醇(3毫升)之經預攪拌(10分鐘)的混合物。此混合物於室溫攪拌1小時及然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.254克，1.20毫莫耳)接著加入乙酸(0.137毫升，2.39毫莫耳)。反應混合物又攪拌1小時。反應混合物以異丁醇稀釋及以水洗滌。水相又以異丁醇萃取。組合異丁醇萃取物於減壓下蒸發。殘餘物藉反相製備性HPLC純化獲得標題化合物(1)。

【0152】 下列化合物係如實施例1中之描述製備，以對應市售

經取代之苺醯基甲酸乙酯置換步驟1中之苺醯基甲酸乙酯。若需要的經取代之苺醯基甲酸乙酯並非商業上可得，則係根據反應式2及程序1使用適當格任亞試劑製備。



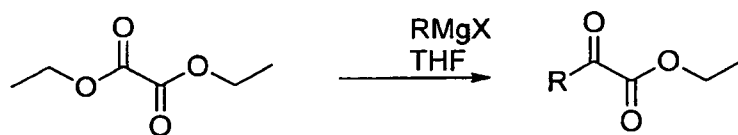
4	7.23		7	(DMSO-d ₆); δ 10.52 (s, 2H), 9.49 - 9.49 (m, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 6H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 4H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 4H), 6.58 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.14 - 6.14 (m, 1H), 5.30 (dd, J=2.2, 9.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 3H), 4.02 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.91 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.34 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.10 - 2.86 (m, 5H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 5H), 1.48 - 1.30 (m, 4H).	TFA
5	7.28		7	(DMSO-d ₆); δ 10.52 - 10.46 (2H, m), 9.49 - 9.36 (1H, m), 8.57 - 8.56 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.48 (5H, s), 7.26 - 7.19 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.09 (2H, dd, J=8.3, 8.3 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.89 - 6.83 (3H, m), 6.58 (2H, dd, J=1.9, 9.9 Hz), 6.17 - 6.16 (1H, m), 5.31 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.26 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.01 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.91 (2H, dd, J=6.3, 6.3 Hz), 3.34 (2H, d, J=11.5 Hz), 3.11 - 2.86 (6H, m), 2.27 (3H, s), 1.84 (1H, d, J=3.1 Hz), 1.76 - 1.64 (6H, m), 1.48 - 1.34 (4H, m);	TFA
6	8.12		7	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 5H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.41 (t, J=6.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 4H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.12 (t, J=9.1 Hz, 2H), 2.97 (t, J=12.2 Hz, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 6H), 1.63 (t, J=17.3 Hz, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H).	TFA

7	8.15		7	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 5H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 3H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.01 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.97 (dd, J=10.8, 13.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 4H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H).	TFA
8	7.36		7	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 5H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.41 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.09 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.00 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.96 (t, J=12.7 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 6H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.49 - 1.24 (m, 2H), 1.08 (t, J=8.2 Hz, 3H).	TFA
9	7.15		7	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (d, J=10.4 Hz, 2H), 9.52 - 9.52 (m, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 2H), 8.17 (d, 9.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 6H), 7.25 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 6.86 (dd, J=2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=1.6, 9.9 Hz, 1H), 6.17 - 6.17 (m, 1H), 5.30 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J=4.9 Hz, 2H), 4.01 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.91 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.10 - 2.86 (m, 6H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 6H), 1.47 - 1.33 (m, 4H).	TFA



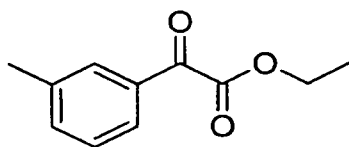
10	7.36		7	(DMSO-d ₆ , 90 °C); δ 8.15 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 5H), 7.20 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 3H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 6.54 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=4.4, 8.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 4H), 3.58 – 3.19 (m, 5H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 3.02 (dd, J=7.7, 7.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.13 (dd, J=10.9, 10.9 Hz, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 6H), 1.58 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 6H), 1.23 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.14 – 0.98 (m, 4H).	TFA
11	7.35		7	(DMSO-d ₆); δ 10.52 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 4H), 7.24 (dd, J=7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 3H), 6.61 – 6.56 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 4.01 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.16 – 2.81 (m, 9H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 6H), 1.47 – 1.30 (m, 4H), 1.13 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 3H).	TFA

反應式2



程序1

3-甲基苄醯基甲酸乙酯之製備

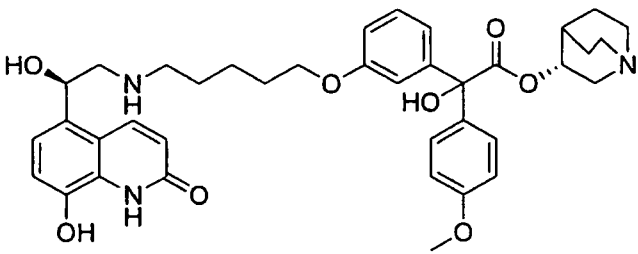


【0153】草酸二乙酯(5克，32.2毫莫耳)於THF(100毫升)之經攪拌溶液冷卻至 -78°C 及然後歷時25分鐘逐滴添加3-甲基苯基溴化鎂溶液(0.5M於THF，75毫升，37.5毫莫耳)。反應混合物於 -78°C 維持30分鐘及然後混合物溫熱至室溫。反應混合物於室溫攪拌3小時及然後冷卻至 0°C 。加入10%水性鹽酸接著加入乙酸乙酯。混合物激烈攪拌30分鐘及去除有機相。水相又以乙酸乙酯萃取，組合有機萃取物以鹽水洗滌，及以無水硫酸鎂脫水。濾液於減壓下蒸發，及殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至5:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(3.0克，49%)。

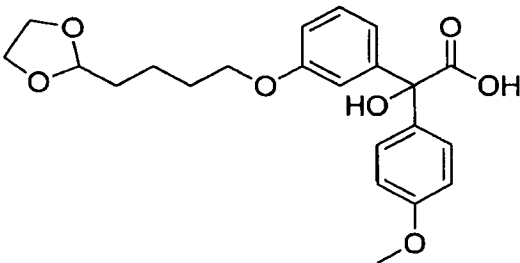
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.81 -7.79 (m, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.42 (m, 3H).

實施例2

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酸(R)-吡啶-3-基酯(化合物12)



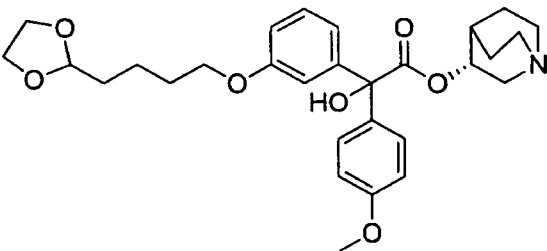
步驟1：2-(3-(4-(1,3-二噁唎-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸



【0154】 標題化合物係如實施例1步驟1至4之描述製備，但以4-甲氧基苄醯基甲酸乙酯置換步驟1中之苄醯基甲酸乙酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.34 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 4.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 9H), 1.75 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 2H).

步驟2：2-(3-(4-(1,3-二噁唎-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0155】 2-(3-(4-(1,3-二噁唎-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸(0.200克，0.50毫莫耳)於THF(20毫升)之溶液添加羰基二咪唑(0.105克，0.65毫莫耳)及反應混合物回流加熱2小時。讓

反應混合物冷卻至室溫及加入(R)-吡啶醇(0.215克，1.69毫莫耳)。
反應混合物回流加熱72小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及循序以
10%水性碳酸鈉及鹽水洗滌，及以無水硫酸鎂脫水。濾液於減壓下
蒸發及粗產物料未經純化即用於次一步驟。

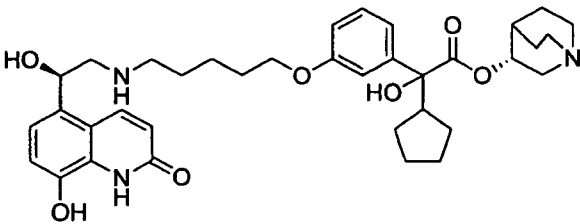
步驟3：(化合物12)

【0156】 標題化合物(12)係如實施例1步驟9之描述製備。

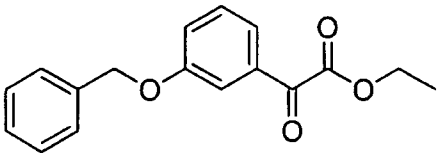
N	R _t (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除 非另行陳述)
12	6.96	7	(MeOD); δ 8.53 (s, 2H), 8.38 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 7.06 - 6.99 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 5.40 (t, J=9.7 Hz, 1H), 5.13 - 5.11 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.23 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J=9.7 Hz, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.19 (d, J=1.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 6H), 1.65 - 1.52 (m, 4H).	甲酸鹽

實施例3

2-環戊基-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(R)-吡啶-3-基酯(化合物12A)



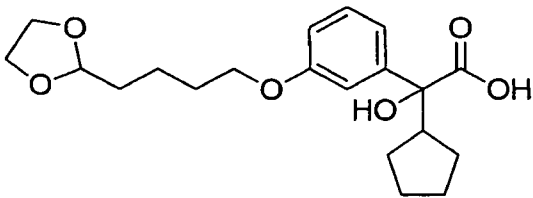
步驟1：2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-側氧基乙酸乙酯



【0157】 標題化合物係如程序1之描述製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.49 - 7.39 (m, 5H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.42 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.33 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 3H).

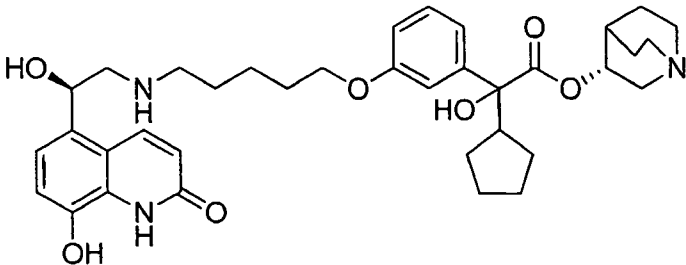
步驟2：2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-環戊基-2-羧基乙酸



【0158】 標題化合物係如實施例1步驟1至4之描述製備，但以2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-側氧基乙酸乙酯及環戊基溴化鎂置換步驟1中之苄醯基甲酸乙酯及3-苄基氧基苯基溴化鎂。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.34 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 4.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 9H), 1.75 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 2H).

步驟3：2-環戊基-2-羧基-2-(3-((5-(((R)-2-羧基-2-(8-羧基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(R)-吡啶-3-基酯(化合物12A)

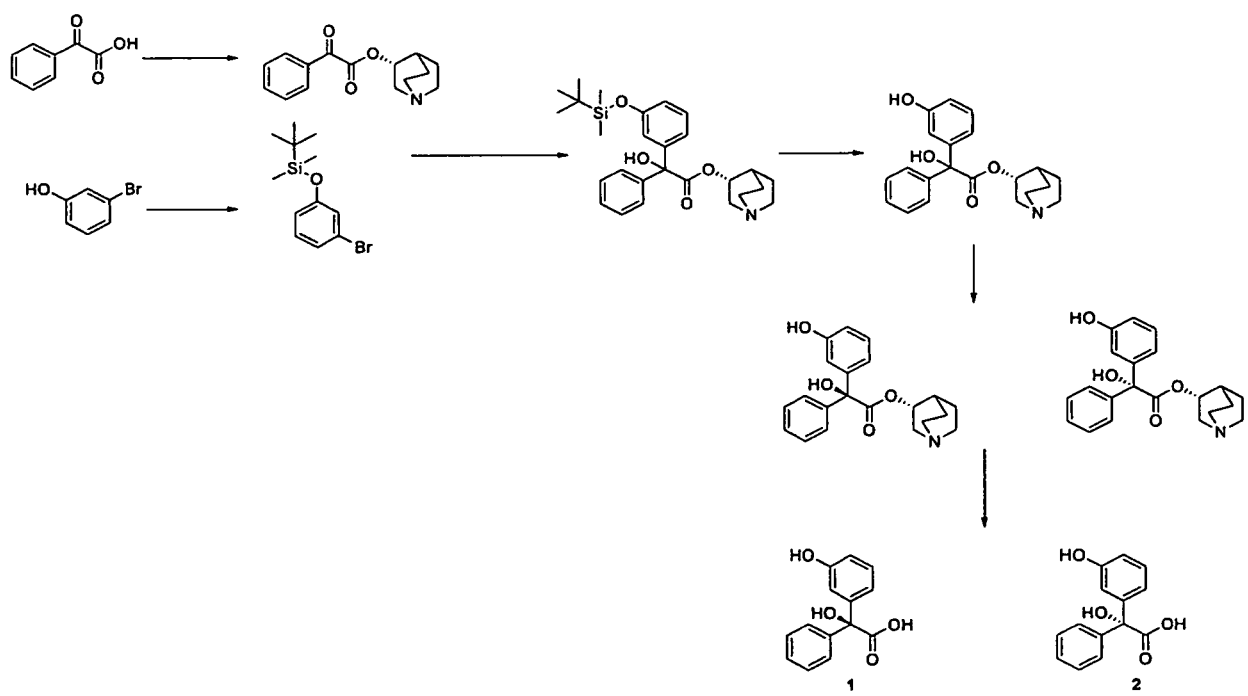


【0159】 標題化合物係如實施例2步驟2及3之描述製備而獲得
標題化合物(12A)。

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
12A	7.05	6	(MeOD) δ 8.39 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.70 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 (t, J=6.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 6H), 3.18 -3.10 (m, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.72 - 1.62 (m, 8H), 1.58 - 1.47 (m,1H), 1.43 - 1.33 (m, 2H)	TFA

用於對映異構純質中間產物1及2之製備的通用反應式-反應式

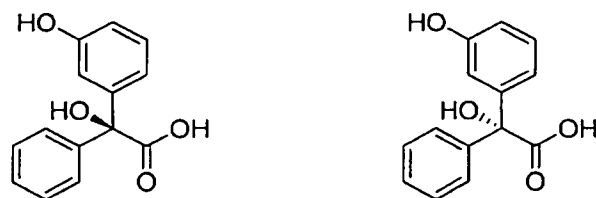
3



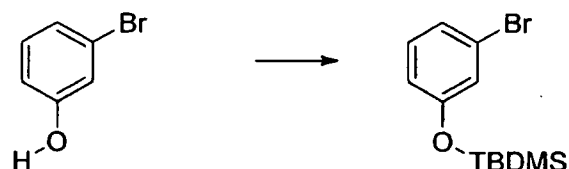
程序2

(S)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸及(R)-2-羥基-2-(3-羥基
苯基)-2-苯基乙酸之製備





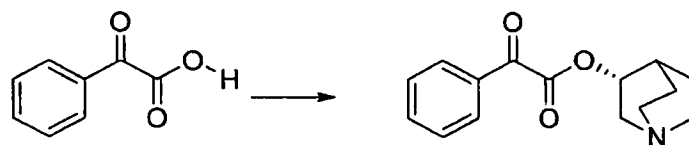
步驟1：(3-溴苯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷



【0160】 3-溴酚(100.00克，580毫莫耳)及咪唑(78.70克，1.16毫莫耳)於DCM(1.2升)之溶液逐滴添加至第三丁基二甲基矽烷基氯(95.83克，630毫莫耳)於DCM(100毫升)之冷卻(冰/氯化鈉浴)溶液。反應混合物於室溫攪拌16小時。反應混合物以水洗滌，以鹽水洗滌，及有機相於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至5:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題產物(163.7克，99%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 – 7.10 (m, 2H), 7.03 (ddd, $J = 2.2, 1.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

步驟2：2-側氧基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



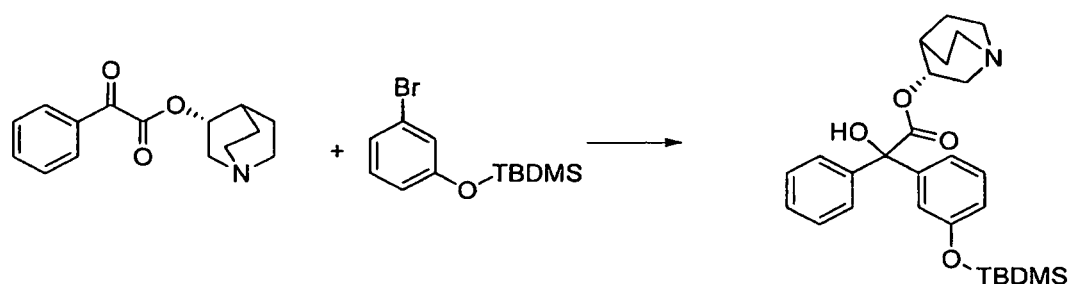
【0161】 苺醯基甲酸(50.00克，0.33毫莫耳)溶解於氯仿(400毫升)及於室溫逐滴添加草醯氯(40.02毫升，0.47莫耳)。反應混合物攪拌1小時及於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物溶解於氯仿(305毫升)及冷卻至0°C。逐滴添加3-(R)-吡啶醇(50.83克，0.40毫莫耳)於氯仿(200毫升)之溶液。讓反應混合物溫熱至室溫及攪拌1小時。反應混合物

S

冷卻至0℃及以10%水性碳酸鉀溶液淬熄。有機層經分離及以水洗滌(2次)，以鹽水洗滌(3次)及以無水硫酸鎂脫水。濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(77.2克，89%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 14.7, 8.2 Hz, 1H), 2.79 – 2.58 (m, 5H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 3H), 1.42 – 1.33 (m, 1H).

步驟3：2-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0162】鎂刨花(8.58克，0.36莫耳，1.5當量)及碘(催化作用)於氬氣下懸浮於無水THF(460毫升)，及逐滴添加(3-溴苯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(88.01克，0.306莫耳，1.2當量)於無水THF(175毫升)之溶液。反應混合物回流攪拌2小時。反應混合物冷卻至室溫，及然後透過注射泵浦歷時2小時於-75℃逐滴添加2-側氧基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(66.2克，0.26莫耳，1當量)於無水THF(660毫升)之溶液。讓反應混合物溫熱至室溫及然後攪拌隔夜。反應混合物冷卻至0℃及以飽和水性氯化銨(500毫升)淬熄。反應混合物以乙酸乙酯萃取及有機相以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%DCM至20:1 DCM/甲醇)獲得標題產物(66.2克，78.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 – 7.28 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 3H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 1H), 1.21 – 1.12 (m, 1H), 0.92 – 0.89 (m, 9H), 0.12 (d, J = 1.0 Hz, 6H).

步驟4：2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



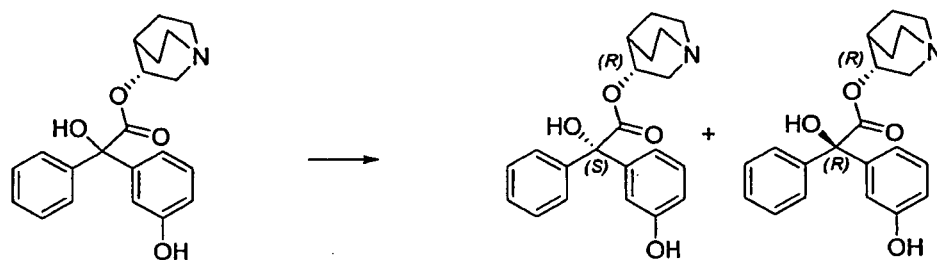
【0163】 2-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(93.72克，200毫莫耳)溶解於THF(937毫升)及加入TBAF $\cdot$ 3H $_2$ O(69.54克，11.5毫莫耳)，及反應混合物於室溫攪拌1小時。THF經蒸發去除及所得粗產物溶解於乙酸乙酯及以0.5M鹽酸(3 $\times$ 350毫升)洗滌。組合水層以碳酸氫鈉中和(至pH 8)。所得沈澱經過濾出獲得26.05克HPLC 100%(51.9:48.1)。水層(濾液)以乙酸乙酯(3 $\times$ 1升)洗滌，組合有機層經濃縮獲得期望產物(38.64克，產率55.6，75:25比)。

方法10。對掌性-HPLC

第一非對映異構物rt 12.18 min

第二非對映異構物rt 12.87 min

步驟5：2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S,R)及(R,R)-吡啶-3-基酯



【0164】 2-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-喹啉-3-基酯(26克, 1:1比)透過急速管柱層析術純化(25克二氧化矽/1克粗產物, 洗提劑: DCM; 丙酮; TEA; 7:2.5:0.5)結果獲得

i) 2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S)-(R)-喹啉-3-基酯(7.00克, de=99.2%)

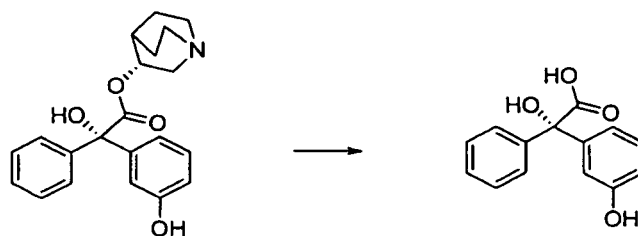
方法9 HPLC-AB: t_R 12.1 min.

ii) 2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(R)-(R)-喹啉-3-基酯(1.7克, de=95%)

方法9 HPLC-AB: t_R 12.5 min.

【0165】 未知立體異構中心的絕對組態係由單晶X光繞射指定。

步驟6: (S)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸



【0166】 於0℃逐滴添加2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S)-(R)-喹啉-3-基酯(28.24克, 79.91毫莫耳)於甲醇(282.40毫升, 10倍體積)之溶液。反應混合物加熱至回流及攪拌30分鐘。蒸發去除

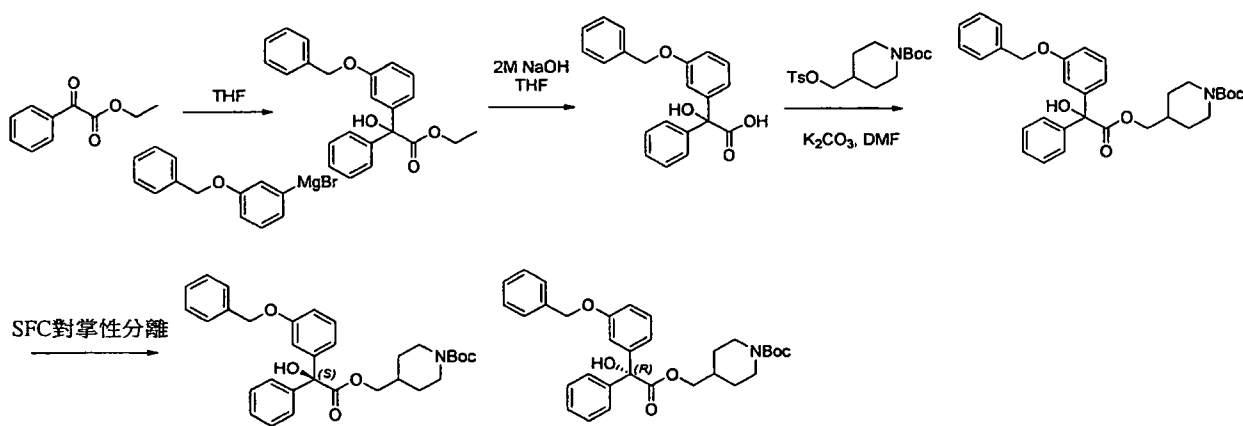
溶劑，及反應混合物以1M鹽酸調整至pH 8及以乙酸乙酯(2×100毫升)洗滌。水層以1M鹽酸酸化至pH 4-5及以乙酸乙酯(3×250毫升)萃取。組合有機萃取物經脫水(硫酸鎂)，濃縮及然後於35℃於減壓下乾燥3日獲得標題化合物(17.58克，90%產率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.12 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.69 – 6.64 (m, 1H).

方法10對掌性HPLC：t_R 12.95 min.

用於對映異構純質中間產物3及4之製備的通用反應式-反應式

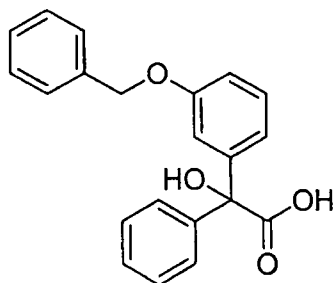
4



程序3

4-((2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(S)第三丁基酯及4-((2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(R)第三丁基酯之製備

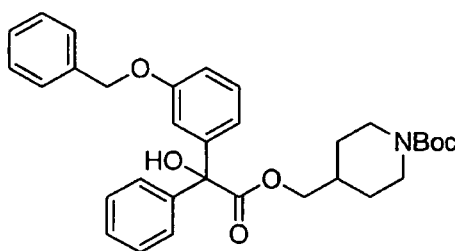
步驟1：2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0167】 2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸乙酯(如實施例1，步驟1中描述)(20.3克，56.1毫莫耳)於THF(100毫升)之經攪拌溶液添加水性2M氫氧化鈉(20毫升)。反應混合物於室溫攪拌2小時及然後於減壓下去除溶劑。pH以水性1M鹽酸調整至1，及然後以乙酸乙酯萃取(2次)。組合有機萃取物以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水及濾液於減壓下蒸發，獲得標題產物(18.4克，98%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.45 - 7.23 (m, 11H), 7.02 (dd, J=2.1, 2.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.34 (s, 1H).

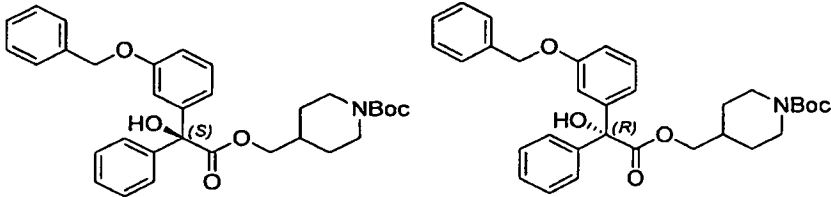
步驟2: 4-((2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯



【0168】 2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(10.1克，30.2毫莫耳)於DMF(100毫升)之經攪拌溶液添加碳酸鉀(5.0克，36.2毫莫耳)。10分鐘後加入4-(甲苯磺醯基氧基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(如實施例1，步驟5中描述)(11.1克，30.2毫莫耳)，所得混合物於80°C加熱18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌及以鹽水洗滌(兩次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至4:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(9.51克，59%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.42 - 7.24 (m, 11H), 7.08 (dd, J=2.1, 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 4H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 11H), 1.09 - 0.89 (m, 2H).

步驟3：4-((2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(S)第三丁基酯及4-((2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(R)第三丁基酯



【0169】 4-((2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯係藉對掌性SFC分離。

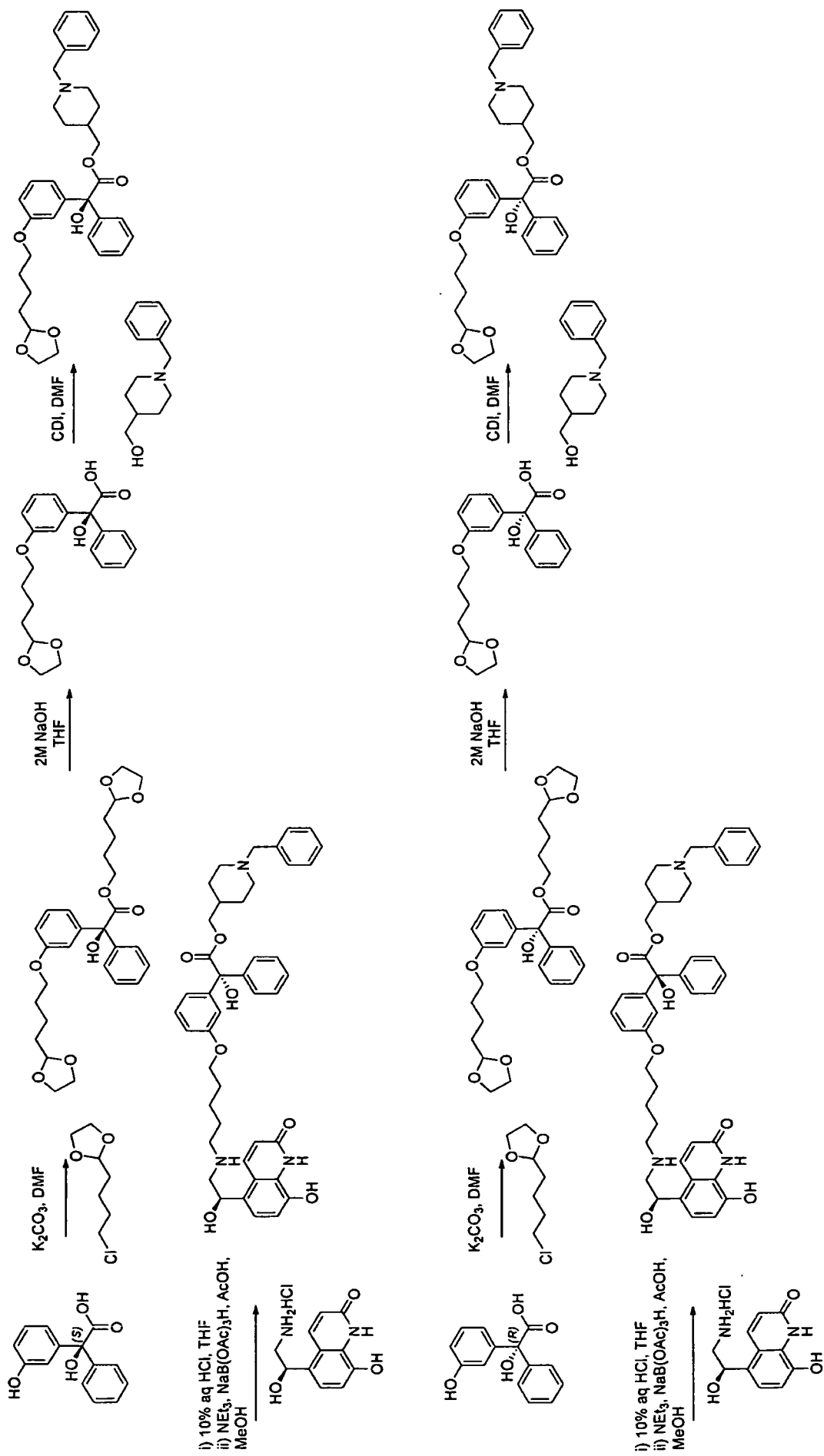
SFC方法：

儀器：Waters Prep 100

管柱：YMC直鏈澱粉-C

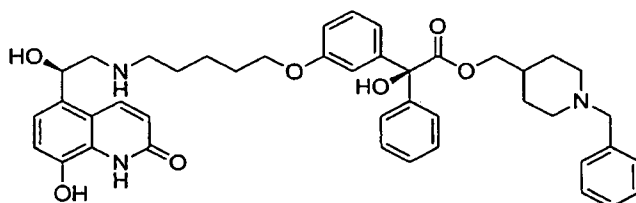
洗提劑：30/70異丙醇/二氧化碳以100毫升/分鐘流速120巴及40℃

用於對映異構純實施例4化合物之製備的通用反應式
反應式5

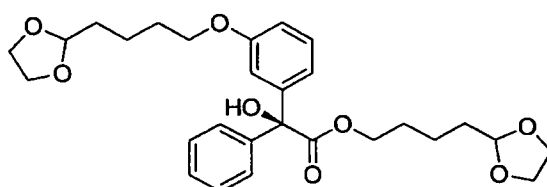


實施例4

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物13)



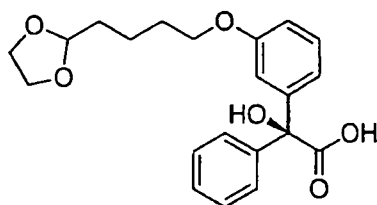
步驟1：2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-4-(1,3-二噁唞-2-基)丁基酯



【0170】 (S)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸乙酯(1.90克，7.78毫莫耳)於DMF(30毫升)之經攪拌溶液添加碳酸鉀(3.22克，23.3毫莫耳)。此混合物加入2-(4-氯丁基)-1,3-二噁唞(2.89毫升，19.45毫莫耳)及反應混合物於85℃加熱72小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌，以鹽水洗滌(2次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至1:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(2.8克，72%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.33 (d, J=4.1 Hz, 6H), 6.89 - 6.85 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.78 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.93 - 3.71 (m, 10H), 1.74 - 1.44 (m, 10H), 1.32 - 1.16 (m, 2H).

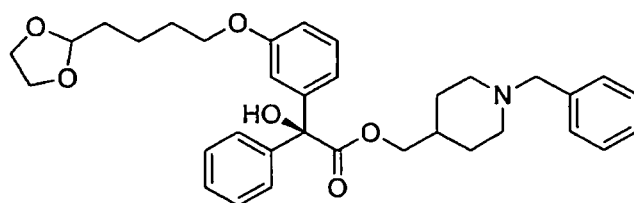
步驟2：(S)-2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0171】 2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-4-(1,3-二噁唞-2-基)丁基酯(2.8克，5.59毫莫耳)於THF(25毫升)之經攪拌溶液添加水性2M氫氧化鈉(25毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除有機溶劑。水性殘餘物以醚洗滌，水相之pH以水性1M鹽酸調整至5。混合物以乙酸乙酯萃取及有機相以水洗滌及以鹽水洗滌(兩次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至1:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.46克，70%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 7.45 - 7.25 (m, 6H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.83 (dd, $J=4.8$, 4.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 1.81 - 1.62 (m, 4H), 1.57 - 1.49 (m, 2H).

步驟3：2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0172】 (S)-2-(3-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(0.119克，0.32毫莫耳)於DMF(2毫升)之經攪拌溶液添加羰基二咪唑(0.078克，0.48毫莫耳)及混合物於50°C加熱30分鐘。加入N-苄基哌啶-4-甲醇(0.098克，0.32毫莫耳)於DMF(0.5毫升)之溶液及混合物於50°C加熱18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌

及以鹽水洗滌(兩次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉反相管柱層析術純化獲得標題化合物(0.075克，38%)。

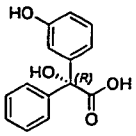
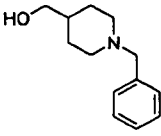
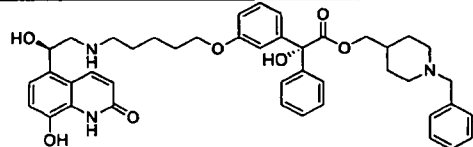
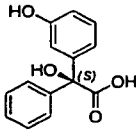
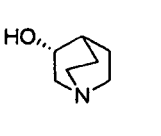
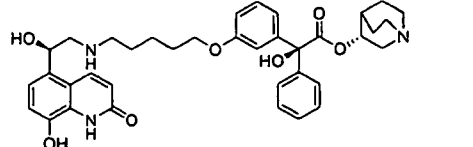
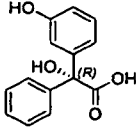
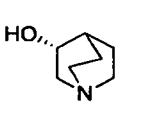
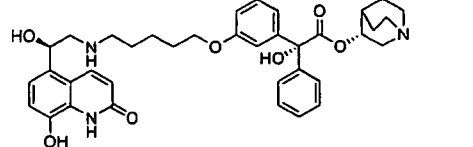
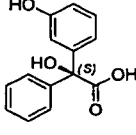
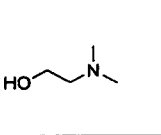
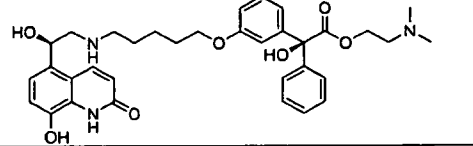
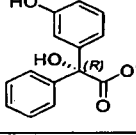
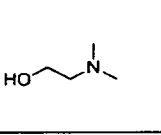
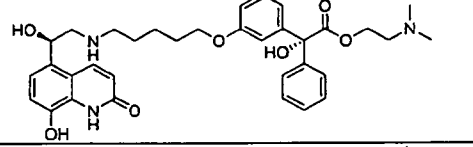
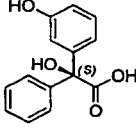
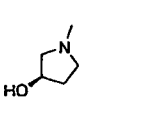
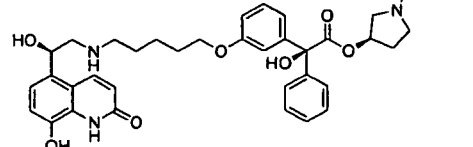
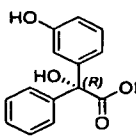
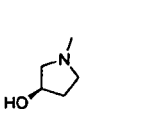
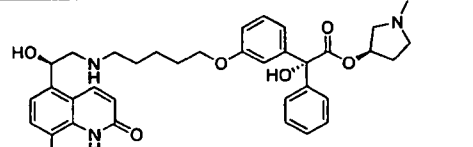
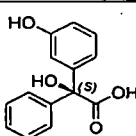
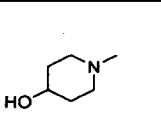
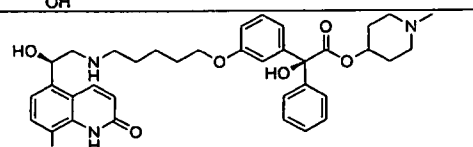
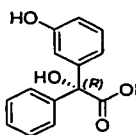
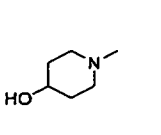
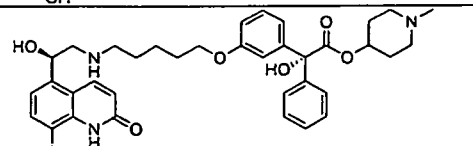
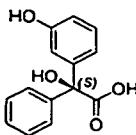
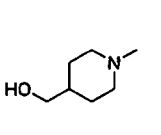
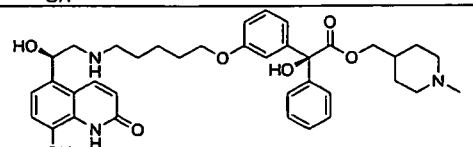
¹H NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 9H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.88 – 4.83 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.01 – 3.80 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 2.81 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.66 (m, 6H), 1.70 – 1.46 (m, 3H), 1.28 – 1.13 (m, 2H).

步驟4：(化合物13)

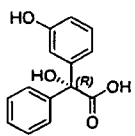
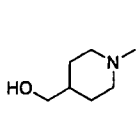
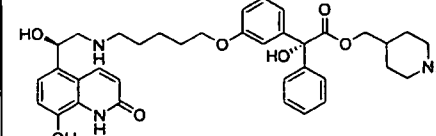
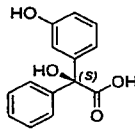
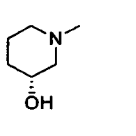
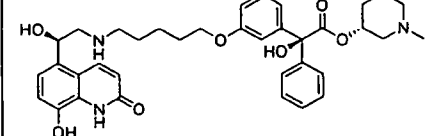
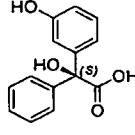
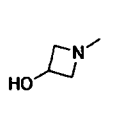
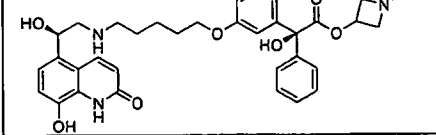
【0173】 標題化合物(13)係如實施例1步驟9之描述製備。

	R _t (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽2當量除非另行陳述
13	2.32	8	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 3H), 6.63 - 6.57 (m, 2H), 5.30 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 3H), 4.01 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.34 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 5H), 2.90 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 5H), 1.47 - 1.30 (m, 4H).	TFA

【0174】 下列化合物係如實施例4中描述製備，2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸之相關(R)或(S)立體異構物用於步驟1及使用所需市售胺置換步驟3中之N-苄基哌啶-4-甲醇。

化合物號碼	相關立體異構物	胺	結構式
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			



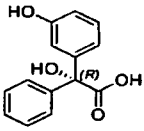
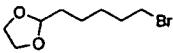
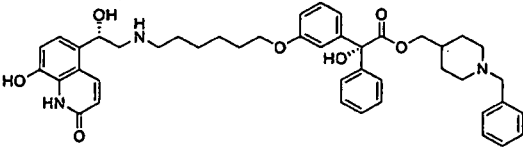
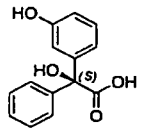
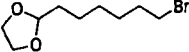
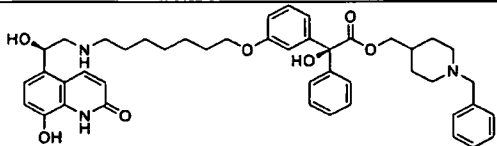
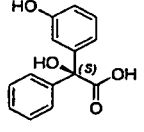
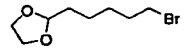
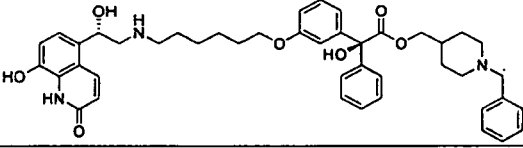
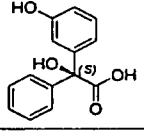
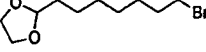
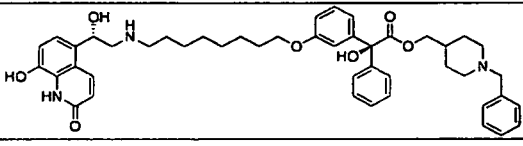
24			
25			
26			

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量 除非另行 陳述)
14	7.19	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=15.7 Hz, 2H), 9.44 (s, 1H), 8.61 - 8.60 (m, 2H), 8.20 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 5H), 7.40 - 7.36 (m, 6H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 3H), 6.69 - 6.62 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.37 - 5.34 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 3H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.95 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.38 (d, J=10.9 Hz, 2H), 3.16 - 2.90 (m, 5H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 6H), 1.53 - 1.34 (m, 4H)	TFA
15	6.94	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=15.9 Hz, 2H), 9.66 (s, 1H), 8.60 - 8.60 (m, 2H), 8.21 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.5 Hz, 4H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (dd, J=1.9, 10.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.21 - 5.19 (m, 1H), 3.97 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.28 - 2.98 (m, 9H), 2.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)	TFA
16	6.95	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=12.9 Hz, 2H), 9.74 - 9.71 (m, 1H), 8.61 - 8.60 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 6H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.1, 14.9 Hz, 2H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (dd, J=1.9, 10.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.35 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.74 (td, J=5.2, 17.9 Hz, 1H), 3.27 - 2.98 (m, 9H), 2.27 (d, J=3.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1.53 - 1.43 (m, 2H)	TFA

17	2.14	8	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (d, J=18.1 Hz, 2H), 9.59 (s, 1H), 8.56 - 8.56 (m, 2H), 8.15 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 6.17 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.31 - 5.28 (m, 1H), 4.47 (dd, J=5.0, 5.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 6H), 2.69 (s, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H).	TFA
18	6.89	7	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (d, J=14.1 Hz, 2H), 9.62 (s, 1H), 8.57 - 8.56 (m, 2H), 8.15 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=4.3 Hz, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 6.17 - 6.16 (m, 1H), 5.30 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=5.1, 5.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H).	TFA
19	6.90	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (d, J=13.9 Hz, 2H), 10.17 (s, 1H), 8.62 - 8.60 (m, 2H), 8.20 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 6H), 7.20 (d, J=10.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.64 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.50 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.18 - 3.01 (m, 4H), 2.95 - 2.72 (m, 3H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 2H).	TFA
20	6.90	7	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (d, J=13.2 Hz, 2H), 10.15 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.15 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.3 Hz, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.88 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.59 (dd, J=1.8, 9.8 Hz, 2H), 6.17 - 6.17 (m, 1H), 5.44 (d, J=22.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.41 - 3.40 (m, 0.5H), 3.13 - 2.97 (m, 5H), 2.77 (d, J=63.6 Hz, 4H), 2.25 (m, 0.5H), 2.09 - 2.08 (m, 0.5H), 1.91 (m, 0.5H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H).	TFA
21	6.89	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.2, 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J=4.4, 8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.95 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.00 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 6H), 1.53 - 1.46 (m, 2H).	TFA

22	6.90	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.19 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.55 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=4.5, 8.3 Hz, 1H), 5.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.00 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 2.05 (d, J=8.9 Hz, 2H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 2H).	TFA
23	6.96	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.19 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 2H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.26 - 6.26 (m, 1H), 5.35 (dd, J=4.5, 8.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.96 (dd, J=6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.31 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 6H), 1.54 - 1.42 (m, 4H).	TFA
24	6.97	7	(DMSO-d ₆); δ 8.30 (s, 2H), 8.19 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 6H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 3H), 6.53 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=4.3, 8.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.68 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.39 (m, 8H), 1.18 - 1.09 (m, 2H).	甲酸鹽
25	6.95	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.18 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 7.25 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.87 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=4.5, 8.5 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 10H), 2.74 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 6H), 1.53 - 1.45 (m, 2H).	TFA
26	6.87	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.19 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 2H).	TFA

【0175】 下列化合物係如實施例4中描述製備，2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸之相關(R)或(S)立體異構物用於步驟1及以適當烷化劑置換步驟1中之2-(4-氯丁基)-1,3-二噁啉。

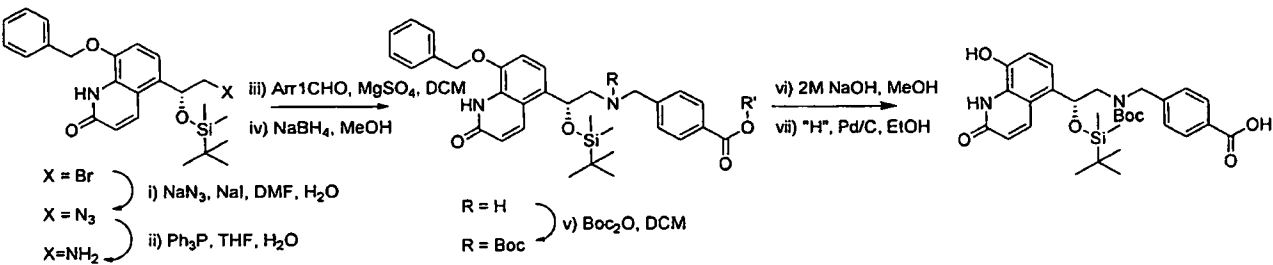
N	相關立體異構物	烷化劑	結構式
27			
28			
29			
30			

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量 除非另行 陳述)
27	7.25	7	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.61 - 8.61 (m, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.35 - 7.31 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.18 - 6.18 (m, 1H), 5.31 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 2H), 4.01 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 1.75 - 1.61 (m, 7H), 1.36 (dd, J=11.5, 11.5 Hz, 6H).	TFA
28	7.34	77	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (m, 2H), 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.33 (s, 5H), 7.23 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 3H), 6.64 - 6.57 (m, 2H), 6.18 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 4.01 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=6.4, 6.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.98 (m, 10H), 1.68 - 1.64 (m, 5H), 1.38 - 1.31 (m, 8H).	TFA
29	7.44	77	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 2H), 9.56 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 5H), 7.33 - 7.22 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 3H), 6.59 (t, J=11.1 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 4.01 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.90 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 2H), 3.14 - 2.85 (m, 7H), 1.75 - 1.62 (m, 7H), 1.40 - 1.34 (m, 7H).	TFA

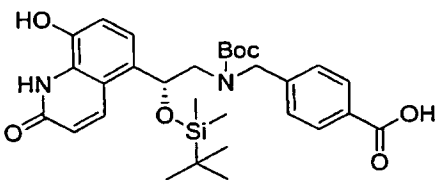


30	7.43	77	(DMSO-d ₆); δ 10.53 (d, J=21.3 Hz, 2H), 9.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 5H), 7.35 - 7.31 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J=6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.11 - 2.83 (m, 7H), 1.83 - 1.64 (m, 8H), 1.43 - 1.23 (m, 10H).	TFA
----	------	----	---	-----

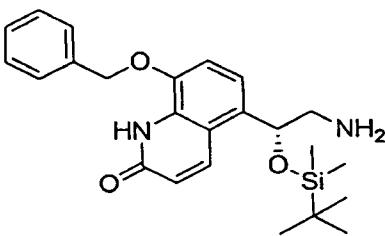
程序 4



(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸之製備



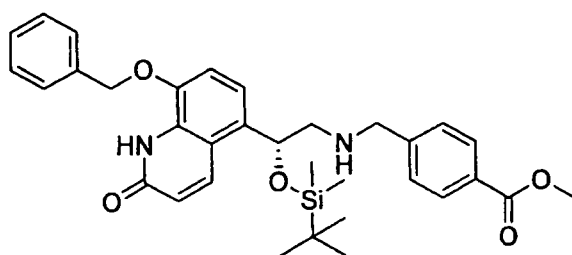
步驟 1：(R)-5-(2-氨基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)-喹啉-2(1H)-酮



【0176】(R)-5-(2-疊氮基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)-喹啉-2(1H)-酮(3.83克，8.5毫莫耳)於THF/水(30毫

升/1毫升)之溶液添加經聚合物承載的三苯基膦(7.3克，1.4毫莫耳/克裝載，10.2毫莫耳)。反應混合物無攪拌而回流加熱18小時。懸浮液經過濾，濾餅以乙酸乙酯洗滌，濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物。該材料未經純化即直接用於次一步驟。

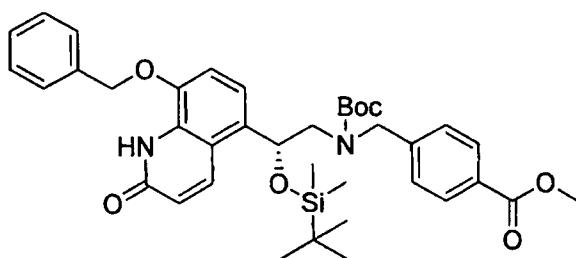
步驟2：4-(((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸(R)-甲基酯



【0177】(R)-5-(2-胺基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)-喹啉-2(1H)-酮(2.9克，6.83毫莫耳)及4-甲醯基苯甲酸甲酯(1.23克，7.49毫莫耳)於DCM(30毫升)之經攪拌混合物添加無水硫酸鎂，混合物於室溫攪拌18小時。懸浮液通過無水硫酸鎂之柱塞過濾，濾餅又以DCM洗滌，及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇(30毫升)及混合物冷卻至0℃。逐份添加硼氫化鈉(0.517克，13.7毫莫耳)及反應混合物於0℃攪拌30分鐘。去除冷媒及混合物又於室溫攪拌2小時。混合物以10%水性碳酸鉀淬熄及以DCM萃取(2次)。組合DCM萃取物以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%DCM至25:1 DCM/甲醇)獲得標題化合物(3.26克，83%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (dd, $J=4.7$, 7.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.72 (dd, $J=7.8$, 12.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.21 (s, 3H).

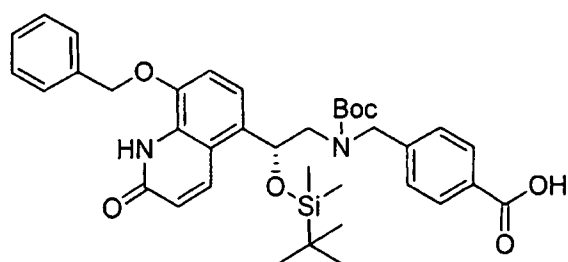
步驟 3 : 4-(((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酸(R)-甲基酯



【0178】 4-(((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸(R)-甲基酯(3.25克, 5.67毫莫耳)於DCM(25毫升)之經攪拌溶液添加二碳酸二-第三丁酯(1.49克, 6.83毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液。反應混合物於室溫攪拌18小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至3:2異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(2.84克, 75%)。

LCMS(方法11); R_t 4.33 min; $M+1$ 673.4

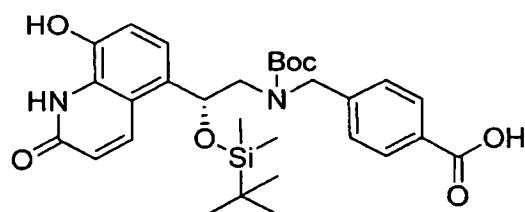
步驟 4 : (R)-4-(((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酸



【0179】 4-(((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酸(R)-甲基酯(2.84克，4.22毫莫耳)於甲醇(10毫升)之經攪拌溶液添加水性2M氫氧化鈉(10毫升)。然後反應混合物於室溫攪拌18小時。於減壓下蒸發去除溶劑，殘餘物分溶於DCM及10%水性硫酸氫鉀。去除有機相及水相又以DCM萃取。組合DCM萃取物以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(2.58克，93%)。

LCMS(方法11)； Rt 4.05 min； M+1 659

步驟5：(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸



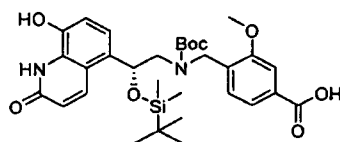
【0180】 10% 鈀 / 碳 (2 克) 於 惰 性 氮 氣 環 境 下 添 加 至 (R)-4-(((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酸(2.06克，3.12毫莫耳)於乙醇(25毫升)之經攪拌溶液內。加入1-甲基-1,4-環己二烯(1.75毫升，15.6毫莫耳)及反應混合物審慎加熱至回流

[注意-激烈逸出氣體]。反應混合物回流加熱1小時。懸浮液經過濾，濾餅又以乙醇洗滌，濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(1.66克，94%)。

LCMS(方法11)；Rt 3.61 min；M+1 569.5

也以相同方式製備：

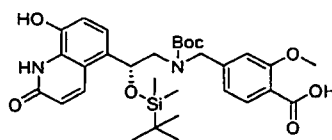
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸



始於4-甲醯基-3-甲氧基苯甲酸甲酯

LCMS方法11；Rt 3.75 min；ES⁺ 599.4

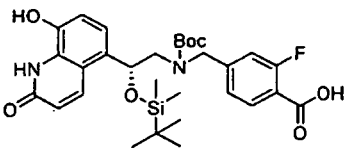
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸



始於4-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

LCMS方法11；Rt 3.61；ES⁺ 599.4

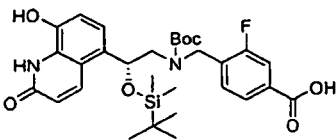
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-氟苯甲酸



始於2-氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯

LCMS方法11；Rt 3.64；ES⁺ 587.3

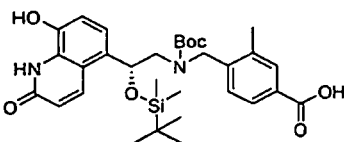
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-氟苯甲酸



始於3-氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯

LCMS方法11；Rt 3.70；ES⁺ 587.4

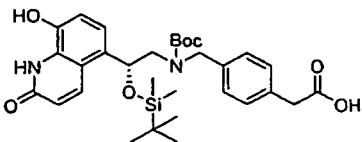
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲基苯甲酸



始於4-甲醯基-3-甲基苯甲酸甲酯

LCMS方法11；Rt 3.70；ES⁺ 587.4

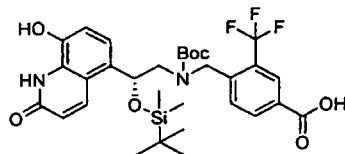
(R)-2-(4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯基)乙酸



始於2-(4-甲醯基苯基)乙酸甲酯

LCMS方法12；Rt 2.93；ES⁺ 583.4

(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸



始於3-三氟甲基-4-甲醯基苯甲酸甲酯

LCMS方法11；Rt 3.79；ES⁺ 637.3

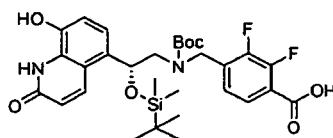
3-三氟甲基-4-甲醯基苯甲酸甲酯之合成

【0181】 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸(1.71克，8.37毫莫耳)於DMF(20毫升)之溶液添加碳酸鉀(1.39克，10.1毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌5分鐘。加入碘甲烷(0.78毫升，12.5毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌及以鹽水洗滌(2次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發獲得4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸甲酯。物料溶解於四氯化碳(10毫升)及以N-溴丁二醯亞胺(2.74克，15.4毫莫耳)及過氧化苯甲醯(催化作用)循序處理及於80°C加熱18小時。讓混合物冷卻及以水稀釋。混合物傾倒通過斥水性玻璃料及於減壓下蒸發去除溶劑獲得4-(二溴甲基)-3-三氟甲基苯甲酸甲酯。物料溶解於丙酮/水(25毫升/5毫升)及加入硝酸銀(2.38克，14.0毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌72小時。懸浮液通過矽藻土濾墊過濾，及濾液以乙酸乙酯稀釋。溶液以水洗滌及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及蒸發。殘

餘物溶解於丙酮/水(25毫升/5毫升)及加入硝酸銀(2.38克，14.0毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌24小時。懸浮液通過矽藻土濾墊過濾，及濾液以乙酸乙酯稀釋。溶液以水洗滌及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至8:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(0.537克，33%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 10.46 - 10.45 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

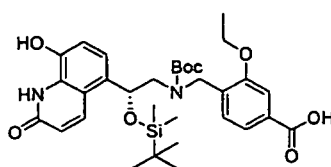
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2,3-二氟苯甲酸



始於2,3-二氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯(如針對3-三氟甲基-4-甲醯基苯甲酸甲酯之描述製備)。

LCMS(10cm_Formic_Aq); R_t 3.66; ES^+ 605/607

(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-乙氧基苯甲酸



始於3-乙氧基-4-甲醯基苯甲酸乙酯。

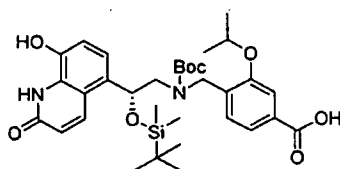
LCMS方法11; R_t 3.76; ES^+ 613.7

3-乙氧基-4-甲醯基苯甲酸乙酯之合成

【0182】 4-甲醯基-3-羥基苯甲酸(1.0克，6.02毫莫耳)於DMF(20毫升)之溶液添加碳酸鉀(2.49克，18.1毫莫耳)及乙基碘(2.82克，18.1毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌72小時。反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物分溶於乙酸乙酯與水。有機萃取物以鹽水洗滌(2次)，傾倒通過斥水性玻璃料及於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至4:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.41克，100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 10.55 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.51 (dd, $J=6.9, 6.9$ Hz, 3H), 1.41 (dd, $J=7.1, 7.1$ Hz, 3H).

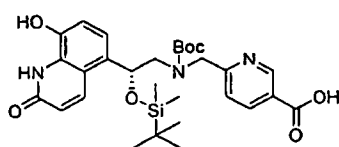
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-異丙氧基苯甲酸



始於異丙氧基3-異丙氧基-4-甲醯基苯甲酸(製備成3-乙氧基-4-甲醯基苯甲酸乙酯)。

LCMS方法11； R_t 3.82； ES^+ 627.6

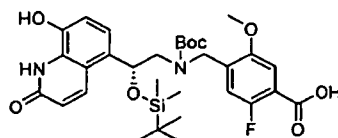
(R)-6-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)菸鹼酸



始於6-甲醯基菸鹼酸甲酯。

LCMS方法12；Rt 2.83；ES⁺ 570.4

(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酸



始於2-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯甲酸。

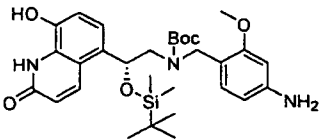
LCMS方法11；Rt 3.66；ES⁺ 617.6

2-氟-4-甲醯基-5-甲氧基苯甲酸甲酯之合成

【0183】 2-氟-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯(0.576克，2.91毫莫耳)於四氯化碳(20毫升)之溶液添加N-溴丁二醯亞胺(0.57克，3.2毫莫耳)及過氧化苯甲醯(催化用量)。反應混合物於70℃加熱6小時及然後冷卻。懸浮液經過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於DCM及以水洗滌，以1M水性硫代硫酸鈉洗滌及有機相通過斥水性玻璃料。濾液於減壓下濃縮及殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至4:1異己烷/乙酸乙酯)獲得4-(溴甲基)-2-氟-5-甲氧基苯甲酸甲酯(0.591克，2.13毫莫耳)。此物料溶解於乙腈(20毫升)及以吡啶N-氧化物(0.203克，2.13毫莫耳)及氧化銀(I)(0.247克，1.07毫莫耳)處理，及混合物於室溫攪拌18小時。懸浮液通過矽藻土濾墊過濾，及濾墊又以乙腈洗滌。濾液經蒸發及殘餘物溶解於DCM。DCM溶液以水洗滌及然後通過斥水性玻璃料及蒸發去除溶劑。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至4:1異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(0.230克，37%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 10.45 – 10.44 (m, 1H), 7.39 – 7.52 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

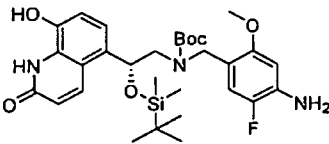
(R)-(4-氨基-2-甲氧基苄基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸第三丁基酯



自2-甲氧基-4-硝基苄醛

LCMS方法11；Rt 3.57 min；ES⁺ 570.4

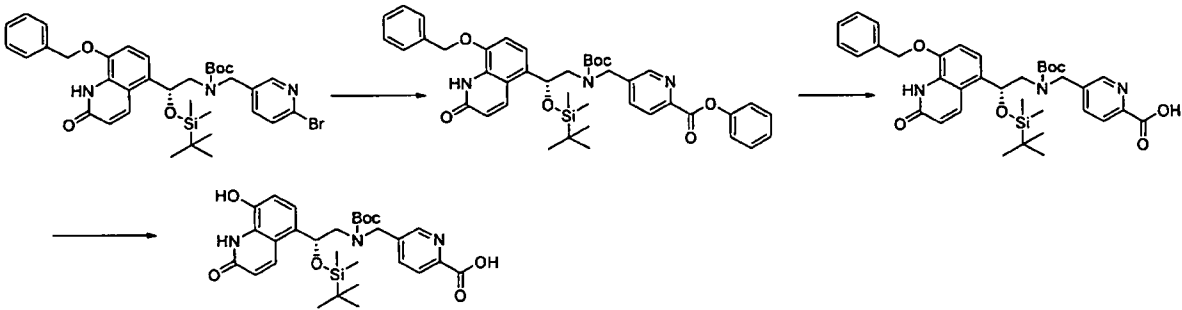
(R)-(4-氨基-5-氟-2-甲氧基苄基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸第三丁基酯



自5-氟-2-甲氧基-4-硝基苄醛

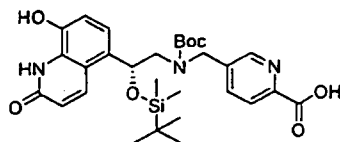
LCMS方法12；Rt 3.60 min；ES⁺ 588.5

程序4A



(R)-5-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)氨基)羧基)-2-甲氧基-4-硝基苄基

基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基甲酸



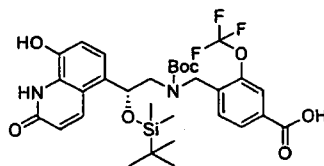
【0184】(R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)((6-溴吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(如程序4描述於步驟2中使用2-溴-5-甲醯基吡啶製備)(1.47克, 2.12毫莫耳)於甲苯(50毫升)之溶液添加甲酸苯酯(1.03克, 8.47毫莫耳), 加入4,5-貳(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶(0.294克, 0.24毫莫耳), 三乙基胺(0.59毫升, 4.24毫莫耳), 混合物以氮氣除氣15分鐘。加入乙酸鈹(0.057克, 0.25毫莫耳)及混合物於80°C加熱18小時。又加入甲酸苯酯(1.03克, 8.47毫莫耳), 加入4,5-貳(二苯基膦基)-9,9-二甲基吡啶(0.294克, 0.24毫莫耳), 三乙基胺(0.59毫升, 4.24毫莫耳), 及乙酸鈹(0.057克, 0.25毫莫耳), 及反應又於80°C加熱24小時。反應混合物於減壓下蒸發至初體積的約1/3及然後以乙酸乙酯稀釋。有機相以水洗滌, 以鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂脫水, 過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至100%乙酸乙酯)獲得主成分。此物料溶解於甲醇(20毫升)及加入2M水性氫氧化鈉(2毫升)。反應混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物經濃縮及加水。水相以醚洗滌及然後水相pH調整至5。水相以DCM萃取(3次), 組合DCM萃取物通過斥水性玻璃料及於減壓下蒸發。殘餘物溶解於乙醇(30毫升)及加入10% Pd-C(0.064克)接著加入1-甲基-1,4-環己二烯(0.282克, 3.00毫莫耳)。反應混合物加熱至回流及回流加熱3小時。反應混合物經過濾

及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(0.314克，26%)。

LCMS方法11；Rt 3.37 min；ES⁺ 570.6

也藉此種方法製備：

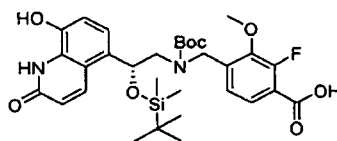
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酸



始於4-溴-2-(三氟甲氧基)苄醛。

LCMS方法12；Rt 3.02 min；ES⁺ 653.5

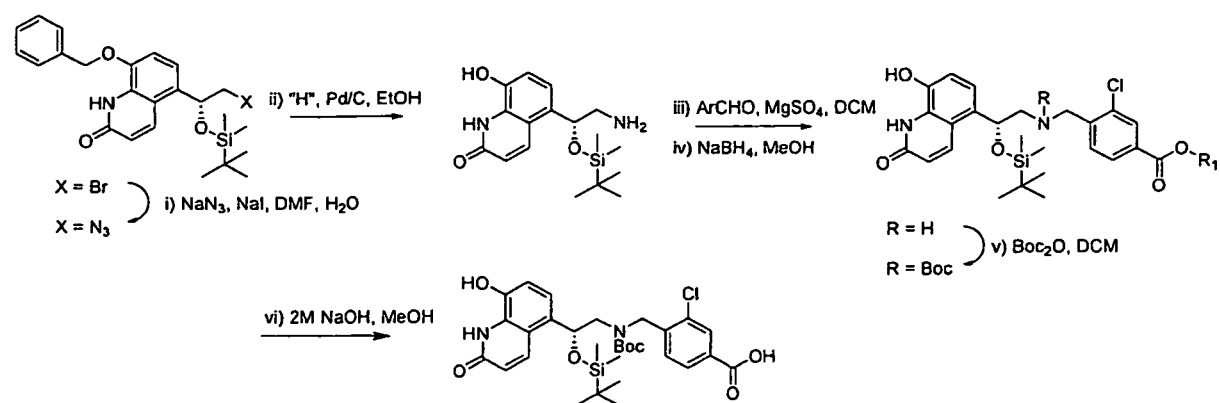
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-氟-3-甲氧基苯甲酸



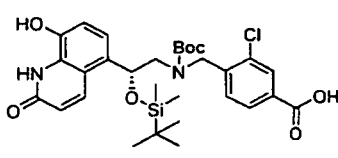
始於4-溴-3-氟-2-甲氧基苄醛。

LCMS方法12；Rt 3.02 min；ES⁺ 653.5

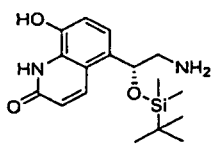
程序4B



(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-氯苯甲酸



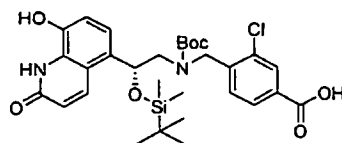
步驟 1：(R)-5-(2-胺基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮



【0185】 (R)-5-(2-疊氮基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)喹啉-2(1H)-酮(8.5克，18.9毫莫耳)於乙醇(120毫升)之溶液添加10%鈰/木炭(8.5克)接著添加1-甲基-1,4-環己二烯(21毫升，186.9毫莫耳)，及反應混合物於60℃加熱1小時。讓反應冷卻至室溫及懸浮液經過濾。濾餅又以乙醇洗滌及濾液於減壓下蒸發。殘餘物以異己烷濕磨，藉過濾回收固體及接著於減壓下乾燥獲得標題化合物(5.55克，88%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8.22 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J=4.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 9H), 0.20 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

步驟2：(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-氯苯甲酸

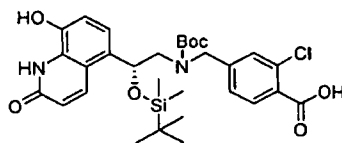


【0186】 標題化合物係如於製備4中使用步驟3及步驟5製備。

LCMS方法11； R_t 3.76； ES^+ 603.3/605.4

也以相同方式製備：

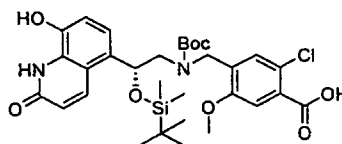
(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-氯苯甲酸



始於2-氯-4-甲醯基苯甲酸甲酯

LCMS方法11； R_t 3.70； ES^+ 603.3/605.4

(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-氯-5-甲氧基苯甲酸



始於2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯甲酸苯酯

LCMS方法11；Rt 3.88；ES⁺ 633.5/635.6

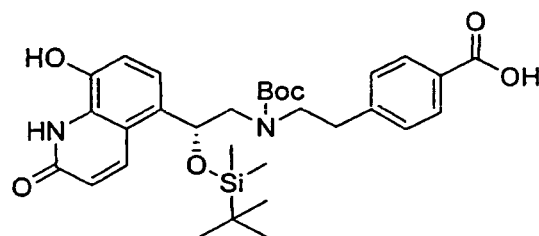
2-氯-4-甲醯基-5-甲氧基苯甲酸苯酯之合成

【0187】 4-溴-2-甲氧基苄醛(1.0克，4.56毫莫耳)於乙腈(15毫升)之經攪拌溶液添加N-氯丁二醯亞胺(0.731克，5.48毫莫耳)，反應混合物於80℃加熱18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌及以鹽水洗滌(2次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物溶解於甲苯(20毫升)及甲酸苯酯(2毫升，18.3毫莫耳)，加入4,5-貳(二苯基磷基)-9,9-二甲基吡啶(0.642克，1.11毫莫耳)，三乙基胺(1.27毫升，9.13毫莫耳)，混合物以氮氣除氣15分鐘。加入乙酸鈮(0.122克，0.54毫莫耳)，及反應又於80℃加熱18小時。反應混合物於減壓下蒸發至初體積的約1/3及然後以乙酸乙酯稀釋。有機相以水洗滌，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至100%乙酸乙酯)獲得標題化合物(0.554克，42%)。

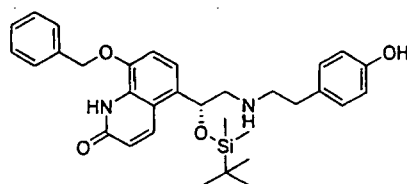
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 10.47 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 4.02 (s, 3H).

程序5

(R)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苯甲酸之製備



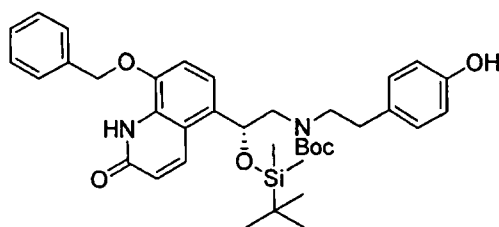
步驟1：(R)-8-(苄基氧基)-5-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((4-羥基苯基乙基)胺基)乙基)喹啉-2(1H)-酮



【0188】 (R)-8-(苄基氧基)-5-(2-溴-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(1.0克，2.05毫莫耳)於NMP(2毫升)之混合物添加酪胺(1.41克，10.2毫莫耳)。混合物於80℃加熱18小時。混合物以乙酸乙酯稀釋及以10%水性硫酸氫鉀及鹽水(2次)循序洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(2.58克，93%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 9.30 - 9.30 (m, 1H), 8.27 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 6H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 3H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 3H), 1.65 (br s, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

步驟2：(2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(4-羥基苯基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯

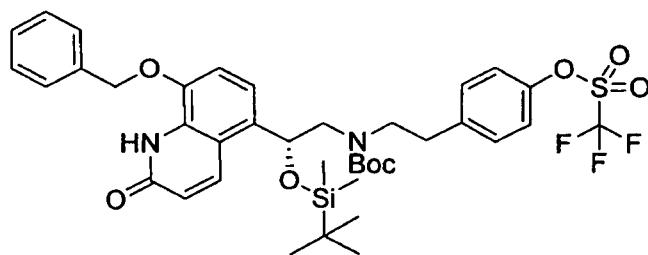


【0189】 (R)-8-(苄基氧基)-5-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-((4-羥基苯基乙基)胺基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(6.0克，11.02毫莫耳)於DCM(75毫升)之經攪拌溶液添加二碳酸二-第三丁酯(2.18克，

16.5毫莫耳)於DCM(15毫升)之溶液。反應混合物於室溫攪拌2小時。於減壓下蒸發去除溶劑，殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至3:2異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(6.30克，89%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 $^{\circ}\text{C}$); δ 9.94 - 9.92 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.70 - 6.67 (m, 2H), 6.56 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.31 (s, 3H), 3.37 - 3.23 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

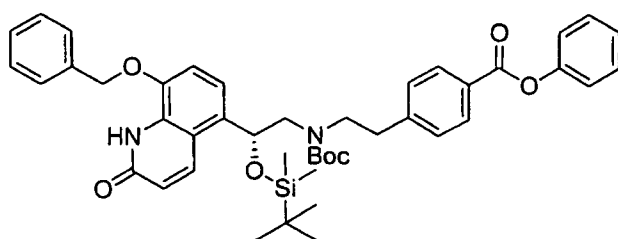
步驟3：(R)-4-(2-((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯基三氟甲烷磺酸酯



【0190】(2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(4-羥基苯乙基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯(6.3克，9.78毫莫耳)於DCM(100毫升)於0 $^{\circ}\text{C}$ 之冷卻溶液添加三乙基胺(2.72毫升，19.56毫莫耳)，接著添加2-[N,N-貳(三氟甲烷磺醯基)胺基]-5-氯吡啶(4.21克，10.76毫莫耳)及混合物於0 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌2小時。去除冷媒及2M水性氫氧化鈉(25毫升)添加至反應混合物，混合物攪拌15分鐘。分離有機相，以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(7.3克，96%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$); δ 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.70 - 6.67 (m, 2H), 6.56 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.31 (s, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

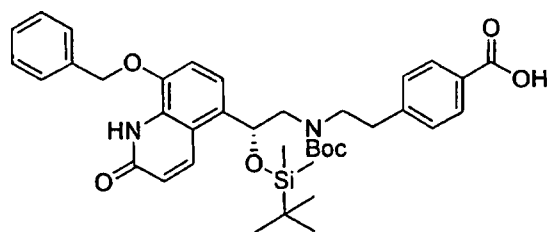
步驟 4：4-(2-((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯甲酸(R)-苯基酯



【0191】 (R)-4-(2-((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯基三氟甲烷磺酸酯(7.29克，9.4毫莫耳)於甲苯(75毫升)之溶液添加甲酸苯酯(4毫升，37.57毫莫耳)，4,5-貳(二苯基磷基)-9,9-二甲基吡啶(1.3克，2.25毫莫耳)，三乙基胺(2.61毫升，18.81毫莫耳)，混合物以氮氣除氣15分鐘。加入乙酸鈣(0.242克，1.12毫莫耳)，及反應於80 $^\circ\text{C}$ 加熱6小時。反應混合物於減壓下蒸發至初體積的約1/3及然後以乙酸乙酯稀釋。有機相以水洗滌，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至100%乙酸乙酯)獲得標題化合物(4.5克，64%)。

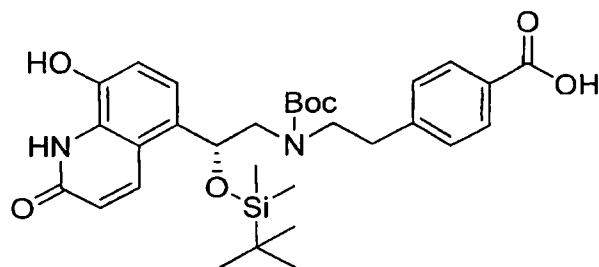
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C); δ 9.98 - 9.96 (m, 1H), 8.29 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 8H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

步驟5：(R)-4-(2-((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯甲酸



【0192】 4-(2-((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯甲酸(R)-苯基酯(4.5克，6.0毫莫耳)於THF(30毫升)之溶液添加2M水性氫氧化鈉(30毫升)及混合物於室溫攪拌16小時。於減壓下蒸發去除溶劑至半量原始體積及然後以水(25毫升)稀釋。所得混合物使用2M水性鹽酸酸化至pH 3，然後以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機相循序以水洗滌，以鹽水(25毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(4克，100%)。材料直接用於次一步驟。

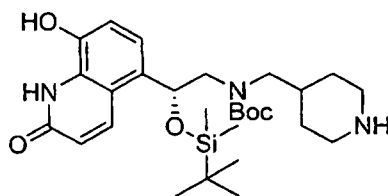
步驟6：(R)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苯甲酸



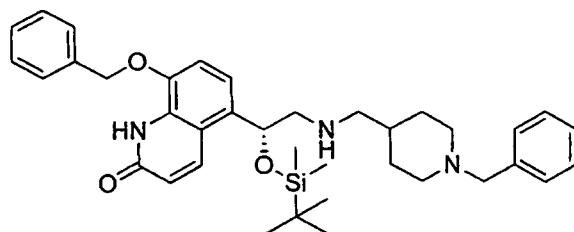
【0193】 (R)-4-(2-((2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯甲酸(4克， 5.95毫莫耳)於乙醇(100毫升)之溶液添加10% Pd-C(2克)及1-甲基-1,4-環己二烯(3.29毫升， 29.76毫莫耳)，及混合物於80℃加熱3.5小時。反應混合物通過矽藻土濾墊過濾，矽藻土又以乙醇洗滌。濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(3.5克， 100%)。

程序6

(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羟基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)(哌啶-4-基甲基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯之製備



步驟1：(R)-8-(苄基氧基)-5-(2-(((1-苄基哌啶-4-基)甲基)胺基)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮

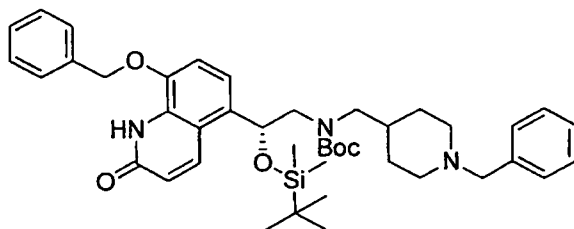


【0194】 (R)-8-(苄基氧基)-5-(2-溴-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(2.39克， 4.90毫莫耳)於NMP(4毫升)之混合物添加(1-苄基哌啶-4-基)甲胺(5克， 24.5毫莫耳)。混合物於

80°C 加熱18小時。混合物以乙酸乙酯稀釋及循序以水(2次)及鹽水(2次)洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水及濾液經蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%DCM至40:1 DCM/7M氨/甲醇)獲得標題化合物(2.65克, 88%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 9.19 - 9.15 (m, 1H), 8.30 - 8.28 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 5H), 7.31 (d, J=4.4 Hz, 5H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H); 5.16 (s, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 3H), 2.71 (dd, J=4.0, 12.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 1.94 (dd, J=11.7, 11.7 Hz, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.19 (s, 3H).

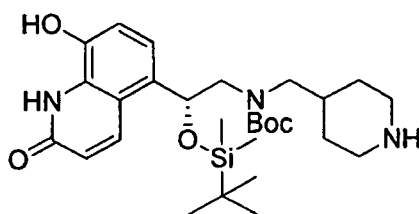
步驟2: (2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(1-苄基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯



【0195】 (R)-8-(苄基氧基)-5-(2-(((1-苄基哌啶-4-基)甲基)胺基)-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(2.65克, 4.33毫莫耳)於DCM(25毫升)之經攪拌溶液添加二碳酸二-第三丁酯(1.13克, 5.18毫莫耳)於DCM(5毫升)之溶液。反應混合物於室溫攪拌16小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%DCM至30:1 DCM/7M氨/甲醇)獲得標題化合物(2.83克, 92%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$); δ 9.96 (s, 1H), 8.30 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 9H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.38 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.40 (s, 10H), 1.22 - 1.09 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

步驟3：(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)(哌啶-4-基甲基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯

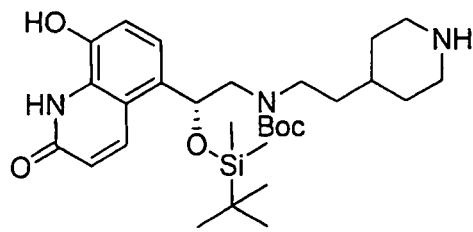


【0196】(2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(1-苄基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯(2.80克，4.33毫莫耳)於乙醇(30毫升)之經攪拌溶液添加10%Pd/C(2.8克)及1-甲基-1,4-環己二烯(4.86毫升，43.3毫莫耳)。反應混合物加熱至回流[小心-氣體激烈逸出]及回流加熱1小時。懸浮液經過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(2.26克，98%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$); δ 8.26 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 5.37 - 5.35 (m, 1H), 3.22 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.08 (ddd, $J=7.0, 14.3, 17.8$ Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.43 - 1.41 (m, 14H), 0.87 - 0.85 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.14 (d, $J=2.1$ Hz, 3H).

也藉此種方法製備(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)(2-(哌啶-4-基)乙基)胺基甲酸

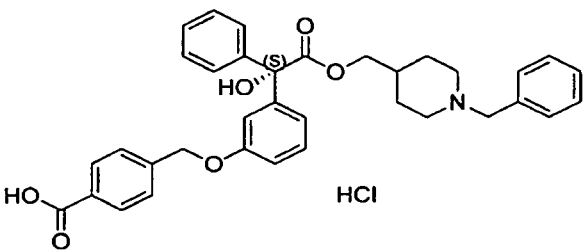
(R)-第三丁基酯



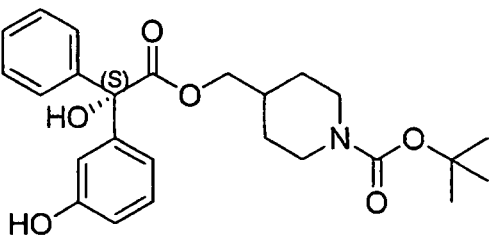
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C); δ 8.26 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 5.37 - 5.35 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.20 - 0.95 (m, 3H), 0.87 - 0.85 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.14 (d, J=2.1 Hz, 3H).

程序6

(S)-4-((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羟基-2-侧氧基-1-苄基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸鹽酸鹽之製備



步驟1：4-((2-羟基-2-(3-羟基苯基)-2-苯基乙酯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(S)-第三丁基酯

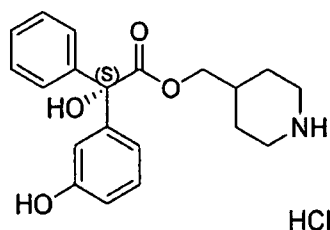


【0197】 (S)-2-羟基-2-(3-羟基苯基)-2-苯基乙酸(10.69克，43.77毫莫耳)於DMF(30毫升)之經攪拌溶液添加碳酸氫鉀(8.76克，87.5毫莫耳)及混合物於室溫攪拌10分鐘。加入4-(甲苯磺酰基氧基

甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(如實施例1，步驟5中描述)(16.17克，43.77毫莫耳)於DMF(55毫升)之溶液及反應混合物於60℃加熱27小時。以乙酸乙酯稀釋及以水性碳酸氫鈉洗滌(兩次)，以鹽水洗滌及以無水硫酸鎂脫水。濾液於減壓下蒸發及殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至2:3異己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(13.42克，69%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9.35 (s, 1H), 7.33 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.87 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.48 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.10 - 0.83 (m, 2H).

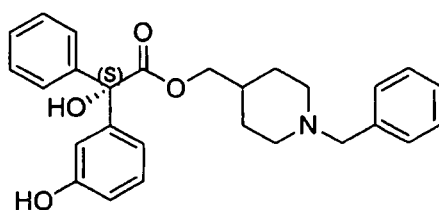
步驟2：2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S)-哌啶-4-基甲基酯鹽酸鹽



【0198】4-((2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(S)-第三丁基酯(7.07克，16.01毫莫耳)於1,4-二噁咄(20毫升)之溶液添加HCl-二噁咄溶液(4M，80毫升)及反應混合物於室溫攪拌1小時30分鐘。於減壓下蒸發去除溶劑獲得標題化合物(5.9克，97%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 9.38 (s, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.34 (d, $J=4.0$ Hz, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 2H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.02 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.21 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.68 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H).

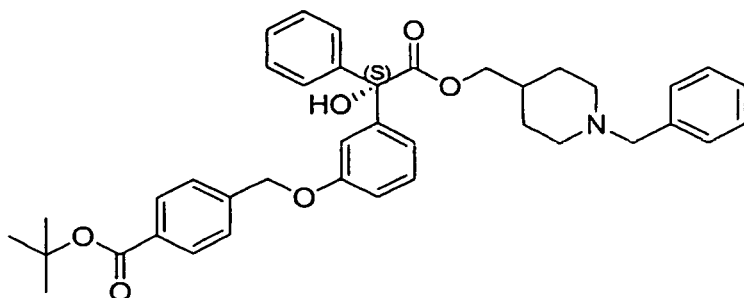
步驟3：2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基-哌啶-4-基)甲基酯



【0199】 2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S)-哌啶-4-基甲基酯鹽酸鹽(5.9克，15.61毫莫耳)於DCM(160毫升)之經攪拌之懸浮液添加苄醛(2.38毫升，23.4毫莫耳)及於30℃攪拌1小時。加入三乙醯氧基硼氫化鈉(6.62克，31.2毫莫耳)及反應混合物於30℃攪拌2小時。又加入三乙醯氧基硼氫化鈉(1.65克，7.8毫莫耳)及混合物於30℃攪拌18小時。反應混合物以飽和水性碳酸氫鈉淬熄及去除有機相。水相又以DCM萃取。組合有機相以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%DCM至9:1 DCM/甲醇)獲得標題化合物(13.42克，69%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 9.33 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 9H), 7.11 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 2H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.99 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.72 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 3H), 1.12 (q, J=11.8 Hz, 2H).

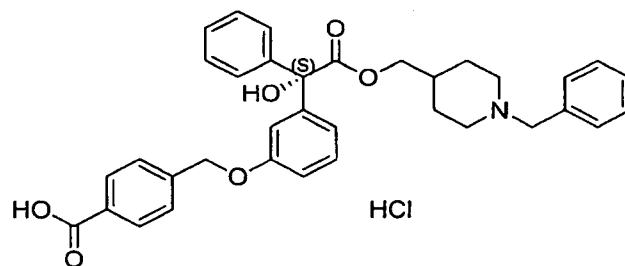
步驟4：4-((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸(S)-第三丁基酯



【0200】 2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基-哌啶-4-基)甲基酯(1.23克，2.84毫莫耳)於DMF(15毫升)之經攪拌溶液添加碳酸鉀(0.785克，5.69毫莫耳)及混合物於室溫攪拌5分鐘。加入4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯(0.924克，6.83毫莫耳)及反應混合物於40°C加熱8小時。以乙酸乙酯稀釋及以水性碳酸氫鈉洗滌(兩次)，以鹽水洗滌及以無水硫酸鎂脫水。濾液於減壓下蒸發及殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%DCM至7:3 DCM/甲醇)獲得標題化合物(1.89克，100%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 11H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 2H).

步驟5: (S)-4-((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸鹽酸鹽



【0201】 4-((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸(S)-第三丁基酯(1.89克，3.04毫莫耳)於1,4-二噁咢(5毫升)之經攪拌溶液添加HCl-二噁咢溶液(4M，15毫升)，反應混合物於室溫攪拌18小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得標題化合物(1.83克，100%)。

S

O=C(O)c1ccc(COC2=CC=C(C=C2)[C@H](O)(C3=CC=CC=C3)C(=O)OCC4CCN(CC4)Cc5ccccc5)cc1
HCl

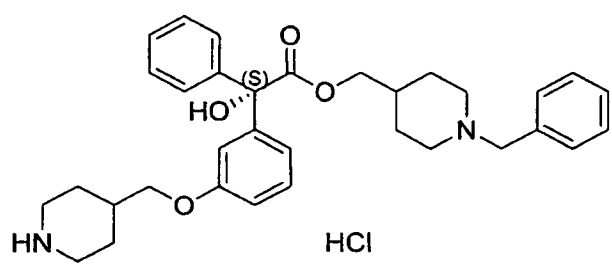
程序 8

O=C(OCCOc1ccc(cc1)[C@H](O)(Cc2ccccc2)C(=O)OCC3CCN(Cc4ccccc4)CC3)Cl

程序9

TF1055011

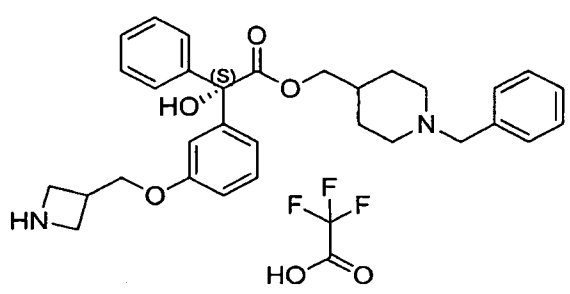
啖-4-基)甲基酯鹽酸鹽之製備



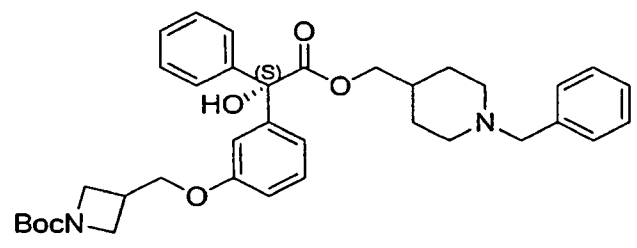
【0204】 標題化合物係如程序7之描述製備，以4-(甲苯磺醯基氧基甲基)哌啖-1-羧酸第三丁酯(如實施例1，步驟5中描述)置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

程序10

2-(3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啖-4-基)甲基酯2,2,2-三氟乙酸鹽之製備



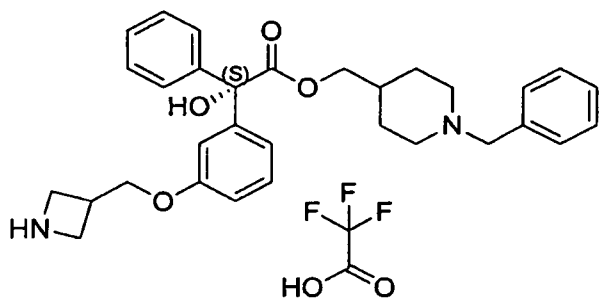
步驟1：3-((3-(2-((1-苄基哌啖-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)吡啶-1-羧酸(S)-第三丁基酯



【0205】 標題化合物係如程序7之描述製備，以3-(溴甲基)吡啶-1-羧酸第三丁基酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁基酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.35 – 7.21 (6H), 6.89 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 6H), 3.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.71 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.71 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.83 (dd, J=11.4, 11.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22 - 1.08 (m, 2H).

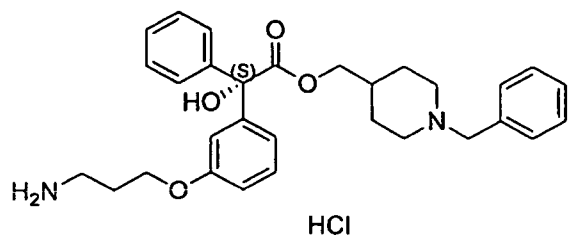
步驟2：2-(3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯2,2,2-三氟乙酸鹽



【0206】 3-((3-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)吡啶-1-羧酸(S)-第三丁基酯(0.388克，0.65毫莫耳)於DCM(2毫升)之溶液添加三氟乙酸(2毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑及標題化合物未經純化即用於次一步驟。

程序11

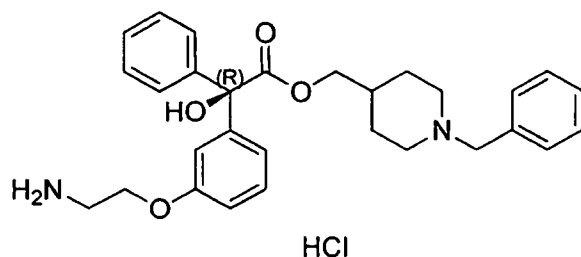
2-(3-(3-氨基丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽之製備



【0207】 標題化合物係如程序7之描述製備，以3-(溴丙基)胺基甲酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

程序12

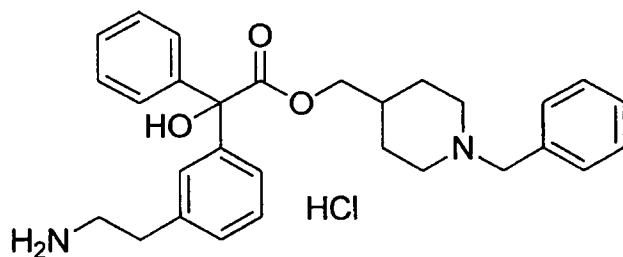
2-(3-(3-胺基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽之製備



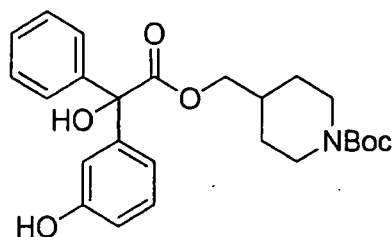
【0208】 標題化合物係如程序7之描述製備，以(R)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸置換步驟1中之(S)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸，及以(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

程序13

2-(3-(2-胺基乙基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯之製備



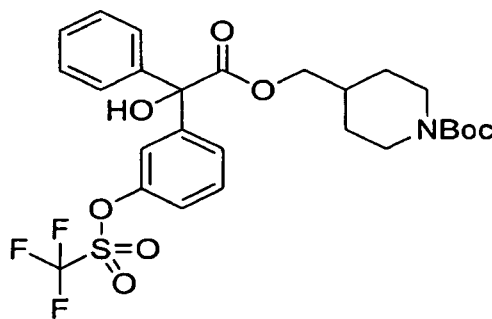
步驟1：4-((2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



【0209】 4-((2-(3-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(18.4克，34.6毫莫耳)於乙醇(300毫升)之經攪拌溶液添加10% Pd/C(4.6克)及1-甲基-1,4-環己二烯(19.6毫升，173.2毫莫耳)。反應混合物回流加熱2小時。懸浮液通過矽藻土濾墊過濾，及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(15.5克，100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7.41 - 7.30 (m, 6H), 7.20 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=2.1$, 8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.10 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.49 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 - 1.04 (m, 1H).

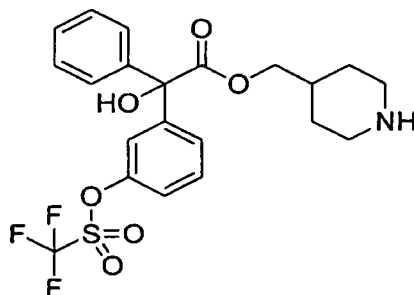
步驟2：4-((2-羥基-2-苯基-2-(3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯基)乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯



【0210】 標題化合物係如程序5步驟3之描述製備，以4-((2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯置換(2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(1-苄基哌啶-4-基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯。

產物直接用於次一步驟。

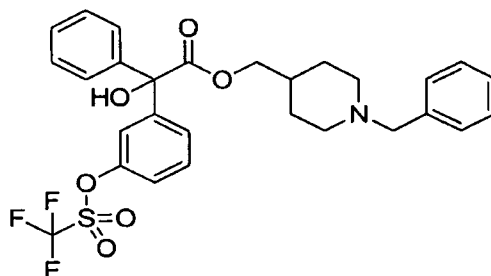
步驟3：2-羥基-2-苯基-2-(3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯基)乙酸哌啶-4-基甲基酯鹽酸鹽



【0211】 標題化合物係如程序7步驟2之描述製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 7.57 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 4.06 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.21 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H).

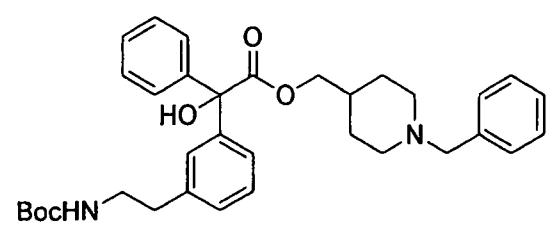
步驟4：2-羥基-2-苯基-2-(3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0212】 標題化合物係如程序7步驟3之描述製備。

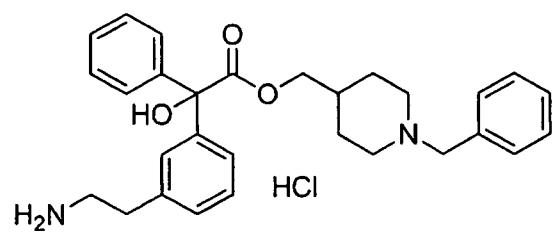
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 11H), 4.33 (s, 1H), 4.12 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.82 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H).

步驟5：2-(3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0213】 2-羥基-2-苯基-2-(3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(1.56克，2.77毫莫耳)，N-[2-(三氟硼代核基)乙基]胺基甲酸第三丁酯鉀(0.7克，2.79毫莫耳)，乙酸鈮(II)(0.09克，0.41毫莫耳)，RuPhos(0.39克，0.83毫莫耳)及碳酸銨(2.92克，8.3毫莫耳)於甲苯/水(30毫升，3:1)之混合物以氮氣徹底除氣及然後於95℃加熱16小時。反應混合物分溶於DCM及鹽水。有機相通過斥水性玻璃料及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%己烷至100%乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.21克，78%)。

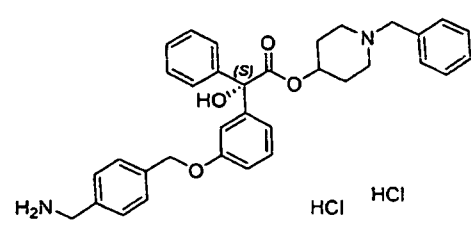
步驟6：2-(3-(2-胺基乙基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽



【0214】 標題化合物係如程序7步驟2之描述製備。

程序14

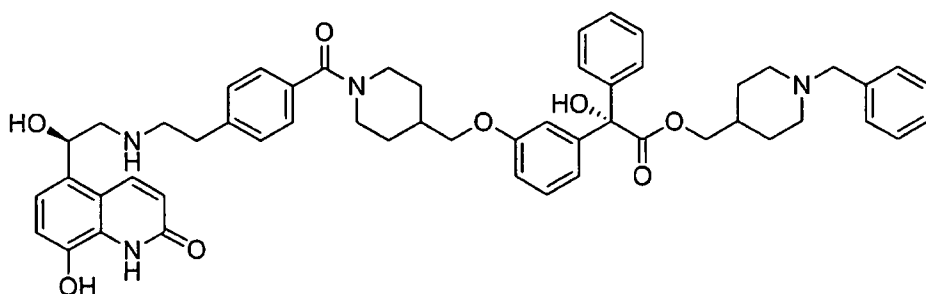
(S)-2-(3-((4-(胺基甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸 1-苄基哌啶-4-基酯二鹽酸鹽之製備



【0215】 標題化合物係如程序6之描述製備，以(4-(溴甲基)苄基)胺基甲酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苄甲酸第三丁酯。

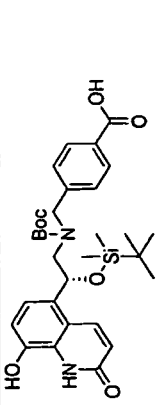
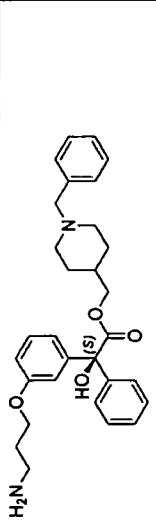
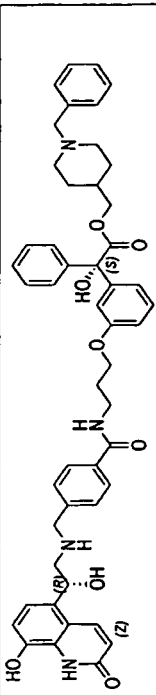
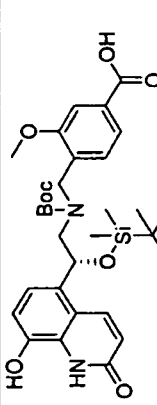
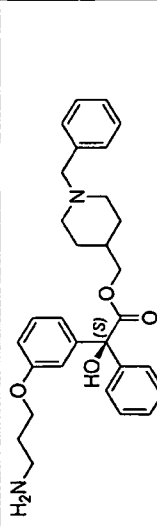
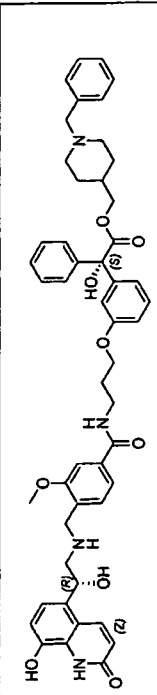
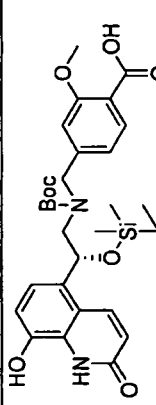
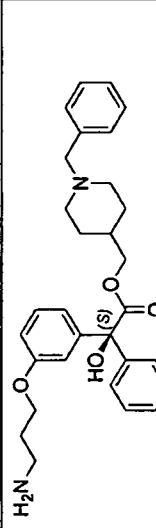
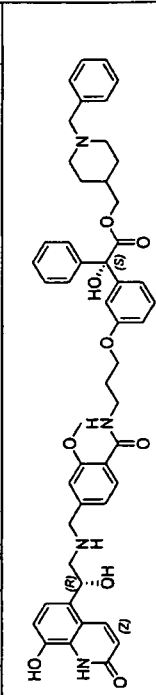
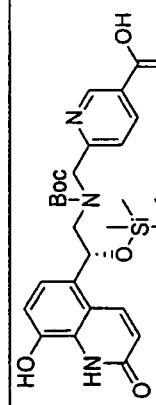
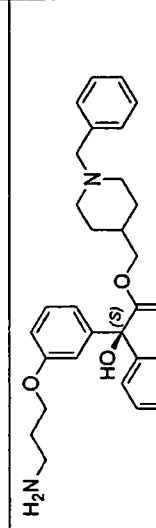
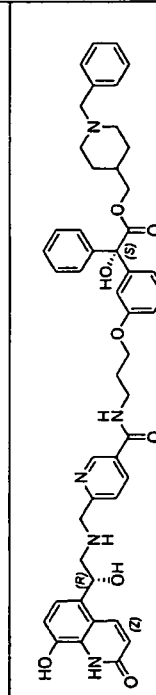
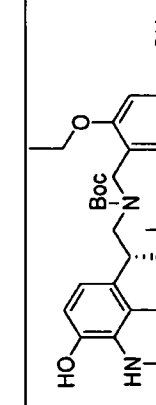
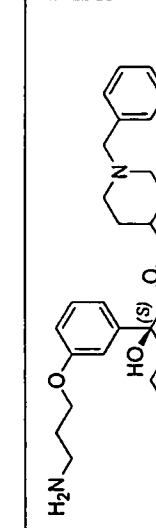
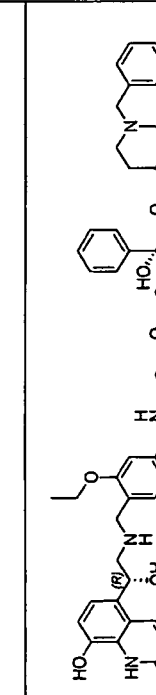
實施例5

2-羥基-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苄基)-2-苄基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物31)

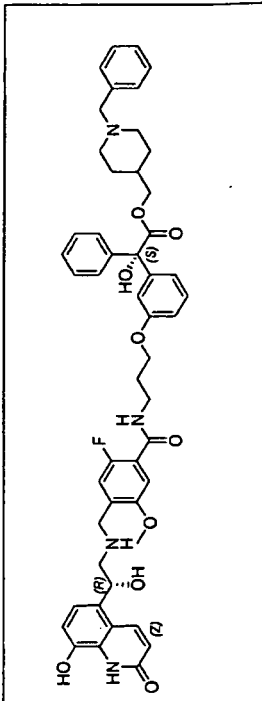
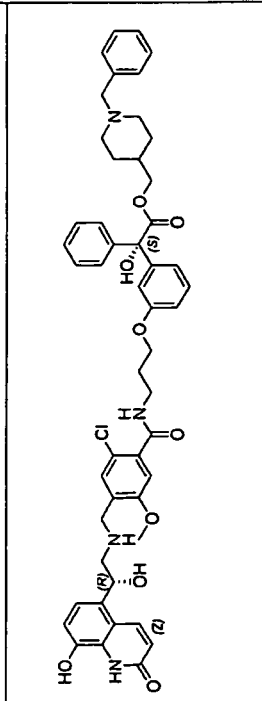
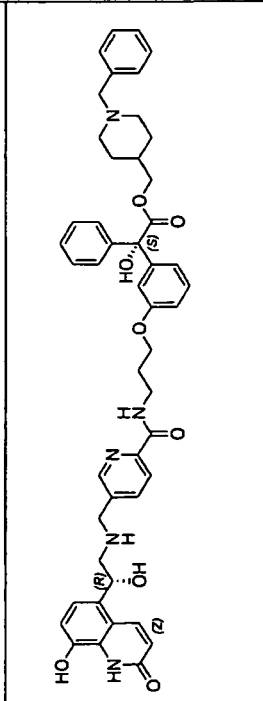
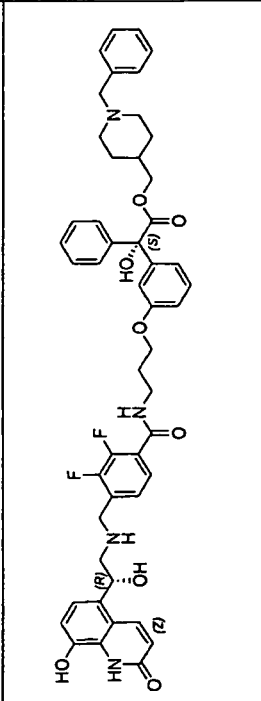
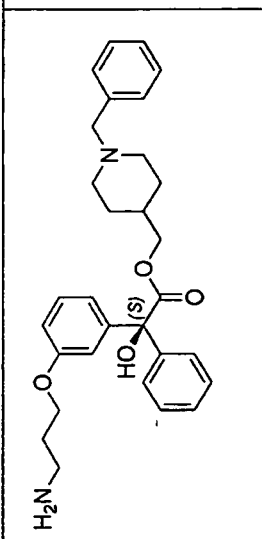
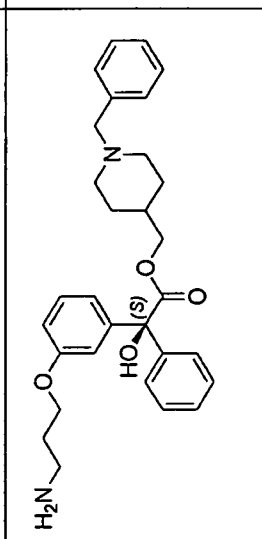
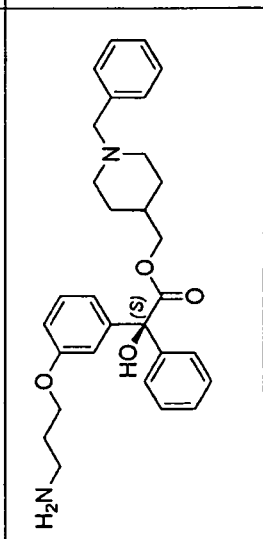
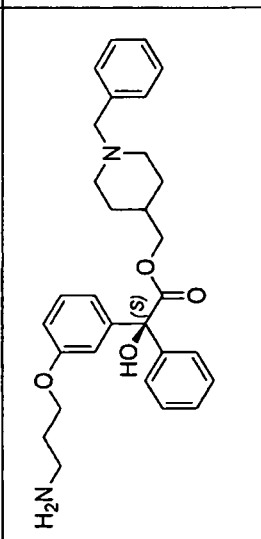
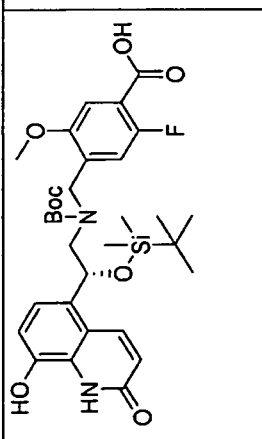
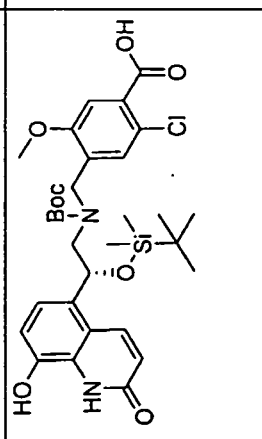
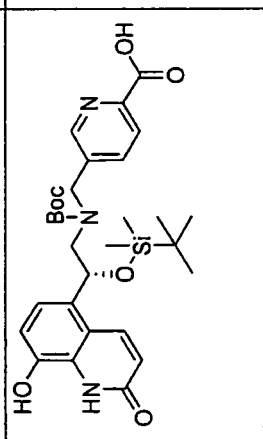
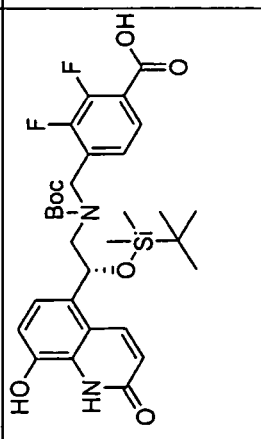


【0216】 (R)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄甲酸(0.13克，0.23毫莫耳)及N,N-二異丙基乙基胺(0.066毫升，0.38毫莫耳)於DMF(2毫升)之經攪拌溶液添加HATU(0.11克，0.29毫莫耳)及混合物於室溫攪拌30分鐘。加入2-羥基-2-苄基-2-(3-(哌啶-4-基甲氧基)苄基)乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽(0.11克，0.19毫莫耳)於DMF(1毫升)及反應混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水及鹽水(2次)洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，及濾液於減壓下蒸發。殘餘物以HCl-二噁吡溶液(4M，15毫升)處理，及反應混合物於室溫攪拌18小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉反相製備性HPLC純化。獲得標題化合物(31)。

【0217】 下列化合物係如實施例4中描述製備，但以相關酸耦合至適當胺。

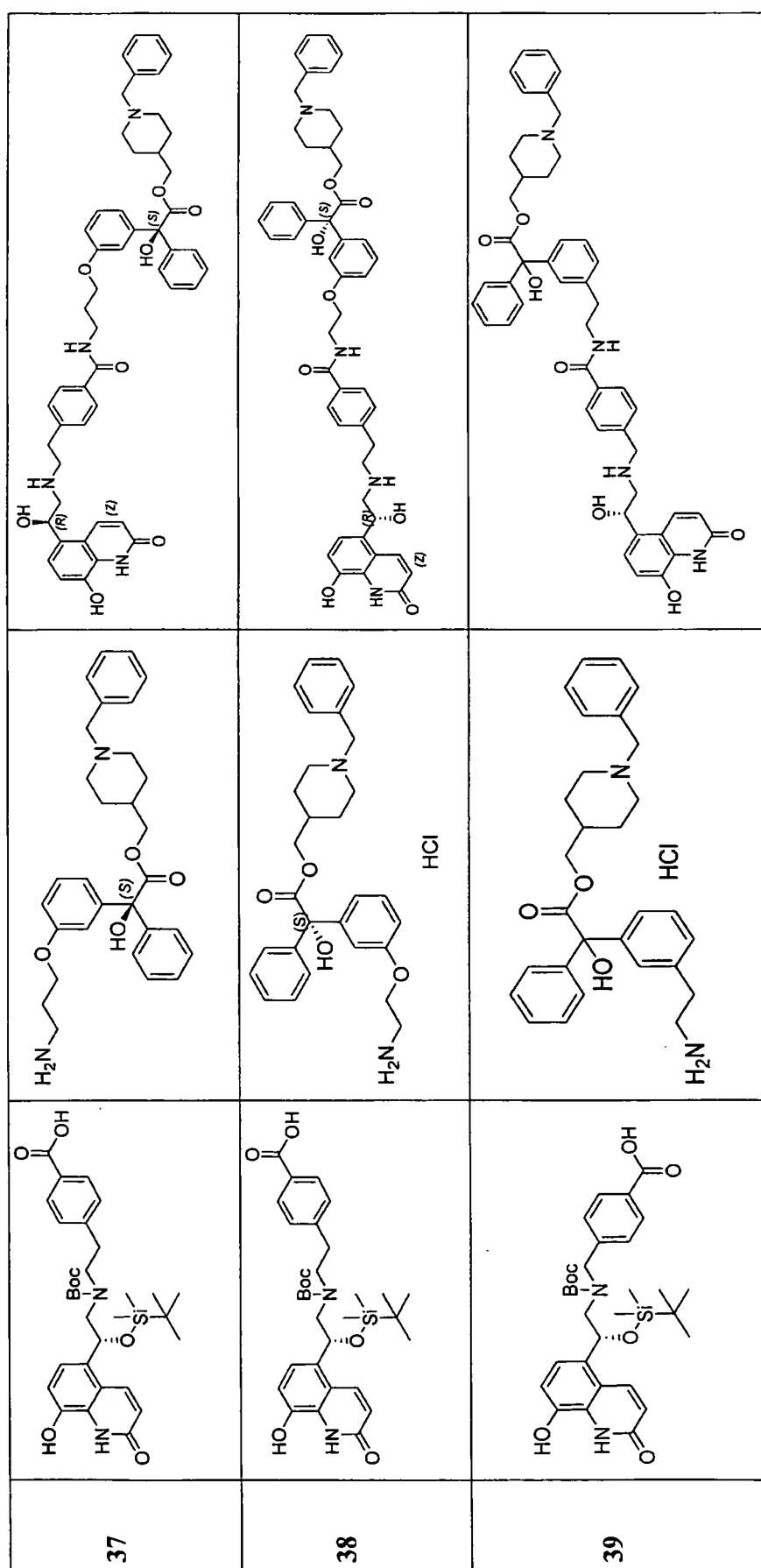
N	相關酸	相關胺	結構式
32			
32A			
32B			
32C			
32D			

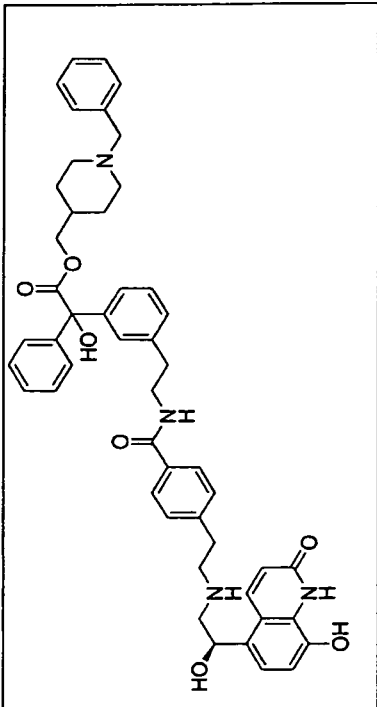
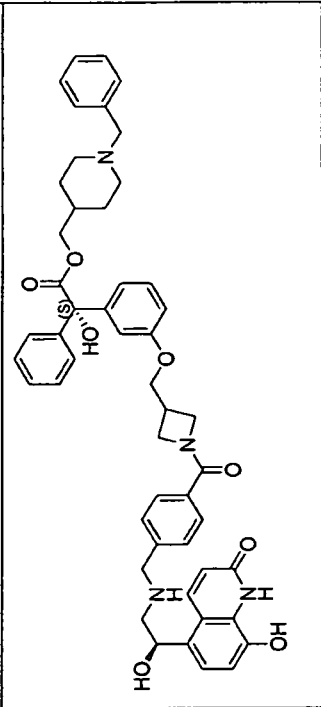
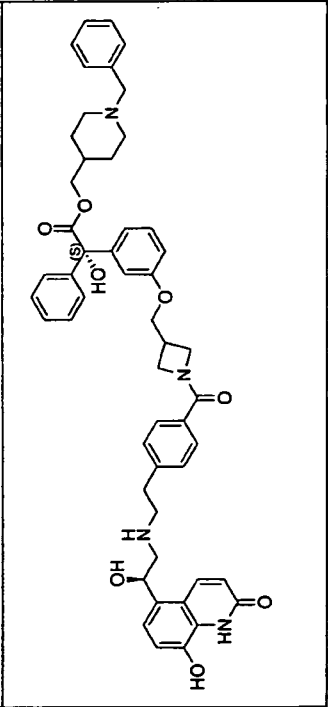
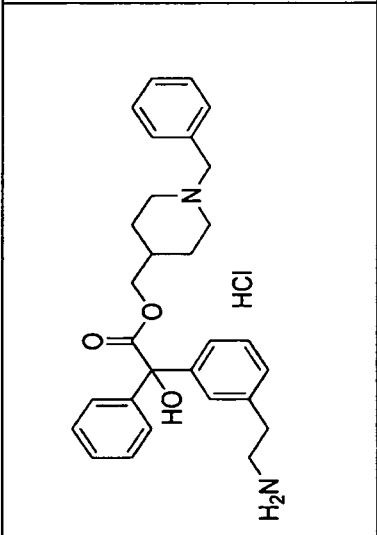
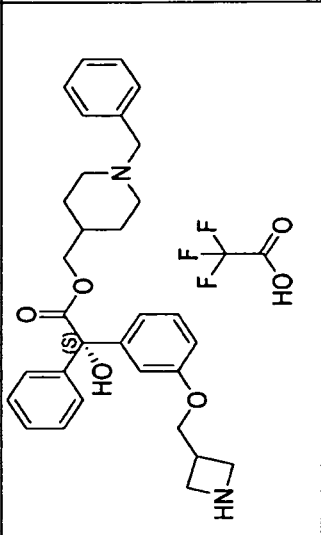
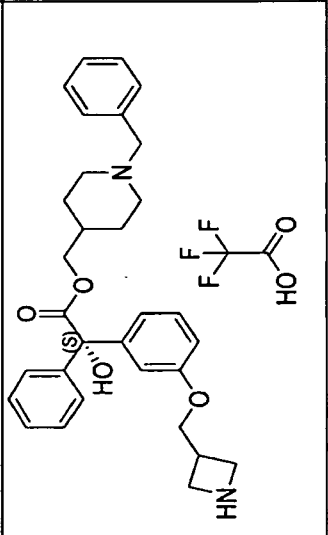
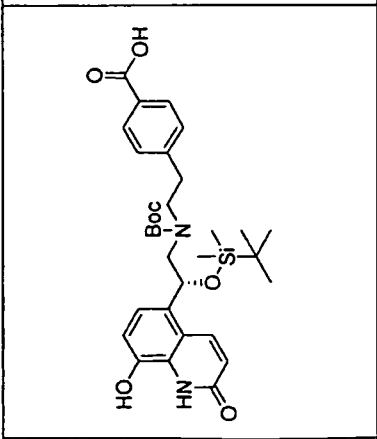
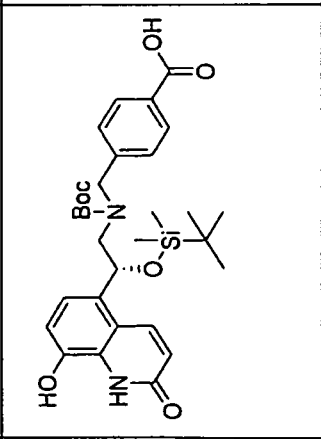
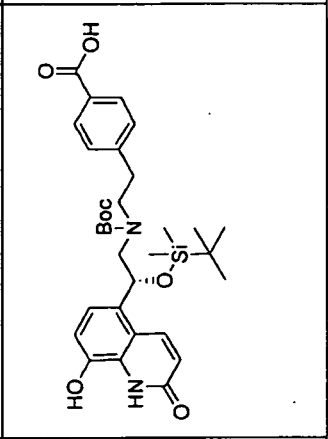
32E			
32F			
32G			
32H			

			
			
			
32I	32J	32K	32L

32M			
33			
33A			
34			

35	36	36A
35	36	36A
35	36	36A



		
		
		
40	41	42



2

42D			
42E			
42F			

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量 除非另行 陳述)
31	7.32	7	(DMSO-d ₆ , 90 °C); δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 3H), 6.52 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 2.84 - 2.76 (m, 3H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 3H), 1.24 - 1.07 (m, 4H).	一甲酸鹽
32	7.18	7	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 6H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.57 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 4H), 2.55 (dd, J=10.4, 12.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.70 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.36 (q, J=12.5 Hz, 2H).	甲酸鹽
32A	2.47	11	(MeOD); δ 8.47 (s, 2H), 8.26 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.25 (m, 14H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.91 (dd, J=2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 2H), 3.29 (d, J=12.7 Hz, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 2H).	甲酸鹽
32B	2.51	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 13H), 7.14 (dd, J=1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 3H), 6.93 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=4.8, 8.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.53 (dd, J=10.2, 12.2 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 2H).	一甲酸鹽

32C	2.46	11	(MeOD); δ 8.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 12H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=5.2, 7.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.59 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H).	一甲酸鹽
32D	2.53	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 7H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 7.24 (dd, J=8.3, 8.3 Hz, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 4H), 4.11 - 4.03 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 2.37 (dd, J=11.9, 11.9 Hz, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.44 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 2H).	一甲酸鹽
32E	2.55	11	(MeOD); δ 8.39 (s, 2H), 8.33 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 6H), 4.05 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.57 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.76 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 2H).	甲酸鹽
32F	2.51	11	(MeOD); δ 8.43 (s, 2H), 8.31 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.42 - 7.24 (m, 9H), 7.05 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 9H), 3.58 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.14 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.76 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H).	甲酸鹽
32G	2.55	11	(MeOD); δ 8.36 (s, 2H), 8.14 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 12H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 3H), 6.78 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.12 (d, J=2.8 Hz, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.45 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 4H), 2.43 (dd, J=11.0, 12.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.58 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 8H).	甲酸鹽

32H	2.49	11	(MeOD); δ 8.46 (s, 2H), 8.32 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.23 (m, 14H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=4.2, 9.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 8H), 3.56 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H).	甲酸鹽
32I	2.48	11	(MeOD) δ 8.46 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 12H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 6.91 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.36 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 2H), 3.23 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.10 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.72 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H).	甲酸鹽
32J	2.48	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 12H), 7.09 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=5.2, 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (t, J=6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 2.57 (dd, J=11.7 Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.68 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H).	甲酸鹽
32K	2.47	11	(MeOD); δ 8.66 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.31 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 6H), 7.37 - 7.22 (m, 6H), 7.10 (dd, J=2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.63 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=4.5, 8.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 6H), 3.62 (t, J=6.6, 6.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.69 (dd, J=11.5, 11.5 Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 1.72 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H).	甲酸鹽
32L	2.49	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 6H), 7.36 - 7.21 (m, 6H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.64 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=4.0, 8.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 6H), 3.95 (s, 2H), 3.57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.57 (dd, J=10.0, 12.5 Hz, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.69 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H).	一甲酸鹽

32M	2.53	11	(MeOD) d 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 7H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.63 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=4.2, 8.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 4H), 4.05 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.58 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.24 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.71 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H).	一甲酸鹽
33	7.28	7	(DMSO-d ₆ , 90 °C); δ 8.23 (s, 2H), 8.19 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 13H), 7.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 4H), 6.53 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.00 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 1.88 - 1.61 (m, 5H), 1.56 - 1.43 (m, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 4H).	甲酸鹽
33A	2.52	1	(DMSO-d ₆); δ 8.35 (s, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 - 7.26 (m, 15 H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 3H), 6.61 - 6.59 (m, 1H), 5.31 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.54 - 4.53 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.04 - 2.78 (m, 8H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 6H), 1.24 - 1.13 (m, 4H).	甲酸鹽
34	7.39	7	(DMSO-d ₆ , 90 °C); δ 8.63 (t, J=7.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.17 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 11H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 3H), 6.75 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.15 (t, J=6.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.86 (d, J=6.5 Hz, 4H), 2.71 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 2H).	甲酸鹽
35	2.50	11	(DMSO--d ₆); δ 10.54 - 10.48 (m, 2H), 9.57 - 9.47 (m, 1H), 8.64 - 8.64 (m, 2H), 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 8H), 7.36 - 7.24 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 6.59 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.26 (dt, J=6.0, 18.4 Hz, 2H), 4.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.54 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 4H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.27 - 1.11 (m, 3H).	TFA

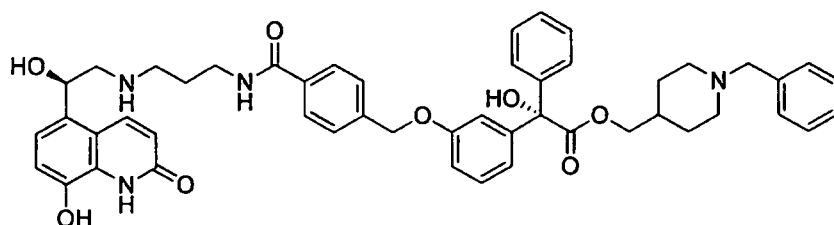
36	2.38	11	(DMSO-d ₆ , 100°C); δ 8.24 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 5H), 7.44 - 7.25 (m, 6H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 3H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.61 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=4.7, 8.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 3.05 - 2.88 (m, 6H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 6H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 2H).	TFA
36A	2.53	11	(DMSO-d ₆); δ 8.35 (s, 2H), 8.26 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 12H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.60 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=3.5, 8.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J=4.3 Hz, 2H), 4.32 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05 - 2.86 (m, 5H), 2.78 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.69 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 7H), 1.23 - 1.12 (m, 3H), 1.00 - 0.97 (m, 1H).	甲酸鹽
37	2.48	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 6H), 7.44 - 7.23 (m, 9H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.91 (dd, J=2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.5, 8.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=6.6, 24.6 Hz, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 4H), 3.56 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.97 (dd, J=10.7, 12.7 Hz, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.94 (dd, J=3.1, 8.9 Hz, 1H), 1.83 (d, J=14.6 Hz, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H).	TFA
38	2.46	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 6H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.25 (m, 5H), 7.06 - 6.93 (m, 4H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.6, 7.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 4H), 3.75 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 5H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.96 (dd, J=12.5, 12.5 Hz, 2H), 2.00 - 1.78 (m, 4H), 1.50 - 1.35 (m, 2H).	TFA
39	2.41	11	(MeOD); δ 8.28 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.39 - 7.26 (m, 10H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=1.7, 9.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=5.8, 7.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.08 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.49 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.82 (d, J=14.1 Hz, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 1H).	TFA

40	2.47	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.43 - 7.35 (m, 5H), 7.35 - 7.25 (m, 7H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (dd, J=1.5, 6.3 Hz, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 3.02 - 2.88 (m, 5H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 2H).	TFA
41	2.47	11	(DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 9.19 (d, J=27.2 Hz, 2H), 8.10 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.32 (s, 6H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 5H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.01 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 4H), 2.90 - 2.89 (m, 2H), 1.75 (d, J=14.8 Hz, 3H), 1.37 (d, J=13.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 2H).	TFA
42	2.46	11	(MeOD) δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, J=4.0, 4.0 Hz, 6H), 7.43 (dd, J=3.9, 8.2 Hz, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.15 - 4.09 (m, 5H), 3.49 - 3.35 (m, 3H), 3.29 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.13 - 1.72 (m, 4H), 1.50 - 1.38 (m, 2H).	TFA
42A	2.43	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 14H), 7.13 (dd, J=2.1, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 6.63 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.14 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.05 (d, J=11.8 Hz, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.61 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H).	一甲酸鹽
42B	2.49	11	(MeOD); δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 11H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.63 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=5.6, 7.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 4H), 2.24 (dd, J=11.5, 11.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.58 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 2H).	一甲酸鹽

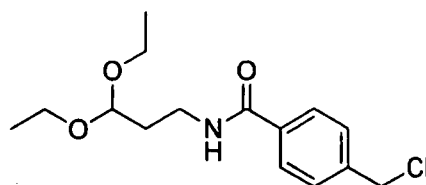
42C	2.57	11	(DMSO-d ₆ , 90 °C) d 8.69 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 5H), 7.38 - 7.24 (m, 12H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.58 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=4.4, 8.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 4H), 3.24 - 3.18 (m, 3H), 2.86 - 2.86 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.73 - 1.72 (m, 2H), 1.42 - 1.42 (m, 2H).	TFA
42D	2.64	11	(DMSO-d ₆) δ 10.53 (m, 2H), 9.45 - 9.40 (m, 1H), 9.17 (m, 3H), 8.13 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.42 - 7.35 (m, 10H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.38 - 4.25 (m, 4H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 2H).	TFA
42E	2.60	11	(MeOD); δ 8.38 (s, 2H), 8.19 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 17H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 4H), 6.54 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (dd, J=1.8, 6.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 4H), 2.54 (dd, J=11.0, 11.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.57 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 2H).	甲酸鹽
42F	2.59	11	(MeOD); δ 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.24 (m, 16H), 7.05 - 6.92 (m, 5H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (dd, J=1.3, 6.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 5H), 3.82 (s, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.67 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.37 (q, J=11.9 Hz, 2H).	一甲酸鹽

實施例6

2-羥基-2-(3-((4-((3-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苺基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苺基哌啶-4-基)甲基酯(化合物43)



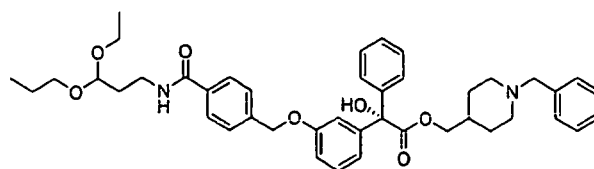
步驟1：4-(氯甲基)-N-(3,3-二乙氧基丙基)苄醯胺



【0218】 4-(氯甲基)-苄醯氯(1.17克，6.21毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液添加3,3-二乙氧基丙-1-胺(0.914克，6.21毫莫耳)及三乙基胺(1.04毫升，7.77毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液。反應混合物於室溫攪拌3小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物溶解於乙酸乙酯。有機相以1M水性鹽酸洗滌，以鹽水洗滌及以無水硫酸鎂脫水，及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(1.83克，99%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8.45 (dd, $J=5.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.56 (dd, $J=5.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.59 (ddd, $J=7.1, 9.5, 14.1$ Hz, 2H), 3.45 (ddd, $J=7.1, 9.5, 14.1$ Hz, 2H), 3.29 (dd, $J=6.0, 7.4$ Hz, 2H), 1.79 (dd, $J=6.4, 13.6$ Hz, 2H), 1.12 (dd, $J=7.0, 7.0$ Hz, 6H).

步驟2：3-(3-((4-((3-乙氧基-3-丙氧基丙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(2S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0219】 標題化合物係如程序7步驟4之描述製備，以4-(氯甲

基)-N-(3,3-二乙氧基丙基)苄醯胺置換4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 8.43 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 11H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.58 (ddd, J=7.1, 9.5, 14.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 5H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 3H), 1.12 (dd, J=7.0, 7.0 Hz, 6H).

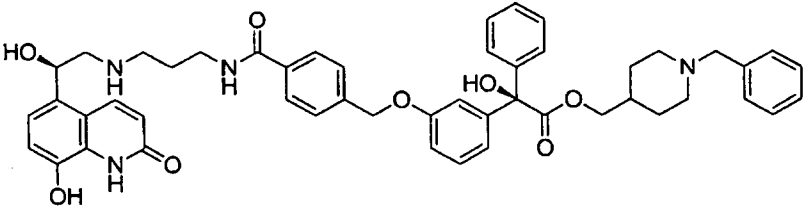
步驟3：化合物(43)

【0220】標題化合物(43)係如實施例1步驟9之描述製備。

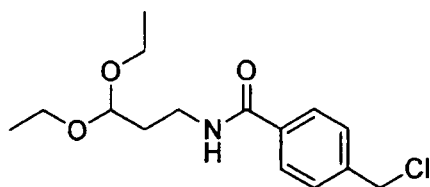
N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
43	7.26	7	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.37 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 8H), 7.38 - 7.24 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 3H), 6.56 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=4.5, 8.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.88 - 2.88 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.74 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.42 (m, 2H).	TFA

實施例7

2-羥基-2-(3-((4-((3-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物44)



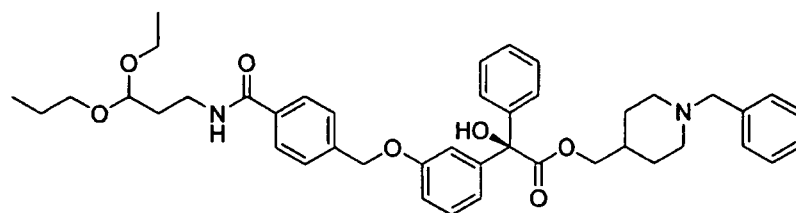
步驟1：4-(氯甲基)-N-(3,3-二乙氧基丙基)苄醯胺



【0221】 4-(氯甲基)-苄醯氯(1.17克，6.21毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液添加3,3-二乙氧基丙-1-胺(0.914克，6.21毫莫耳)及三乙胺(1.04毫升，7.77毫莫耳)於DCM(10毫升)之溶液。反應混合物於室溫攪拌3小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物溶解於乙酸乙酯。有機相以1M水性氫氧化鈉洗滌，以鹽水洗滌及以無水硫酸鎂脫水，濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(1.83克，99%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8.45 (dd, $J=5.5$, 5.5 Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.56 (dd, $J=5.5$, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Hz, 2H), 3.45 (ddd, $J=7.1$, 9.5, 14.1 Hz, 2H), 3.29 (dd, $J=6.0$, 7.4 Hz, 2H), 1.79 (dd, $J=6.4$, 13.6 Hz, 2H), 1.12 (dd, $J=7.0$, 7.0 Hz, 6H).

步驟2：2-(3-((4-((3-乙氧基-3-丙氧基丙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(2R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0222】 標題化合物係如程序7之描述製備，以(R)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸置換步驟1中之(S)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸，及以4-(氯甲基)-N-(3,3-二乙氧基丙基)苄醯胺置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 8.43 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 11H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.58 (ddd, J=7.1, 9.5, 14.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 5H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 3H), 1.12 (dd, J=7.0, 7.0 Hz, 6H).

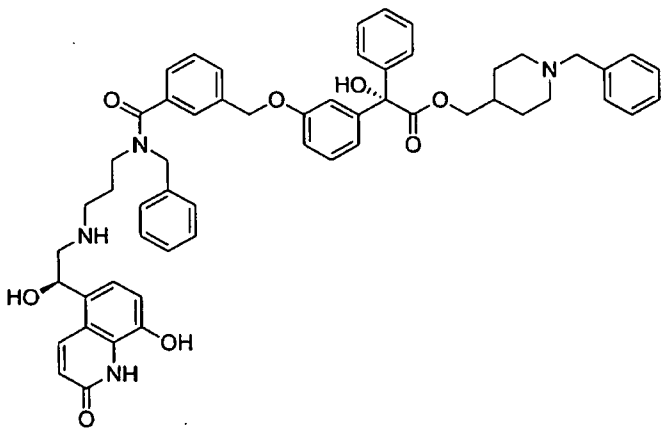
步驟3：(化合物44)

【0223】 標題化合物係如實施例1步驟9之描述製備。

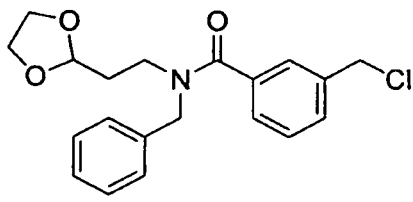
N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非 另行陳述)
44	7.25	6	(DMSO-d ₆ , 90°C); δ 8.36 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.48 (m, J=5.5 Hz, 8H), 7.38 - 7.24 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.57 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=4.5, 8.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 4H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.42 - 1.42 (m, 2H).	TFA

實施例8

2-(3-((3-(苄基(3-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物45)

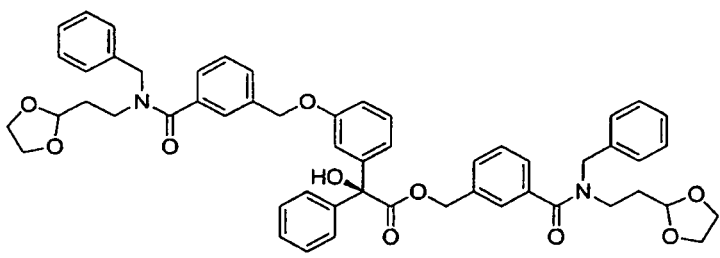


步驟1：N-(2-(1,3-二噁唎-2-基)乙基)-N-苄基-3-(氯甲基)苄醯胺



【0224】 標題化合物係如實施例5步驟1之描述製備，以N-苄基-2-(1,3-二噁唎-2-基)乙胺置換3,3-二乙氧基丙-1-胺，及以3-(氯甲基)苄醯氯置換4-(氯甲基)苄醯氯。

步驟2：2-(3-((3-((2-(1,3-二噁唎-2-基)乙基)(苄基)(胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-3-((2-(1,3-二噁唎-2-基)乙基)(苄基)胺基甲醯基)苄基酯



【0225】 標題化合物係如實施例4步驟1之描述製備，以N-(2-(1,3-二噁唎-2-基)乙基)-N-苄基-3-(氯甲基)苄醯胺置換2-(4-氯丁基)-1,3-二噁唎。

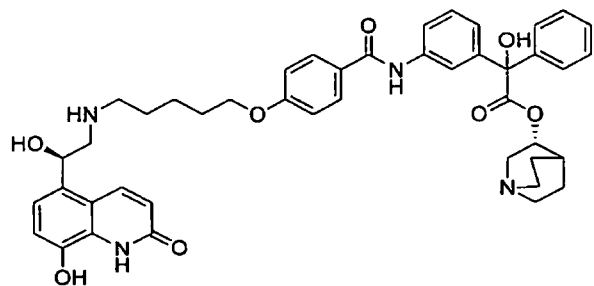
步驟3：(化合物45)

【0226】 標題化合物(45)係如實施例4步驟2至4之描述製備。

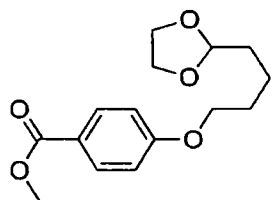
N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非 另行陳述)
45	7.50	6	(DMSO-d6, 90°C); δ 8.15 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 8H), 7.38 - 7.22 (m, 12H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 4H), 6.55 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=4.8, 7.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.07 - 4.07 (m, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 7H), 2.99 (s, 2H), 1.96 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.40 - 1.40 (m, 2H).	TFA

實施例9

2-羥基-2-(3-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄醯胺基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-哌啶-3-基酯(化合物46)



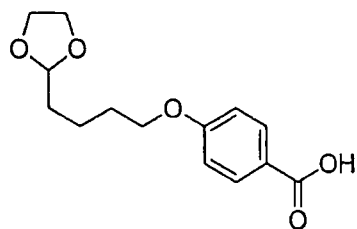
步驟1：4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯甲酸甲酯



【0227】 4-羥基苯甲酸甲酯(1克，6.57毫莫耳)於DMF(0.509毫升)之溶液加入碳酸鉀(1.045克，7.56毫莫耳)及2-(4-溴丁基)-1,3-二噁唞(1.649克，7.89毫莫耳)。混合物於室溫攪拌隔夜而完成。混合物傾倒至飽和氯化鈉水溶液(25毫升)上，水相以DCM(10毫升×3)萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水而獲得粗產物，其藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%正己烷至100%乙酸乙酯)獲得4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯甲酸甲酯(1.6克，5.71毫莫耳，87%產率)。

UPLC-MS：1.07 min，249 [(M+H)-MeOH]+，方法2。

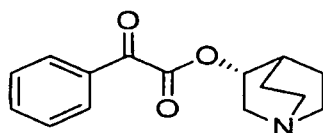
步驟2：4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯甲酸



【0228】 4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯甲酸甲酯(1.13克，4.03毫莫耳)於THF(24毫升，293毫莫耳)之溶液添加LiOH 1M (1.209毫升，1.209毫莫耳)及混合物於室溫攪拌隔夜。添加LiOH 1M (1.5毫升)及混合物於室溫攪拌渡週末而獲得完全。添加碳酸氫鈉至pH=6-7及水相以乙酸乙酯萃取(10毫升×3)。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得粗產物，其未經純化即用於次一步驟。

UPLC-MS：0.86 min，267 [(M+H)-MeOH]⁺，方法2。

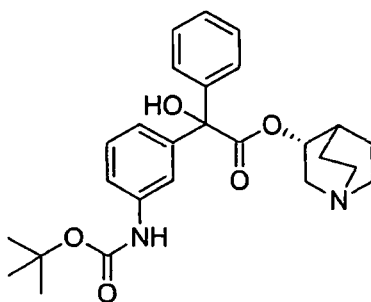
步驟3：2-側氧基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0229】 2-側氧基-2-苯基乙酸(1克，6.66毫莫耳)於DCM(25毫升，389毫莫耳)之溶液於室溫逐滴添加草醯氯(0.816毫升，9.33毫莫耳)，及混合物攪拌20分鐘。然後加入(R)-吡啶-3-醇(0.847克，6.66毫莫耳)及混合物於室溫攪拌2小時。加入DCM(50毫升)及有機相以碳酸氫鈉飽和溶液(30毫升×3)洗滌。有機層於減壓下蒸發獲得2-側氧基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(870毫克，3.36毫莫耳，50.4%產率)，呈油性粗產物，其未經純化即用於次一步驟。

UPLC-MS：0.37 min，260 [M+H]⁺，方法2。

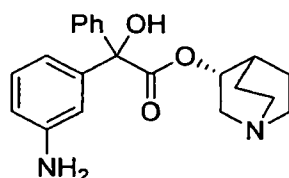
步驟4：2-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0230】 2-側氧基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(960毫克，3.70毫莫耳)於THF(20毫升，244毫莫耳)於-15℃之溶液逐滴添加(3-(貳(三甲基矽烷基)胺基)苯基)氯化鎂1M於THF(3.70毫升，3.70毫莫耳)及混合物於0℃攪拌15分鐘，然後溫熱至室溫及於室溫攪拌3小時。反應藉添加MeCN (2毫升)淬熄及分溶於乙酸乙酯(200毫升)及水(200毫升)。有機層以水洗兩次，以飽和氯化鈉洗一次，以硫酸鈉脫水及於減壓下乾燥獲得脫矽烷基化化合物。粗產物溶解於DCM(20毫升)及二碳酸二-第三丁酯(1.117毫升，4.81毫莫耳)，加入DMAP(90毫克，0.740毫莫耳)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.838毫升，4.81毫莫耳)及混合物於室溫攪拌隔夜。於減壓下蒸發去除DCM獲得粗產物藉急速管柱層析術純化(二氧化矽凝膠，洗提劑-DCM至1/1 DCM/乙醇)獲得2-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(580毫克，1.282毫莫耳，34.6%產率)。

UPLC-MS：0.64 min，454 [M+H]⁺，方法2。

步驟5：2-(3-胺基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯二鹽酸鹽

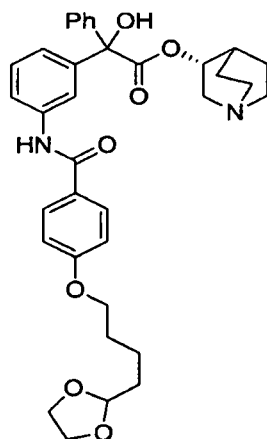


【0231】 2-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(500毫克，1.105毫莫耳)於乙腈(2毫升)之溶液添加HCl 4M於二噁呋(1毫升，32.9毫莫耳)及混合物於室溫攪拌2小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得2-(3-胺基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯二鹽酸鹽(493毫克，1.160毫莫耳，105%產率)其未

經純化即用於次一步驟。

UPLC-MS：0.50 min，426 [M+H]⁺，方法1。

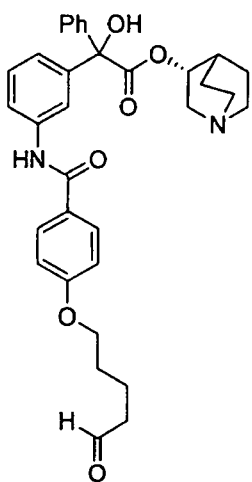
步驟6：2-(3-(4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苄醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0232】4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苯甲酸(324毫克，1.215毫莫耳)於DMF(5毫升)之溶液添加HATU (504毫克，1.326毫莫耳)及DIPEA (212微升，1.215毫莫耳)。混合物於室溫攪拌30分鐘，然後2-(3-胺基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯二鹽酸鹽(470毫克，1.105毫莫耳)於DMF(5毫升)及DIPEA(386微升，2.210毫莫耳)添加至混合物及於室溫繼續攪拌。混合物藉反相層析術純化(C-18二氧化矽凝膠，洗提劑：100%水/乙腈95/5+甲酸0.1%至100%水/乙腈5/95+甲酸0.1%)獲得2-(3-(4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苄醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(272毫克，0.453毫莫耳，41.0%產率)。

UPLC-MS：0.72 min，601 [M+H]⁺，方法2。

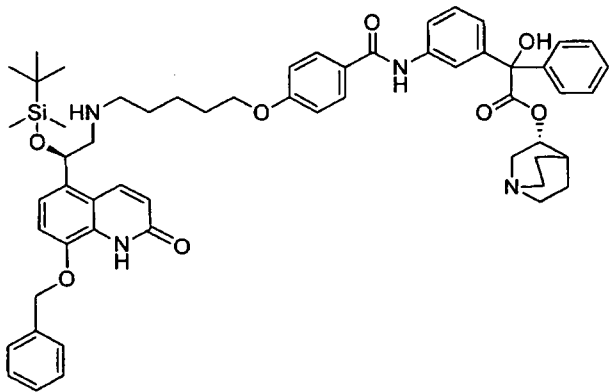
步驟7：2-羥基-2-(3-(4-((5-側氧基戊基)氧基)苄醯胺基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0233】 2-(3-(4-(4-(1,3-二噁唞-2-基)丁氧基)苄醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(272毫克，0.453毫莫耳)於乙腈(5.723毫升)之溶液添加HCl 2M (5.6毫升，11.32毫莫耳)及混合物於室溫攪拌2小時。添加碳酸氫鈉飽和溶液至pH=8及水相以乙酸乙酯萃取(50毫升×2)。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得標題化合物(195毫克，0.350毫莫耳，77%產率)，其未經純化即用於次一步驟。

UPLC-MS：0.67 min，557 [M+H]⁺，方法2。

步驟8：2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯

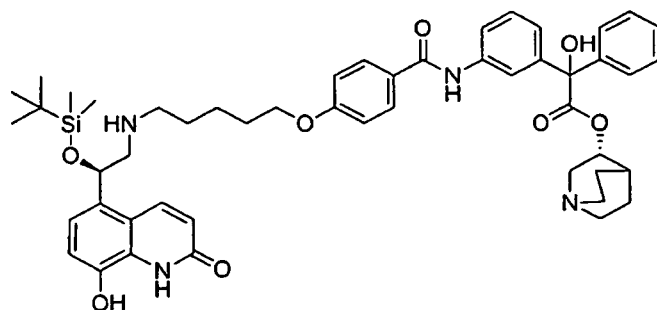


【0234】 2-羥基-2-(3-(4-((5-側氧基戊基)氧基)苄醯胺基)苯基)

基)-2-苯基乙酸(R)-喹啉-3-基酯(195毫克, 0.350毫莫耳)於1/1 DCM/EtOH溶液之溶液添加(R)-5-(2-胺基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)-喹啉-2(1H)-酮(223毫克, 0.525毫莫耳)及乙酸(0.040毫升, 0.701毫莫耳)。然後加入一刮匙的硫酸鈉及混合物於室溫攪拌15分鐘。三乙醯氧基硼氫化鈉(371毫克, 1.752毫莫耳)添加至混合物及於室溫攪拌2小時。加入HCl 2M (2毫升), 混合物經過濾及於減壓下蒸發獲得粗產物, 粗產物藉反相層析術純化(C-18 二氧化矽凝膠, 洗提劑: 100%水/乙腈95/5+甲酸0.1%至100%水/乙腈5/95+甲酸0.1%)獲得2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-喹啉-3-基酯(150毫克, 0.155毫莫耳, 44.4%產率)。

UPLC-MS: 1.43 min, 966 [M+H]⁺, 方法2。

步驟9: 2-(3-(4-((5-(((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-喹啉-3-基酯



【0235】 2-(3-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-喹啉-3-基酯(150毫克, 0.155毫莫耳)及Pd-C 5%英格哈特(Engelhart) (50%水) (165毫克, 1.554

微莫耳)溶解於甲醇(5毫升)及於氫氣環境下於室溫攪拌2小時。反應通過矽藻土濾墊過濾，及濾液於減壓下乾燥獲得標題化合物(70毫克，0.080毫莫耳，51.5%產率)。

UPLC-MS：1.17 min，876 [M+H]⁺，方法4。

步驟10(化合物46)

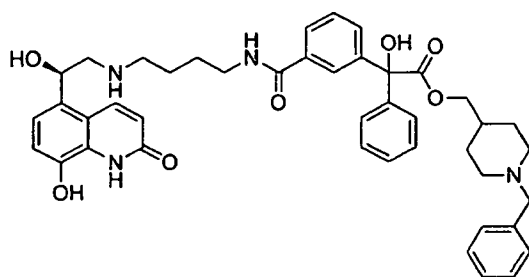
【0236】2-(3-(4-((5-(((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(70毫克，0.080毫莫耳)於THF (2毫升)之溶液添加HCl 4M於二噁呋(800微升，3.20毫莫耳)及混合物於室溫攪拌6小時，然後維持於-4℃隔夜及然後再度於室溫攪拌6小時。加入乙醚(20毫升)及於減壓下去除兩次，然後殘餘溶劑未經溫熱於減壓下蒸發去除溶劑，獲得粗產物，粗產物藉反相製備性HPLC純化獲得標題化合物(46)(12毫克，0.014毫莫耳，17.59%產率)。

N	Rt (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
46	3.99	761,0	5	(MeOH-d ₄) δ 8.50 (br. s., 2 H), 8.36 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.88, 7.23 Hz, 2 H), 7.64 - 7.16 (m, 9 H), 7.01 (dd, J=14.63, 8.39 Hz, 3 H), 6.68 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 5.46 - 5.34 (m, 1 H), 5.16 (br. s., 1 H), 4.10 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.54 - 3.44 (m, 1 H), 3.26 - 2.73 (m, 8 H), 2.34 - 2.12 (m, 1 H), 2.02 - 1.73 (m, 5 H), 1.72 - 1.46 (m, 6 H)	甲酸鹽

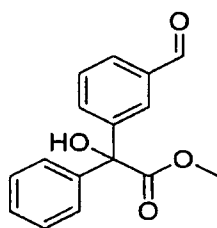
實施例10

2-羥基-2-(3-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶

-4-基)甲基酯二甲酸鹽(化合物47)



步驟1：2-(3-甲醯基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯

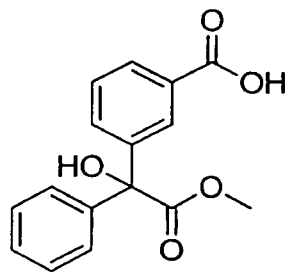


【0237】 2-側氧基-2-苯基乙酸甲酯(4.9毫升，34.7毫莫耳)於133毫升無水THF之溶液於-20℃逐滴添加40毫升1M (3-(二乙氧基甲基)苯基)溴化鎂於THF(40.0毫升)於及於室溫攪拌混合物隔夜反應藉添加飽和氯化銨水溶液淬熄及以乙酸乙酯萃取。有機層以水性飽和氯化鈉水溶液洗滌及於減壓下蒸發；殘餘物溶解於20毫升2M鹽酸水溶液及20毫升乙腈之混合物。反應於室溫攪拌2小時，然後以乙酸乙酯及1M HCl水溶液稀釋，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗滌及以硫酸鈉脫水。蒸發去除溶劑之後，殘餘物藉急速層析術純化(二氧化矽凝膠，洗提劑-己烷至6/4乙酸乙酯/己烷)獲得標題化合物(6.8克，25.2毫莫耳，75%產率)。

UPLC-MS：0.89 min，253.1 [(M+H)-H₂O]⁺，方法1。

a20140911_06

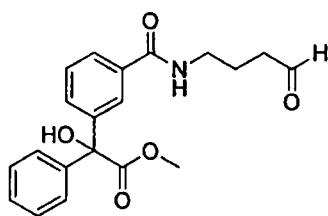
步驟2：3-(1-羥基-2-甲氧基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯甲酸



【0238】 2-(3-甲醯基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(3.8克，14.06毫莫耳)， $K_2H_2PO_4$ (3.83克，28.1毫莫耳)，2-甲基-2-丁烯(14.89毫升，141毫莫耳)及 $NaClO_2$ (2.54克，28.1毫莫耳)於36毫升第三丁醇/水1/1內自0℃至室溫反應4小時。反應藉添加1M HCl_{aq} 淬熄直到pH 6-7，以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物接受急速層析術(二氧化矽凝膠，洗提劑：100% DCM+0.2% AcOH至80/20 DCM/EtOH+0.2%AcOH)獲得標題化合物(4.1克)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.79 min，269.2 [(M+H)- H_2O]⁺，方法1。

步驟3：2-羥基-2-(3-((4-側氧基丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸甲酯



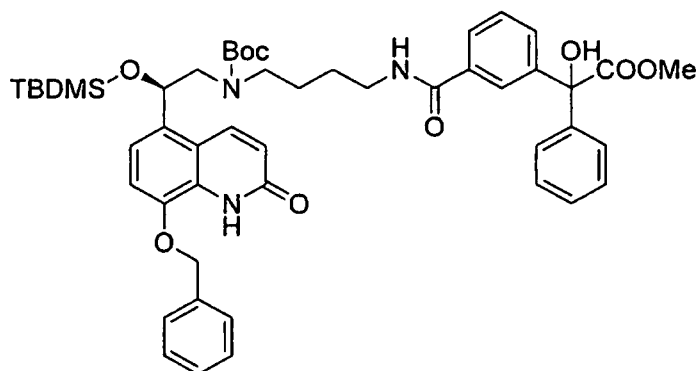
【0239】 3-(1-羥基-2-甲氧基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯甲酸2 (2.6克，9.08毫莫耳)及HATU (3.45克，9.08毫莫耳)於0℃反應30分鐘，然後加入4,4-二乙氧基丁-1-胺(2.354毫升，13.62毫莫耳)及DIEA (2.379毫升，13.62毫莫耳)及混合物於室溫攪拌2小時。反應藉添加100毫升1M鹽酸水性溶液淬熄及於室溫攪拌1小時，然後以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物油藉急速層析術

S

純化(二氧化矽凝膠，洗提劑：己烷至乙酸乙酯)獲得標題化合物(2克，5.63毫莫耳，62.0%產率)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.73 min，356.1 [M+H]⁺，方法1。

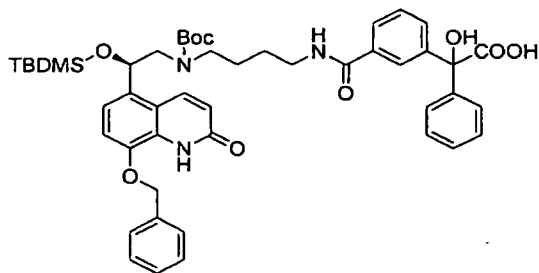
步驟4：2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯



【0240】1(R)-5-(2-胺基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)喹啉-2(1H)-酮(2.390克，5.63毫莫耳)及2-羥基-2-(3-((4-側氧基丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸甲酯(2克，5.63毫莫耳)於室溫於30毫升DCM內與一刮匙尖的硫酸鈉反應10分鐘，然後加入0.3毫升乙酸及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.39克，11.30毫莫耳)，混合物於室溫攪拌2小時。反應經過濾，乾燥至半量初始體積及以10毫升THF及10毫升飽和碳酸氫鈉水性溶液稀釋，及添加Boc₂O(2.46克，11.30毫莫耳)。混合物於室溫激烈攪拌0.5小時，然後以乙酸乙酯稀釋及以飽和碳酸氫鈉水性溶液、飽和氯化鈉水性溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物藉急速層析術純化(二氧化矽凝膠，DCM至乙酸乙酯)獲得標題化合物(0.9克，1.042毫莫耳，18.51%產率)。

UPLC-MS：1.56 min，864.5 [M+H]⁺，方法1。

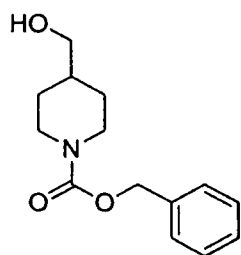
步驟5：2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0241】 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(0.9克，1.042毫莫耳)與LiOH (0.125克，5.21毫莫耳)於室溫於7毫升THF/水1/1中反應1小時。反應藉添加0.1M HCl_{aq}淬熄及以乙酸乙酯萃取，有機層以0.1M HCl_{aq}洗兩次，以飽和氯化鈉水性溶液洗一次，以硫酸鈉脫水，及蒸發至乾獲得標題化合物(869毫克，1.022毫莫耳，98%產率)。

UPLC-MS：1.50 min，850.3 [M+H]⁺，方法1。

步驟6：4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯

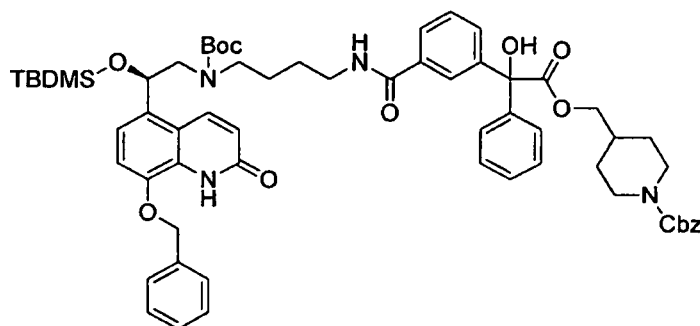


【0242】 哌啶-4-基甲醇(5.2克，45.1毫莫耳)溶解於60毫升THF及60毫升飽和碳酸氫鈉水性溶液及然後逐份添加(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)碳酸苄酯(11.25克，45.1毫莫耳)。混合物於室溫攪拌1小時，分溶於乙酸乙酯及水，以1M鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水性溶

液洗兩次。有機層以硫酸鈉脫水，於減壓下蒸發獲得標題化合物(10.77克，43.2毫莫耳，96%產率)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.80 min，250.2 [M+H]⁺，方法1。

步驟7：4-((2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸苄酯

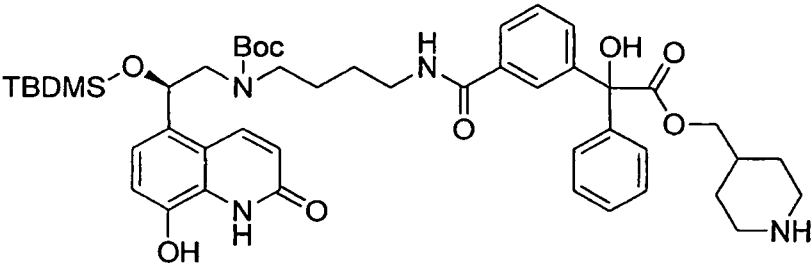


【0243】2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(400毫克，0.471毫莫耳)及CDI(229毫克，1.412毫莫耳)於室溫反應30分鐘，然後加入4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(469毫克，1.882毫莫耳)及反應於60℃攪拌2小時，然後於室溫攪拌隔夜。粗產物分溶於飽和碳酸氫鈉水性溶液及乙酸乙酯，有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物藉急速層析術純化(二氧化矽凝膠，洗提劑：DCM至乙酸乙酯)獲得標題化合物(110毫克，0.102毫莫耳，21.62%產率)。

UPLC-MS：1.68 min，1082.6 [M+H]⁺，方法1。

步驟8：2-(3-((4-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽

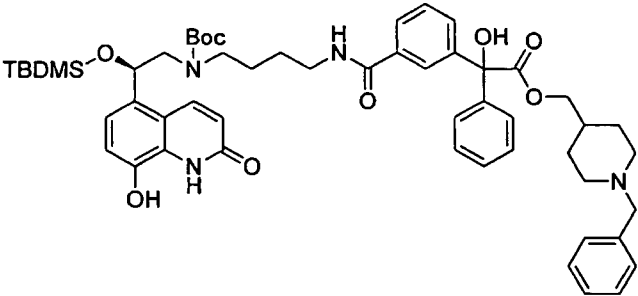
烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)
胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸哌啶-4-基甲基酯甲酸鹽



【0244】 4-((2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(110毫克，0.102毫莫耳)溶解於1毫升甲醇，添加7.80微升甲酸，Pd-C 10%濕(10.83毫克，5.09微莫耳)及於氫氣之汽球壓力下於室溫氫化3小時。反應混合物經過濾及於減壓下乾燥獲得標題化合物(120毫克)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.94 min，857.6 [M+H]⁺，方法2。

步驟9：2-(3-((4-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0245】 2-(3-((4-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸哌啶-4-基甲基酯甲酸鹽

(92毫克，0.102毫莫耳)及苺醛(13.45微升，0.132毫莫耳)溶解於1毫升DCM及於室溫攪拌1小時，然後加入7.58微升乙酸及三乙醯氧基硼氫化鈉(28.1毫克，0.132毫莫耳)及混合物於室溫攪拌隔夜。又添加1當量醛及三乙醯氧基硼氫化鈉而將反應調整至完全。反應混合物分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗兩次，有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得標題化合物(100毫克)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：1.04 min，946.6 [M+H]⁺，方法2。

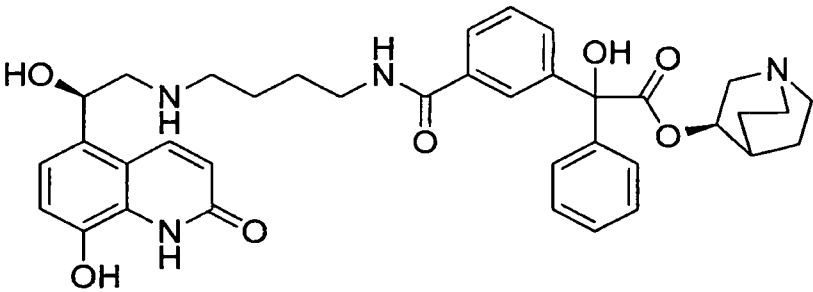
步驟10：(化合物47)

【0246】2-(3-((4-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苺基哌啶-4-基)甲基酯(100毫克，0.106毫莫耳)溶解於0.5毫升乙腈及添加2毫升5M HCl_{aq}。混合物於室溫攪拌1小時及然後接受反相層析術純化(C-18二氧化矽凝膠，洗提劑：100% A至100% B，A：水/乙腈95/5+0.1%甲酸，B：乙腈/水5/95+0.1%甲酸)獲得標題化合物(47) (68毫克，0.082毫莫耳，78%產率)。

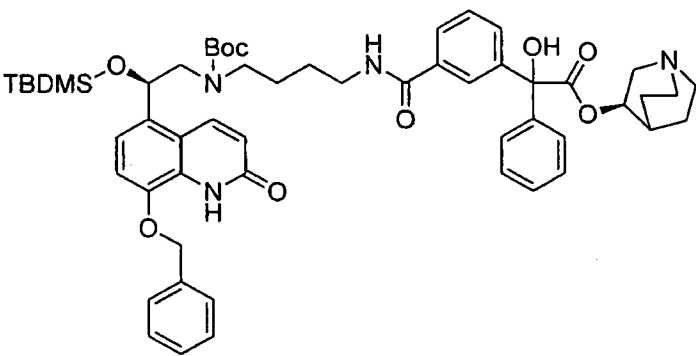
N	Rt (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
47	3.83	733,1	5	(DMSO-d ₆) δ 10.56 - 10.00 (bs, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.94 - 7.86 (m, 1 H), 7.74 (dt, J=7.48, 1.36 Hz, 1 H), 7.50 - 7.117 (m, 13 H), 7.09 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 6.70 (br. s., 1 H), 6.52 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 5.15 (br. s., 1 H), 4.45 - 4.19 (m, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 3.23 (m, 7 H), 2.91 - 2.63 (m, 6 H), 1.82 (t, J=11.02 Hz, 2 H), 1.53 (d, J=2.30 Hz, 5 H), 1.45 (d, J=13.15 Hz, 2 H).	甲酸鹽

實施例11

2-羥基-2-(3-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯二甲酸鹽(化合物48)



步驟1：2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯

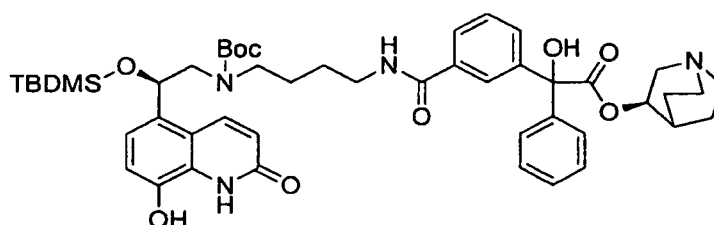


【0247】如實施例10，步驟5描述之2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(150毫克，0.176毫莫耳)及CDI (57.2毫克，0.353毫莫耳)於室溫反應30分鐘，然後加入(R)-吡啶-3-醇(67.3毫克，0.529毫莫耳)及反應於室溫攪拌隔夜。粗產物分溶於飽和碳酸氫鈉水性溶液及乙酸乙酯，有機層以水洗兩次，以飽和氯化鈉水性溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。所得粗產物接受急速層析術純化(二氧化矽凝

膠，洗提劑：100%乙酸乙酯至100%乙酸乙酯/7N氨於甲醇9/1)獲得標題化合物(93毫克，0.097毫莫耳，54.9%產率)。

UPLC-MS：1.13 min，959.7 [M+H]⁺，方法2。

步驟2：2-(3-((4-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0248】2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(90毫克，0.094毫莫耳)，Pd/C(9.98毫克，4.69微莫耳)及甲酸(7.20微升，0.188毫莫耳)溶解於0.94毫升甲醇，及於室溫於氫氣汽球壓力下氫化直到脫苄基。反應混合物於PTFE膜上過濾及蒸發至乾獲得標題化合物(95毫克)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.95 min，869.6 [M+H]⁺，方法2。

步驟3：(化合物48)

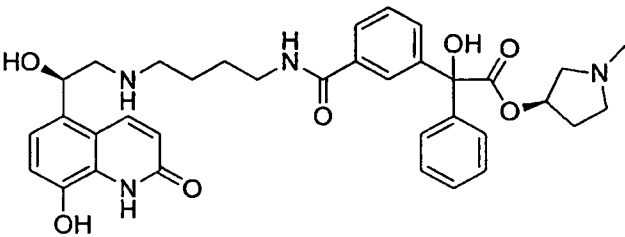
【0249】標題化合物係以實施例10步驟10之化合物(86毫克，0.094毫莫耳)的類似方式製備獲得標題化合物(48)(60毫克，0.080毫莫耳，85%產率)。

UPLC-MS：3.30 min(43.2%)-3.32 min(56.8%)，655.1 [M+H]⁺，方法5。

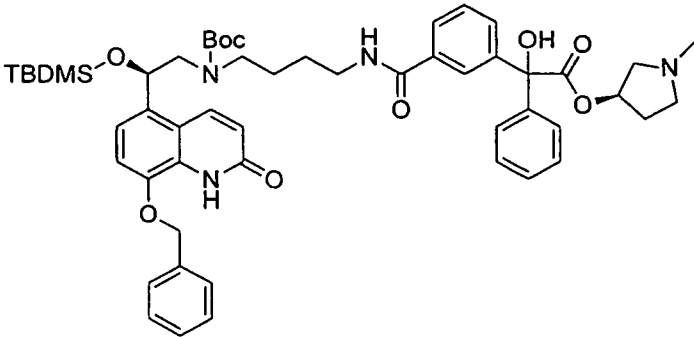
N	Rt	[M+H] ⁺ (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
48	3.31	655.1	5	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.44 (s, 2 H), 10.25 (br. s., 1 H), 9.22 - 8.92 (m, 1 H), 8.75 - 8.48 (m, 2 H), 8.32 - 8.16 (m, 1 H), 7.95 (dt, J=5.59, 1.64 Hz, 1 H), 7.80 (t, J=8.06 Hz, 1 H), 7.68 - 7.30 (m, 7 H), 7.15 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.95 - 6.80 (m, 1 H), 6.55 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 6.01 - 6.25 (m, 1 H), 5.41 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 5.05 - 5.26 (m, 1 H), 3.59 - 3.79 (m, 2 H), 2.78 - 3.33 (m, 12 H), 2.22 (br. s., 1 H), 1.32 - 2.00 (m, 8 H)	甲酸鹽

實施例12

2-羥基-2-(3-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯二甲酸鹽(化合物49)



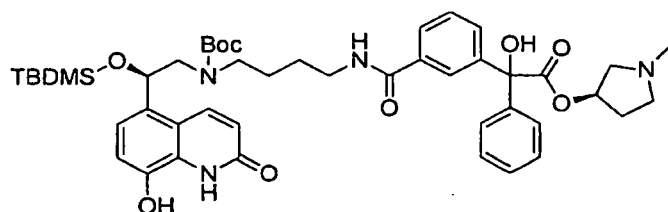
步驟1：2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯



【0250】標題化合物係以實施例 11 步驟 1 之類似方式自 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸製備(150毫克，0.176毫莫耳)獲得期望產物(93毫克，0.100毫莫耳，56.5%產率)。

UPLC-MS：1.12 min，933.0 [M+H]⁺，方法2。

步驟2：2-(3-((4-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯



【0251】標題化合物係以實施例 11 步驟 2 之類似方式自 2-(3-((4-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯(90毫克，0.092毫莫耳)，Pd-C 10%濕(9.78毫克，4.60微莫耳)及甲酸(7.05微升，0.184毫莫耳)製備獲得期望產物(90毫克)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.93 min，843.7 [M+H]⁺，方法2。

步驟3：(化合物49)

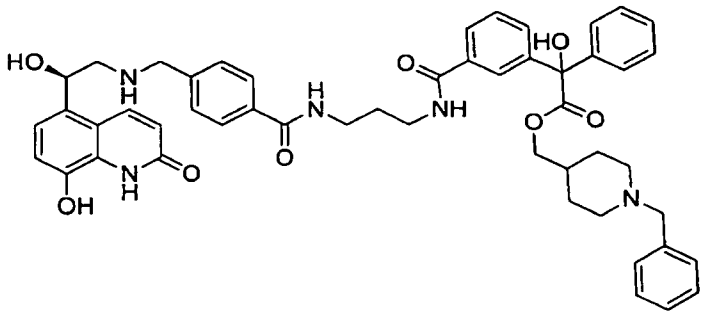
【0252】標題化合物係以實施例 10 步驟 10 之類似方式自 2-(3-((4-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲

醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯甲酸鹽(90毫克，0.101毫莫耳)製備獲得期望產物(40毫克，0.055毫莫耳，54.8%產率)。

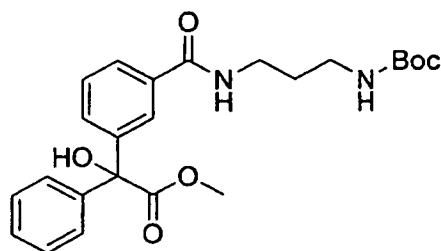
N	Rt (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量 除非另行 陳述)
49	3.08	629.0	5	(DMSO-d ₆) δ 10.10 - 10.50 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.16 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 7.90 (q, J=1.97 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=7.73, 1.48 Hz, 1 H), 7.24 - 7.50 (m, 7 H), 7.09 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.52 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 5.08 - 5.28 (m, 2 H), 2.88 - 2.80 (m, 2 H), 2.76 (d, J=6.58 Hz, 2 H), 2.65 (dd, J=10.69, 6.08 Hz, 1 H), 2.54 (s, 1 H), 2.47 (d, J=10.85 Hz, 1 H), 2.25 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 2.18 (d, J=3.29 Hz, 4 H), 1.64 (td, J=6.74, 2.63 Hz, 1 H), 1.54 (br. s., 4 H)	甲酸鹽

實施例13

2-羥基-2-(3-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯二甲酸鹽(化合物50)



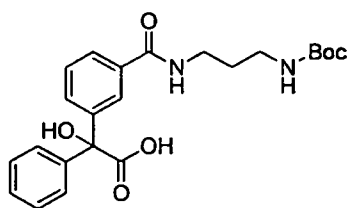
步驟1：2-(3-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯



【0253】如於實施例10，步驟2中獲得的3-(1-羥基-2-甲氧基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯甲酸(500毫克，1.747毫莫耳)及TBTU (561毫克，1.747毫莫耳)於5毫升DMF中於室溫反應5分鐘，然後加入DIEA (0.305毫升，1.747毫莫耳)及(3-胺基丙基)胺基甲酸第三丁酯(335毫克，1.921毫莫耳)，所得混合物於室溫攪拌30分鐘。反應分溶於0.5M HCl_{aq}及乙酸乙酯，有機相以0.5M HCl_{aq}洗三次及以飽和碳酸氫鈉水性溶液洗一次，以飽和氯化鈉水性溶液洗一次，及以硫酸鈉脫水獲得標題化合物(0.78克，1.763毫莫耳，定量產率)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.99 min，465 [M+H]⁺，方法1。

步驟2：2-(3-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸

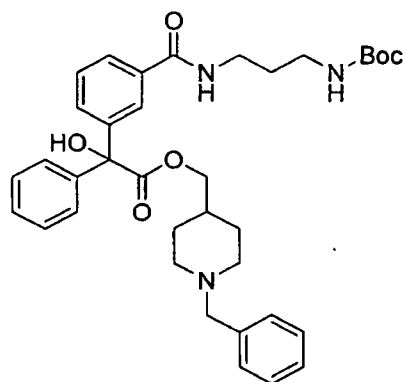


【0254】2-(3-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(0.77克，1.740毫莫耳)及氫氧化鋰(0.208克，8.70毫莫耳)於11毫升THF/水1/1於室溫反應1小時，然後反應藉添加0.5M HCl_{aq}及淬熄及以乙酸乙酯萃取。有機相以飽和氯化鈉水性溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得標題化合物(0.61

克，1.424毫莫耳，82%產率)。

UPLC-MS：0.86 min，451.1 [M+H]⁺，方法1。

步驟3：2-(3-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0255】 2-(3-((3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(300毫克，0.700毫莫耳)及CDI (227毫克，1.400毫莫耳)於4.7毫升DMF於室溫反應5分鐘，然後加入(1-苄基哌啶-4-基)甲醇(431毫克，2.100毫莫耳)及混合物於45℃攪拌隔夜。反應分溶於飽和碳酸氫鈉及乙酸乙酯，有機相於蒸發後接受急速層析術(二氧化矽凝膠，洗提劑：100%乙酸乙酯至80/20乙酸乙酯/7N氨於甲醇)獲得標題化合物(310毫克，0.503毫莫耳，71.9%產率)。所得產物未經純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：0.75 min，616.2 [M+H]⁺，方法2。

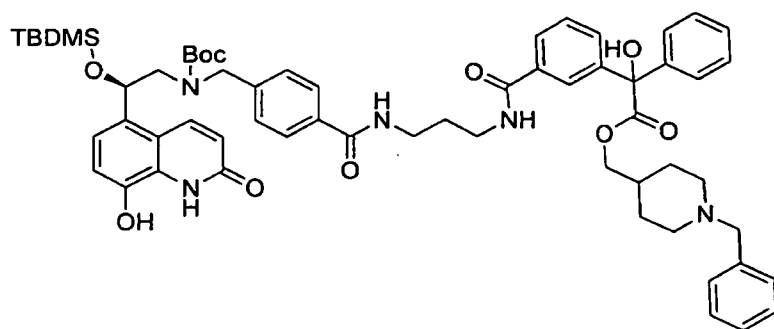
步驟4：2-(3-((3-胺基丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



S

S

S



S

(35.6毫克，0.111毫莫耳)於1.1毫升DMF中反應5分鐘，加入2-(3-((3-胺基丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯二甲酸鹽(85毫克，0.144毫莫耳)及DIEA (58.0微升，0.332毫莫耳)及混合物於60℃攪拌1小時。反應分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉，以水洗滌兩次，以飽和氯化鈉水性溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。所得粗產物(110毫克，0.103毫莫耳，93%產率)未經進一步純化即用於次一步驟。

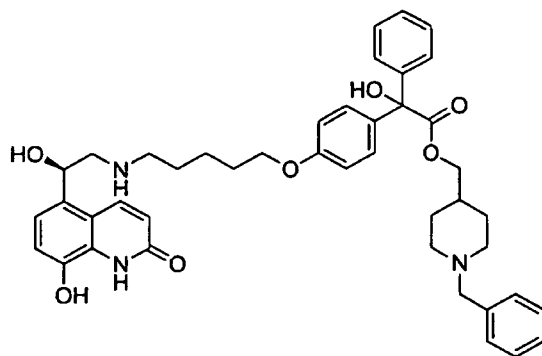
UPLC-MS：1.06 min，1066.2 [M+H]⁺，方法2。

步驟6：(化合物50)

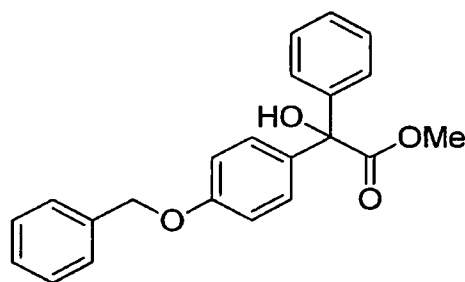
【0258】標題實施例係以實施例10步驟10化合物之類似方式自2-(3-((3-(4-(((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(108毫克，0.101毫莫耳)製備獲得標題化合物(50) (22毫克，0.023毫莫耳，23.01%產率)。

N	Rt (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
50	3.91	852.1	5	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.54 - 9.76 (bs, 2 H), 8.66 - 8.38 (m, 2 H), 8.23 - 8.05 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80 (d, J=7.94 Hz, 3 H), 7.52 - 7.14 (m, 15 H), 7.07 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.48 (d, J=9.70 Hz, 1 H), 5.70 - 5.35 (m, 1 H), 5.53 -4.94 (m, 1 H), 4.23 - 4.45 (m, 1 H), 4.00 (d, J=6.62 Hz, 2 H), 3.88 (br. s., 2 H), 3.38 (m, 8 H), 2.72 (br. s., 4 H), 1.75 (s, 4 H), 1.64 - 1.43(m, 3 H)	甲酸鹽

2-羥基-2-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯二甲酸鹽(化合物51)



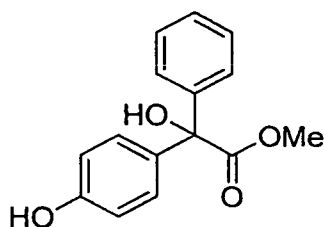
步驟1：2-(4-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯()



【0259】 2-側氧基-2-苯基乙酸甲酯(12.83毫升，91毫莫耳)於350毫升THF之溶液於0℃歷時30分鐘逐滴添加1M (4-(苄基氧基)苯基)溴化鎂(100毫莫耳)於THF之溶液及於室溫攪拌隔夜。反應分溶於乙酸乙酯及飽和氯化鈉水性溶液，有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。殘餘物於乙醚結晶獲得標題化合物(15克，43.1毫莫耳，47.4%產率)。

UPLC-MS：1.24 min，331.2 [(M+H)-H₂O]⁺，方法1。

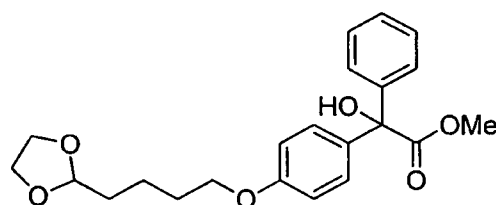
步驟2：2-羥基-2-(4-羥基苯基)-2-苯基乙酸甲酯



【0260】 2-(4-(苄基氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(5克，14.35毫莫耳)溶解於100毫升乙醇/乙酸乙酯6/4之混合物，添加Pd-C 5%濕(3.05克，0.718毫莫耳)及於室溫於25 psi氬壓下攪拌2小時。反應混合物於PTFE膜上過濾及蒸發至乾獲得粗產物，其於異丙醚中再結晶獲得標題化合物(2.95克，11.43毫莫耳，79.6%產率)。

UPLC-MS：0.76 min，241.1 [(M+H)-H₂O]⁺，方法1。

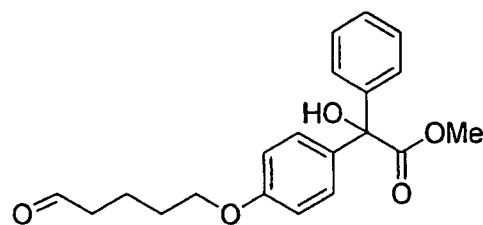
步驟3：2-(4-(4-(1,3-二噁唛-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(343-28-1)



【0261】 2-羥基-2-(4-羥基苯基)-2-苯基乙酸甲酯(1克，3.87毫莫耳)及2-(4-溴丁基)-1,3-二噁唛(0.616毫升，4.07毫莫耳)於15.5毫升於80℃反應8小時，及於室溫反應隔夜。反應混合物分溶於水及乙酸乙酯，以水洗滌兩次及以飽和氯化鈉水溶液洗滌一次。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得標題化合物(1.54克，3.99毫莫耳，103%產率)。所得產物未經進一步純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：1.12 min，369.3 [(M+H)-H₂O]⁺，方法1。

步驟4：2-羥基-2-(4-((5-側氧基戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸甲酯

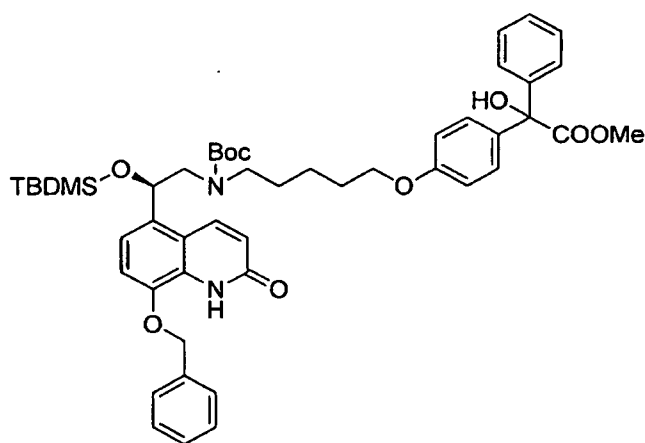


【0262】 2-(4-(4-(1,3-二噁唛-2-基)丁氧基)苯基)-2-羥基-2-苯

基乙酸甲酯(1.50克, 3.88毫莫耳)溶解於19.4毫升ACN/1M HCl_{aq}及於室溫攪拌6小時。反應分溶於乙酸乙酯及以水洗滌三次及以飽和氯化鈉水性溶液洗滌一次。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得標題化合物(1.12克, 3.27毫莫耳, 84%產率)。所得產物未經進一步純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS: 1.04 min, 325.2 [(M+H)-H₂O]⁺, 方法1。

步驟5: 2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三-丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯

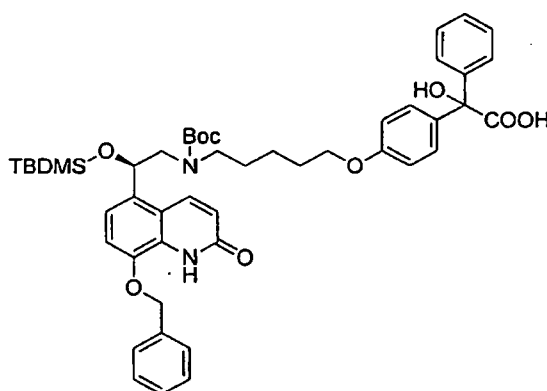


【0263】 (R)-5-(2-胺基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)-2(1H)-酮(1.637克, 3.86毫莫耳)及2-羥基-2-(4-((5-側氧基戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸甲酯(1.10克, 3.21毫莫耳)於16毫升DCM內與一匙尖的硫酸鈉於室溫反應1小時, 然後循序加入乙酸(0.184毫升, 3.21毫莫耳)及三乙醯氧基氫化鈉(1.362克, 6.43毫莫耳)及混合物於室溫攪拌3小時。在添加TEA (0.448毫升, 3.21毫莫耳)及二碳酸二-第三丁酯(0.746毫升, 3.21毫莫耳)之前反應冷卻至0℃, 然後反應又於室溫攪拌2小時。混合物分溶於乙酸乙酯及以0.2M HCl_{aq}洗三次, 以水洗滌兩次及以飽和氯化鈉水性溶液洗滌一次。有

機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得粗產物，其藉急速管柱層析術純化(二氧化矽凝膠-洗提劑：己烷至己烷/THF)獲得標題化合物(1.33克，1.563毫莫耳，48.6%產率)。

UPLC-MS：1.78 min，873.7 [M+Na]⁺，方法2。

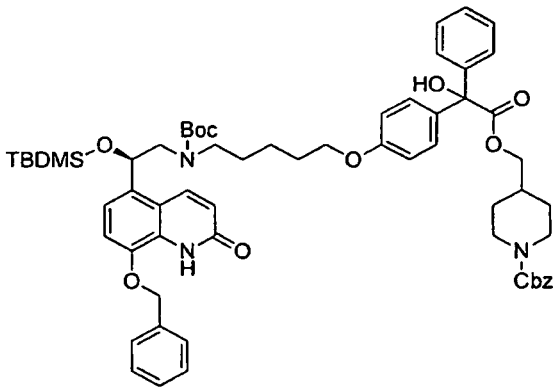
步驟6：2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0264】標題化合物係以實施例10，步驟5之類似方式自2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三-丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(1.33克，1.563毫莫耳)及LiOH(0.187克，7.81毫莫耳)製備獲得期望產物(1.1克，1.314毫莫耳，84%產率)。

UPLC-MS：1.68 min，838.2 [M+H]⁺，方法1。20141106_16

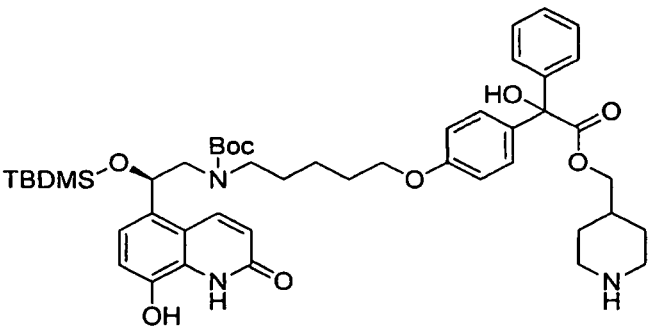
步驟7：4-((2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸苄酯



【0265】標題化合物係以實施例10，步驟7之類似方式自2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙酸(200毫克，0.239毫莫耳)製備獲得期望產物(98毫克，0.092毫莫耳，38.4%產率)。

UPLC-MS：3.25 min，1068.5 [M+H]⁺，方法3。

步驟8：2-(4-((5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙酸哌啶-4-基甲基酯

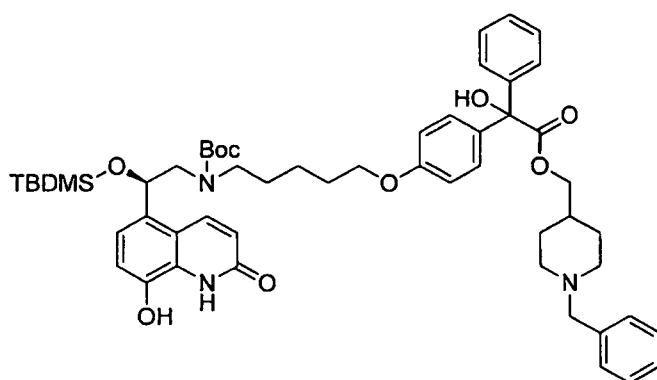


【0266】標題化合物係以實施例10，步驟8之類似方式自4-((2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(98

毫克，0.092毫莫耳)，Pd-C 10%濕(9.76毫克，4.59微莫耳)，及甲酸(7.04微升，0.183毫莫耳)製備獲得期望產物(73毫克，0.082毫莫耳，89%產率)。所得產物未經進一步純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：1.08 min，844.7 [M+H]⁺，方法2。

步驟9：2-(4-((5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0267】標題化合物係以實施例10，步驟9之類似方式自2-(4-((5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(73毫克，0.082毫莫耳)，苄醛(26.1毫克，0.246毫莫耳)，乙酸(9.39微升，0.164毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(52.1毫克，0.246毫莫耳)製備獲得期望產物(77毫克)。所得產物未經進一步純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：1.17 min，934.7 [M+H]⁺，方法2。

步驟10：(化合物51)

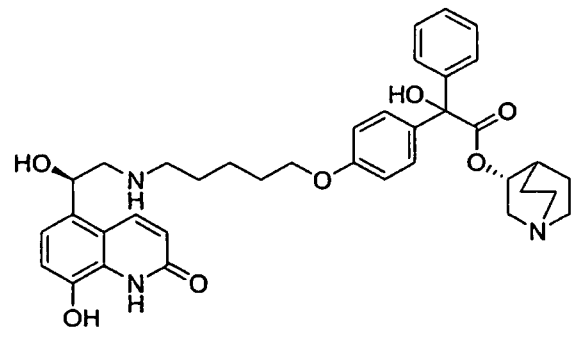
【0268】標題實施例係以實施例10，步驟10之類似方式自2-(4-((5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)

苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(77毫克，0.082毫莫耳)製備獲得標題產物(51) (28毫克，0.037毫莫耳，44.4%產率)。

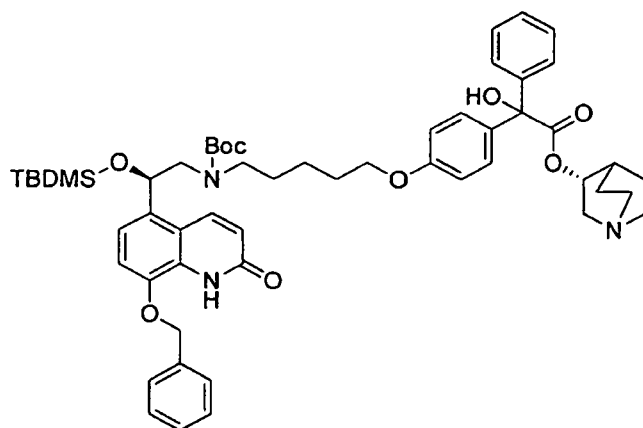
N	Rt (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非 另行陳述)
51	4.15	720	5	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.51 - 10.21 (bs, 1 H), 8.27 - 8.10 (m, 2 H), 7.40 - 7.18 (m, 12 H), 7.11 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.90 - 6.82 (m, 2 H), 6.54 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 6.42 (br. s., 1 H), 5.19 (br. s., 1 H), 4.02 - 3.90 (m, 4 H), 3.41 - 3.35 (m, 2 H), 2.68 - 2.96 (m, 6 H), 1.91 - 1.39 (m, 10 H), 1.15 - 1.07 (m, 2 H)	甲酸鹽

實施例15

2-羥基-2-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(化合物52)



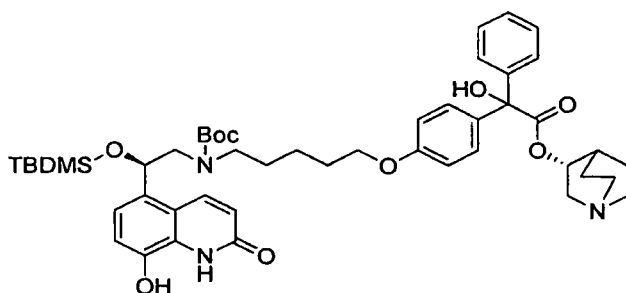
步驟1：2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0269】標題化合物係以實施例14，步驟7之類似方式製備獲得期望產物(138毫克，0.146毫莫耳，81%產率)。

UPLC-MS：1.27 min，946.7 [M+H]⁺，方法2。

步驟2：2-(4-((5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0270】標題化合物係以實施例14，步驟8之類似方式自2-(4-((5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(138毫克，0.146毫莫耳)，Pd-C 10%濕(15.52毫克，7.29微莫耳)，及甲酸(11.19微升，0.292毫莫耳)製備獲得期望產物(150毫克)。所得產物未經進一步純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：1.09 min，856.7 [M+H]⁺，方法2。

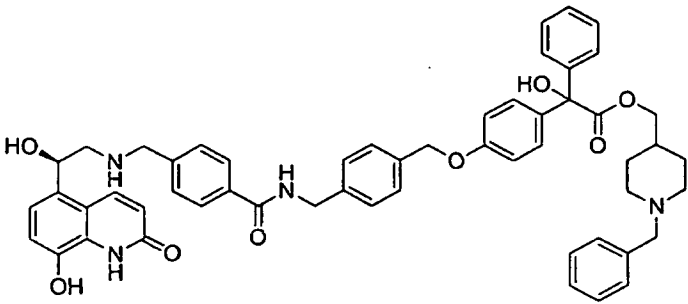
步驟3：(化合物52)

【0271】標題化合物係以實施例10，步驟10之類似方式自2-(4-((5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯甲酸鹽(132毫克，0.146毫莫耳)製備獲得期望產物(52) (68毫克，0.099毫莫耳，67.6%產率)。

N	Rt (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非 另行陳述)
52	3.64	642.0	5	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.59 - 10.24 (bs, 1 H), 8.19 (d, J=10.19 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.38 - 7.27 (m, 5 H), 7.25 (d, J=8.88 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.92 - 6.83 (m, 2 H), 6.56 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 5.32 (dd, J=9.87, 2.63 Hz, 1 H), 4.92 - 4.71(m, 1 H), 4.44 - 4.21 (m, 1 H), 4.05 - 3.89 (m, 2 H), 3.18 (dd, J=13.98, 8.39 Hz, 2 H), 3.10 - 2.88 (m, 5 H), 2.77 - 2.58 (m, 3 H), 1.92 (br. s., 1 H), 1.76 - 1.34 (m, 8 H)	甲酸鹽

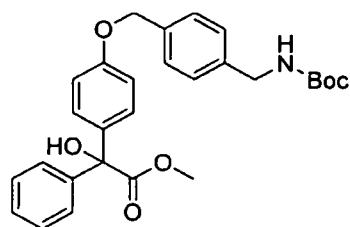
實施例16

2-羥基-2-(4-((4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯二甲酸鹽(化合物53)



步驟1：2-(4-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苄基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯二甲酸鹽(化合物53)

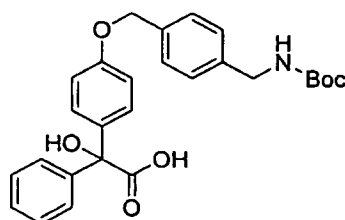
基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯



【0272】如於實施例14，步驟2獲得的2-羥基-2-(4-羥基苯基)-2-苯基乙酸甲酯(0.5克，1.936毫莫耳)，4-(溴甲基)苄基胺基甲酸第三丁酯(0.581克，1.936毫莫耳)及碳酸鉀(0.268克，1.936毫莫耳)於9.7毫升DMF於80℃反應3小時。反應分溶於水及乙酸乙酯，以水及以飽和氯化鈉水性溶液洗滌三次，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。殘餘物藉急速管柱層析術純化(二氧化矽凝膠，洗提劑：己烷至50/50己烷/乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.42克，93%)。

UPLC-MS：1.30 min，460.0 [(M+H)-H₂O]⁺，方法2。

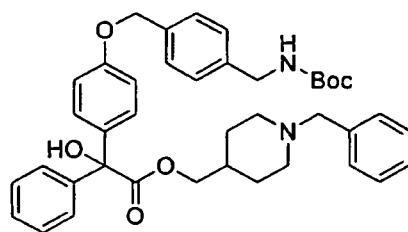
步驟2：2-(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0273】標題化合物係以實施例10，步驟5之類似方式自2-(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(0.65克，1.361毫莫耳)及氫氧化鋰(0.163克，6.81毫莫耳)製備獲得期望產物(673毫克，1.452毫莫耳，107%產率)。

UPLC-MS：2.28 min，446.0 [(M+H)-H₂O]⁺，方法4。

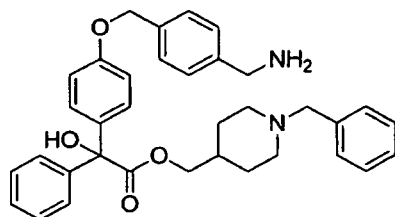
步驟3：2-(4-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸2(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0274】標題中間產物係以實施例10，步驟7之類似方式自2-(4-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(630毫克，1.359毫莫耳)，CDI (661毫克，4.08毫莫耳)及(1-苄基哌啶-4-基)甲醇(1116毫克，5.44毫莫耳)製備獲得期望產物(520毫克，0.799毫莫耳，58.8%產率)。

UPLC-MS：0.92 min，651.1 [M+H]⁺，方法2。

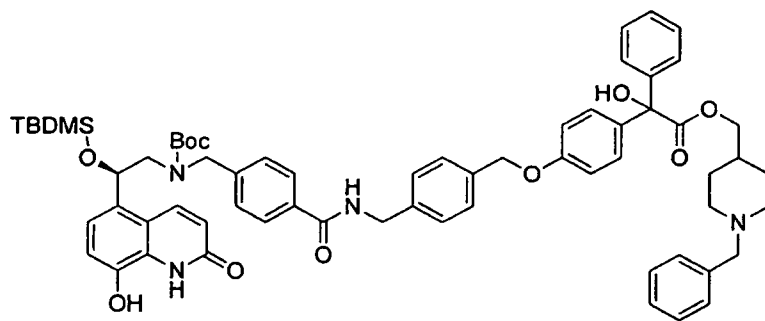
步驟4：2-(4-((4-(胺基甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯貳鹽酸鹽



【0275】標題化合物係以實施例10，步驟10之類似方式自2-(4-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸2(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(520毫克，0.799毫莫耳)製備獲得標題化合物(357毫克，0.572毫莫耳，71.6%產率)。

UPLC-MS：0.49 min，551.1 [M+H]⁺，方法2。

步驟5：2-(4-((4-((4-(((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0276】如針對程序4步驟1-5獲得的(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸(50毫克，0.264毫莫耳)，2-(4-((4-(胺基甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯貳鹽酸鹽(164毫克，0.264毫莫耳)，1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(46.3毫克，0.343毫莫耳)，DMAP(4毫克，0.033毫莫耳)及DIEA(0.138毫升，0.791毫莫耳)於3毫升DMF中攪拌5分鐘，然後加入EDC(65.7毫克，0.343毫莫耳)及混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物分溶於飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯，有機層以水及以飽和氯化鈉水溶液洗滌三次，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得粗產物(292毫克)。所得粗產物未經進一步純化即用於隨後步驟。

UPLC-MS：1.14 min，1102.1 [M+H]⁺，方法2。

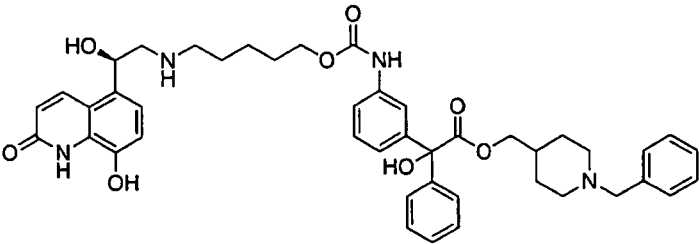
步驟6：(化合物53)

【0277】標題實施例係以實施例10，步驟10之類似方式自2-(4-((4-((4-(((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(290毫克，0.263毫莫耳)製備獲得標題產物(53)(62毫克，0.063毫莫耳，24.05%產率)。

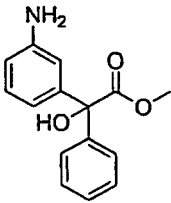
N	R _t (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
53	4.72	887.0	5	(DMSO-d ₆) d ppm 10.33 (br. s., 1 H), 9.00 (t, J=5.95 Hz, 1 H), 8.22 - 8.01 (m, 2 H), 7.85 (d, J=7.94 Hz, 2 H), 7.49 - 6.83 (m, 22 H), 6.60 - 6.34 (m, 2 H), 5.20 - 4.97 (m, 3 H), 4.47 (d, J=5.73 Hz, 2 H), 4.34 (br. s., 1 H), 3.97 (d, J=6.17 Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.59 - 3.37 (m, 5 H), 2.84 - 2.59 (m, 4 H), 1.84 (t, J=11.03 Hz, 2 H), 1.58 - 1.35 (m, 3 H), 1.19 - 0.97 (m, 4 H)	甲酸鹽

實施例 17

2-羥基-2-(3-((((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)羰基)胺基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯貳鹽酸鹽(化合物 54)



步驟 1：2-(3-胺基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯

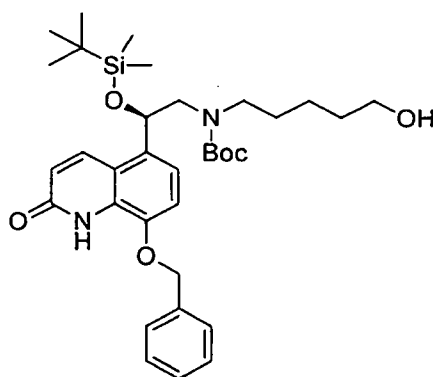


【0278】 2-側氧基-2-苯基乙酸甲酯(16.4毫莫耳，4.22克)溶解於DMF(5毫升，21.32毫莫耳)及溶液冷卻至-15℃，然後逐滴添加

(3-(貳(三甲基矽烷基)胺基)苯基)氯化鎂(21.32毫升，21.32毫莫耳)及靜置混合物到達室溫。2-側氧基-2-苯基乙酸甲酯(3.5克，21.32毫莫耳)於氬下溶解於DMF無水(10毫升)及溶液冷卻至-20℃，然後逐滴添加(3-(貳(三甲基矽烷基)胺基)苯基)氯化鎂1.0 M於THF(21.32毫升，21.32毫莫耳)及靜置混合物到達室溫及又攪拌1.5小時。反應藉添加乙腈(20毫升)淬熄及分溶於乙酸乙酯(80毫升)及水(80毫升)。有機層以水洗滌兩次，以飽和氯化鈉洗滌一次，以硫酸鈉脫水及於減壓下乾燥。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(洗提劑-95/5己烷/乙酸乙酯至100%乙酸乙酯)獲得標題化合物(3.73毫克，14.50毫莫耳，68%產率)。

UPLC-MS：0.89 min，258.1 [(M+H)]⁺，方法4。

步驟2：(2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(5-羥基戊基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯

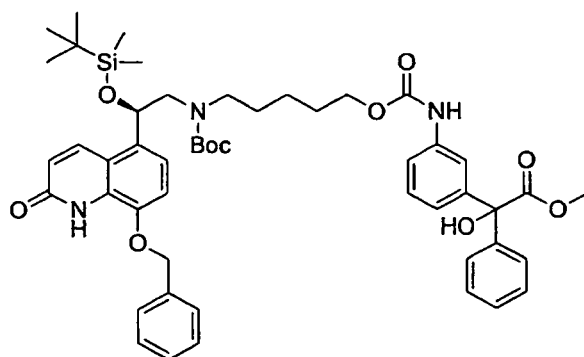


【0279】 (R)-8-(苄基氧基)-5-(2-溴-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)喹啉-2(1H)-酮(500毫克，1.024毫莫耳)及5-胺基戊-1-醇(106毫克，1.024毫莫耳)溶解於NMP(3毫升)及溶液於85℃於氬下攪拌隔夜。反應混合物分溶於乙酸乙酯及水，有機相以水洗滌兩次，有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得粗產物，其溶解於1/1

THF及碳酸氫鈉飽和溶液(6毫升)，加入二碳酸二-第三丁酯(67.1毫克，0.308毫莫耳)及混合物於室溫加熱1小時。反應混合物分溶於乙酸乙酯(20毫升)及水，有機相以水洗滌兩次，以鹽酸0.5M(20毫升)洗一次及以鹽水洗滌一次。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(洗提劑-100%己烷至20%/80%己烷/乙酸乙酯80%)獲得標題化合物(76毫克，0.124毫莫耳，12.16%產率)。

UPLC-MS：2.86 min，611 [(M+H)]⁺，方法4。

步驟3：2-(3-(((R)-10-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-8-(第三丁氧基羰基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯

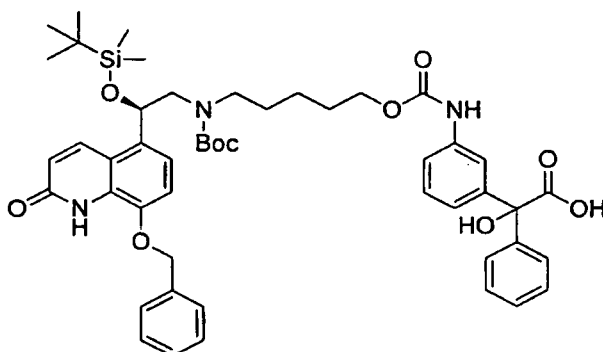


【0280】2-(3-胺基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(1克，3.89毫莫耳)溶解於乙腈(12毫升)及加入三氯甲基氯化碳(1.922克，9.72毫莫耳)。溶液於室溫攪拌7小時然後於減壓下蒸發，加入1毫升DCM及再度蒸發。殘餘物溶解於DCM(5毫升)，添加(2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(5-羥基戊基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯(2.374克，3.89毫莫耳)及反應於室溫攪拌6小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(洗提劑-己烷/乙酸乙酯0至90%)獲得標

題化合物(344毫克，9.9%)。

UPLC-MS：1.64 min，895.4 [(M+H)]⁺，方法2。

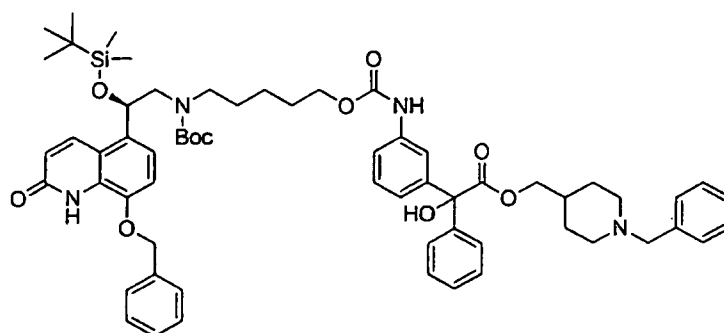
步驟4：2-(3-(((R)-10-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-8-(第三丁氧基羰基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0281】2-(3-(((R)-10-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-8-(第三丁氧基羰基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(143毫克，0.160毫莫耳)溶解於DMF(0.7毫升)及氫氧化鋰1 N (0.320毫升，0.320毫莫耳)逐滴添加至其中；混合物於室溫攪拌2小時。混合物之pH以1 N HCl水性溶液調整至pH=5。反應混合物分溶於乙酸乙酯(5毫升)及水，有機相以水洗滌及然後以鹽水洗滌。最後，有機溶液以硫酸鈉脫水，於減壓下蒸發獲得標題化合物(120毫克，85%)，其就此用於其次步驟。

UPLC-MS：1.59 min，880.2 [(M+H)]⁺，方法2。

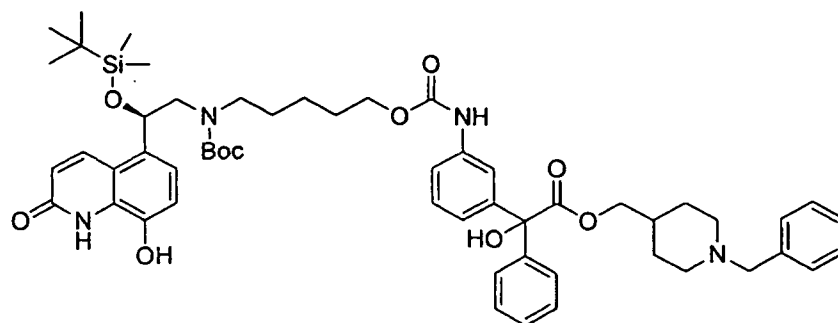
步驟5：2-(3-(((R)-8-(第三丁氧基羰基)-10-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0282】 2-(3-(((R)-10-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-8-(第三丁氧基羰基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(120毫克，0.136毫莫耳)溶解於DMF (1.5毫升，0.136毫莫耳)及二(1H-咪唑-1-基)甲酮，加入CDI (33.2毫克，0.205毫莫耳)及混合物於室溫攪拌1小時。最後加入(1-苄基哌啶-4-基)甲醇(33.6毫克，0.164毫莫耳)及讓反應於室溫攪拌3小時。反應混合物分溶於乙酸乙酯(20毫升)及水；有機相以水洗滌、HCl 0.5 M (20毫升)及鹽水洗滌兩次。最後溶液以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。殘餘物接受於二氧化矽凝膠上的急速層析術(洗提劑：100%乙酸乙酯至80/20乙酸乙酯/7N氨於甲醇)獲得標題化合物(75毫克，0.070毫莫耳，51.5%產率)呈黃色泡沫體。

UPLC-MS：2.51 min，1066.6 [(M+H)]⁺，方法4。

步驟6：2-(3-(((R)-8-(第三丁氧基羰基)-10-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0283】 2-(3-(((R)-10-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-8-(第三丁氧基羰基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(150毫克，0.281毫莫耳)於氮下溶解於甲醇(2毫升，0.281毫莫耳)，然後懸浮液添加鈹/硫酸鋇(40毫克，0.281毫莫耳)及於汽球氬壓下於室溫氫化2小時。反應混合物經過濾及脫水獲得粗產物標題化合物(75毫克，0.153毫莫耳，54.6%產率)呈黃色油，未經進一步純化即用於次一步驟。

UPLC-MS：2.59 min，977.53 [(M+H)]+，方法4。

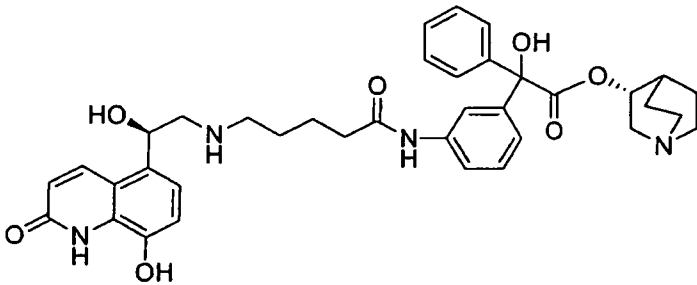
步驟7：(化合物54)

【0284】 2-(3-(((R)-8-(第三丁氧基羰基)-10-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(30毫克，0.031毫莫耳)溶解於HCl 37% (0.5毫升)及溶液於於室溫攪拌5分鐘，於UPLC中起始物料完全消失。使用V10 Biotage進行溶劑之蒸發去除。殘餘物於丙酮濕磨及濾液於卡匣上獲得標題化合物(54) (11毫克，47%)。

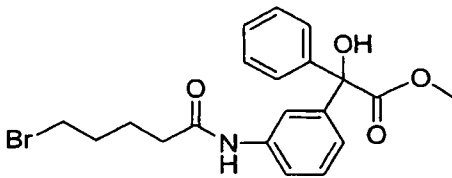
N	R _t (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (600 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
54	4.19	763.1	5	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.44 (br. s., 2 H), 9.58 (s, 1 H), 9.16 (br. s., 1 H), 8.66 (br. s., 1 H), 8.26 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 7.69 - 6.82 (m, 15 H), 6.55 (d, J=9.87 Hz, 1 H), 6.26 - 5.95 (m, 1 H), 5.44 (dd, J=10.03, 2.14 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=4.93 Hz, 2 H), 4.06 - 3.87 (m, 4 H), 3.28 (d, J=11.84 Hz, 2 H), 3.12 - 2.73 (m, 6 H), 1.86 - 1.25 (m, 10 H)	鹽酸鹽

實施例18

2-羥基-2-(3-(5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(化合物55)



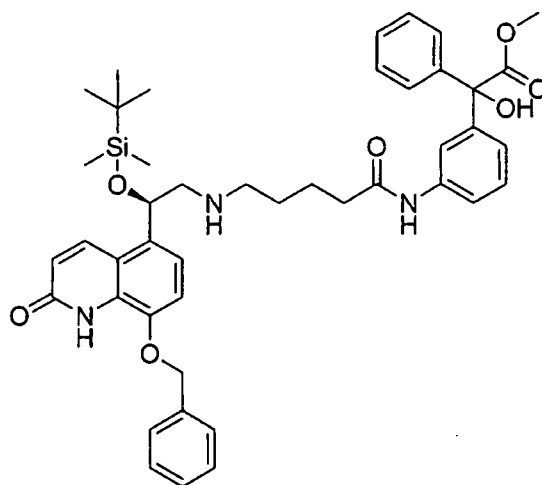
步驟1：2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯



【0285】如於實施例17，步驟1中獲得的2-(3-胺基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(500毫克，1.943毫莫耳)溶解於DCM(2毫升)及加入5-溴戊醯氯(504毫克，2.53毫莫耳)於反應於室溫攪拌2小時。混合物以DCM(2毫升)稀釋及有機相以碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，然後以1M鹽酸洗滌及以鹽水洗滌兩次。溶液以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得標題化合物呈淺褐色油(490毫克，60%產率)。

UPLC-MS：1.82 min，404.01 [(M+H)-H₂O]⁺，方法4。

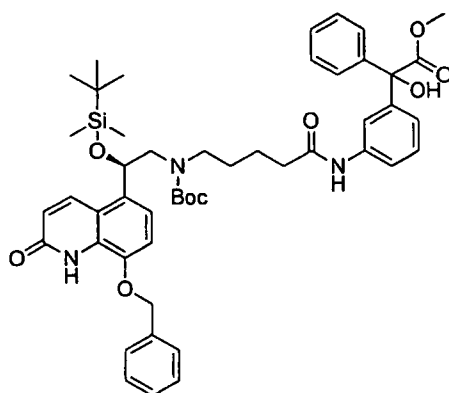
步驟2：2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯



【0286】 (R)-5-(2-氨基-1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-8-(苄基氧基)喹啉-2(1H)-酮(376毫克，0.885毫莫耳)溶解於DMF無水(2毫升)。加入4-氨基丁-1-醇(0.082毫升，0.884毫莫耳)及溶液於氮下於95℃攪拌4小時。反應混合物分溶於乙酸乙酯及水，有機相以水洗滌兩次。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲淺黃色油。殘餘物藉反相急速管柱層析術純化(洗提劑-於15CV自100%A至100%B；A：水/乙腈95/5+甲酸0.01%；B：水/乙腈5/95+甲酸0.01%)獲得標題化合物(464毫克，0.607毫莫耳，82%產率)。

UPLC-MS：2.13 min，764.01 [(M+H)]⁺，方法4。

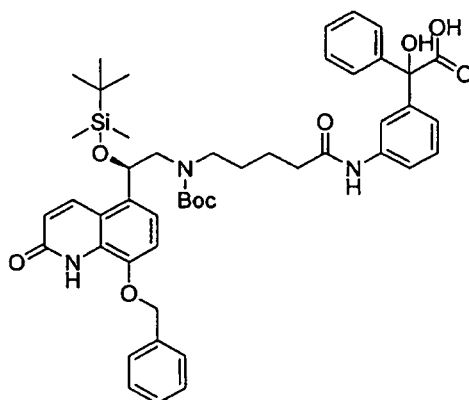
步驟3：2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯



【0287】 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(170毫克，0.223毫莫耳)溶解於THF (1毫升)，加入二碳酸二-第三丁酯(728.毫克，0.334毫莫耳)及碳酸氫鈉飽和溶液(1毫升，4.45毫莫耳)及混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物分溶於乙酸乙酯(20毫升)及水，有機相以水、HCl 0.5 M (20毫升)及鹽水洗兩次。最後有機溶液以硫酸鈉脫水，於減壓下蒸發獲得標題化合物呈定量產率(192毫克)。無需純化。

UPLC-MS：1.57 min，864.37 [(M+H)]⁺，方法2。

步驟4：2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸

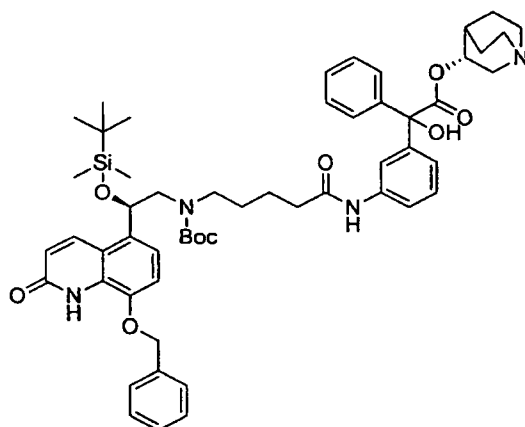


【0288】 2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(170毫克，0.197毫莫耳)溶解於DMF (1毫升)及加入LiOH 1 N (0.393毫升，0.393毫莫耳)，混合物於室溫攪拌1小時。混合物之pH以1 N鹽酸水溶液調整至pH=5。反應混合物分溶於乙酸乙酯(5毫升)及水，有機相以水洗滌

兩次然後以鹽水洗滌。最後有機溶液以硫酸鈉脫水，於減壓下蒸發獲得標題化合物(170毫克，90%)。無需純化。

UPLC-MS：1.50 min，850.01 [(M+H)]⁺，方法2。

步驟5：2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯

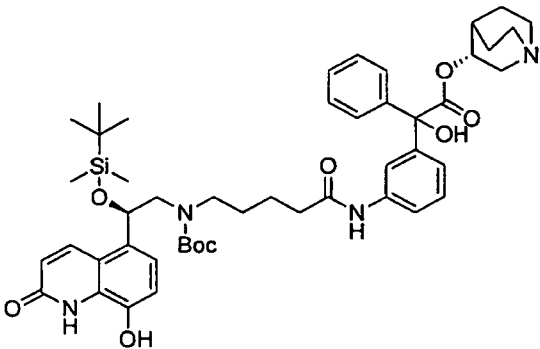


【0289】2-(3-(5-(((R)-2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(第三丁氧基羰基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(170毫克，0.20毫莫耳)溶解於DMF (1.3毫升)及加入二(1H-咪唑-1-基)甲酮，CDI (48.6毫克，0.30毫莫耳)及混合物於室溫攪拌1小時。最後添加(R)-吡啶-3-醇(30.5毫克，0.240毫莫耳)，任反應於室溫攪拌3小時。反應混合物分溶於乙酸乙酯(20毫升)及水，有機相以水、HCl 0.5 M (20毫升)及鹽水洗兩次。最後溶液以硫酸鈉脫水，及於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%乙酸乙酯至80/20乙酸乙酯/氨7 N於甲醇)獲得標題化合物(105毫克，54.7%)。

UPLC-MS：1.30 min，959.52 [(M+H)]⁺，方法2。

步驟6：2-(3-(5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽

烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊醯
胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯



【0290】 2-(3-(((R)-10-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-8-(第三丁氧基羰基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯(102毫克，0.106毫莫耳)於氮下溶解於甲醇(1.5毫升)，然後懸浮液添加鈹/硫酸鋇(40毫克，0.281毫莫耳)及於汽球氬壓下於室溫氬化2小時。反應混合物經過濾及脫水獲得粗產物2-(3-(((R)-8-(第三丁氧基羰基)-10-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-12,12,13,13-四甲基-2,11-二噁-8-吡-12-矽雜十四碳烷-1-醯基)胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯(75毫克，0.086毫莫耳，81.1%產率)呈黃色油，未經進一步純化即就此用於次一步驟。

UPLC-MS：2.29 min，435.1 [(M+H)/2]+，方法4。

步驟7：(化合物55)

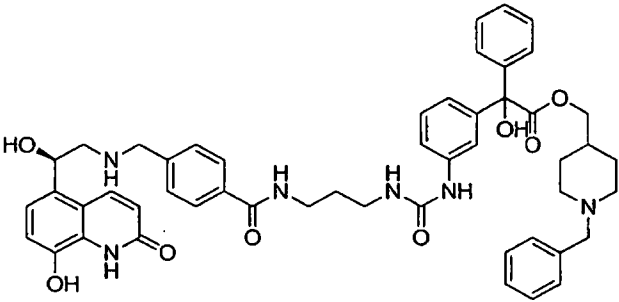
【0291】 2-(3-(5-((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯(45毫克，0.052毫莫耳)溶解於HCl 35% (0.7毫升)及於室溫攪拌5分鐘，於UPLC中起

始物料完全消失。使用V10 Biotage進行溶劑之蒸發去除。殘餘物於丙酮濕磨及濾液於卡匣上獲得標題化合物(55) (34毫克，88%)。

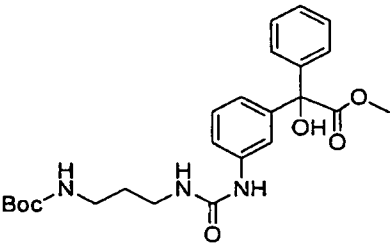
N	R _t (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
55	3.38/3.41	655.1	5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.60 - 10.37 (3 s, 3 H each), 9.94 - 5.17 (m, 21 H), 5.21 - 5.08 (m, 1 H), 3.75 - 1.75 (m, 17 H);	鹽酸鹽

實施例19

2-羥基-2-(3-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)脲基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物56)



步驟1：2-(3-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯

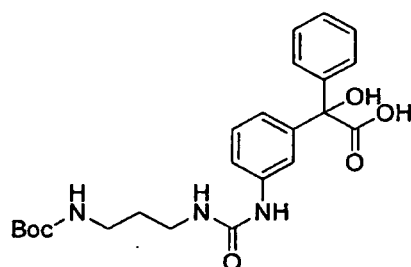


【0292】如實施例17，步驟1獲得的2-(3-胺基苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯溶解於乙腈(1.5毫升，1.943毫莫耳)及加入三氯甲基氯化碳(961毫克，4.86毫莫耳)。溶液於室溫攪拌7小時然後於減壓下

蒸發，添加1毫升DCM及再度蒸發。殘餘物溶解於DCM (3毫升)及添加(3-胺基丙基)胺基甲酸第三丁酯(Aldrich，339毫克，1.943毫莫耳)。恰在大量鹽沉澱後數分鐘反應於室溫攪拌1小時。溶劑經過濾及濾液經蒸發獲得標題化合物之淺黃色油(800毫克，1.749毫莫耳，90%產率)。無需進一步純化。

UPLC-MS：1.15 min，457.1 [(M+H)]⁺，方法2。

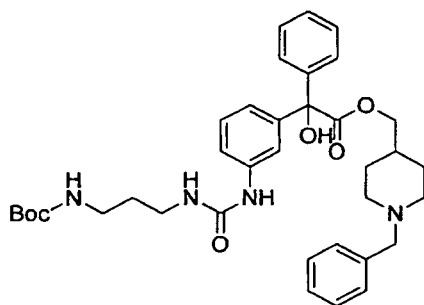
步驟2：2-(3-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸



【0293】2-(3-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(200毫克，0.437毫莫耳)及氫氧化鋰(52.3毫克，2.186毫莫耳)溶解於四氫呋喃(體積：1.5)/水(體積：1.5)於室溫歷時2小時，然後混合物分溶於乙酸乙酯及鹽酸0.2 M。有機層以飽和氯化鈉水性溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得2-(3-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(174毫克，0.393毫莫耳，90%產率)呈白色泡沫體。無需進一步純化。

UPLC-MS：0.93 min，444.1 [M+H]⁺，方法2。

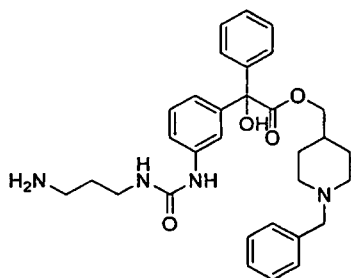
步驟3：2-(3-(3-(3-(胺基丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0294】 2-(3-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(200毫克，0.451毫莫耳)與二(1H-咪唑-1-基)甲酮(146毫克，0.902毫莫耳)於室溫反應30分鐘，然後加入(1-苄基哌啶-4-基)甲醇(278毫克，1.353毫莫耳)及反應於60℃攪拌2小時，然後於室溫攪拌隔夜。粗產物分溶於飽和碳酸氫鈉及乙酸乙酯。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下乾燥。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(二氧化矽凝膠，洗提劑：100%乙酸乙酯至80/20乙酸乙酯/氨7N於甲醇)獲得標題化合物(138毫克，0.219毫莫耳，48.5%產率)。

UPLC-MS：1.29 min，630.55 [M+H]⁺，方法4。

步驟4：2-(3-(3-(3-(胺基丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯氘鹽酸鹽

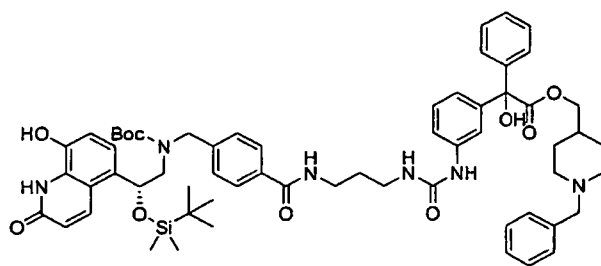


【0295】 2-(3-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(138毫克，0.219毫莫耳)於二噁咄/HCl 4 N(1.5毫升)於室溫攪拌1小時又以1.5毫升二噁咄稀釋；然後混合物於減壓下乾燥及殘餘物於乙醚濕磨獲得

2-(3-((3-(胺基丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯，2HCl (0.22 克，0.374 毫莫耳，74.2% 產率)及 2-(3-((3-(胺基丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(0.090 克，0.170 毫莫耳，77.6% 產率)兩者皆呈白色固體，未經進一步純化即用於次一步驟。

UPLC-MS：0.51 min，530.86 [M+H]⁺，方法4。

步驟5：2-(3-(3-(3-(4-(((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0296】如針對程序4步驟1-5獲得的(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸(65.2毫克，0.115毫莫耳)及TBTU (36.6毫克，0.115毫莫耳)於1.1毫升DMF中反應5分鐘，然後加入 2-(3-(3-(3-(胺基丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(90毫克，0.149毫莫耳)及DIEA (58.0微升，0.332毫莫耳)及混合物於60℃攪拌1小時。反應分溶於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉，有機層以水洗滌兩次，以飽和氯化鈉水性溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。所得橙色油(43.4毫克，0.040毫莫耳，35%產率)未經進一步純化即用於次一步驟。

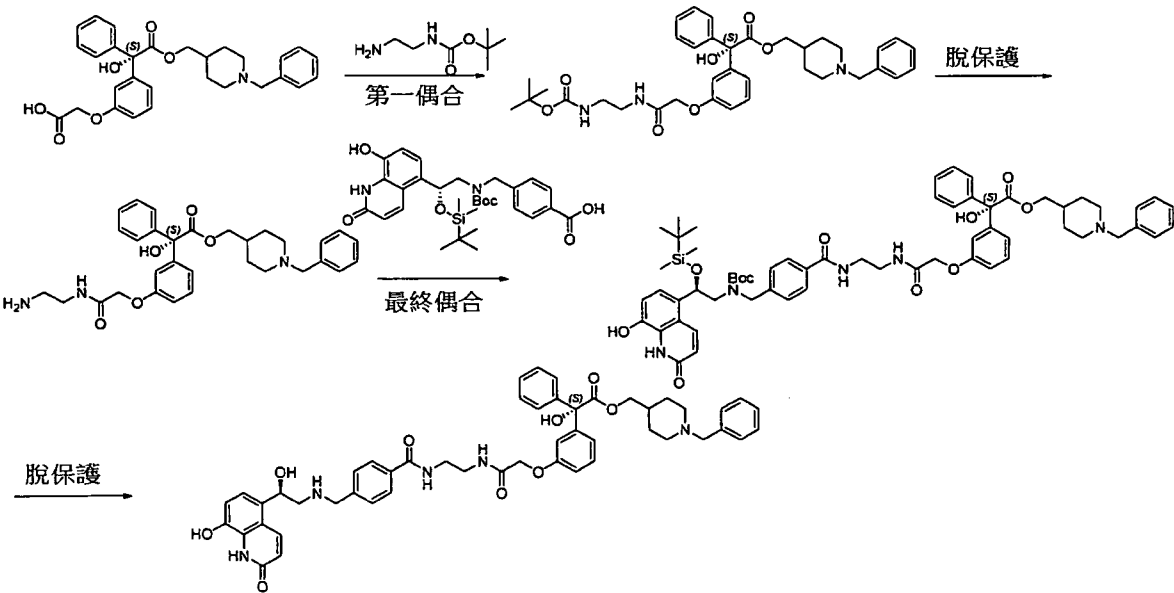
UPLC-MS：1.14 min，1081.24 [M+H]⁺，方法2。

步驟6：(化合物56)

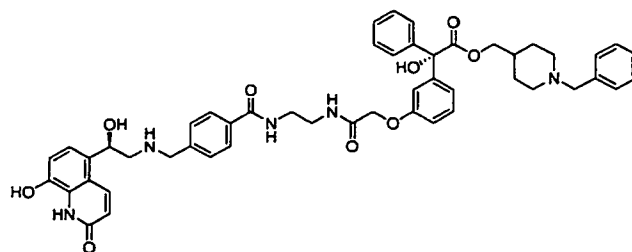
【0297】 2-(3-(3-(3-(4-(((第三丁氧基羰基)((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)脲基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(50毫克，0.046毫莫耳)溶解於乙腈(1毫升)及加入HCl 5 N (1毫升)。混合物於室溫攪拌15分鐘，然後接受反相急速層析術(C18二氧化矽凝膠，洗提劑：100%A至100%B，A：水/乙腈95/5+0.1%甲酸，B：乙腈/水95/5+0.1%甲酸)獲得標題化合物(56) (17毫克，0.020毫莫耳，43.5%產率)。

N	R _t (分鐘)	[M+H] ⁺	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
56	3.94	867,0	5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.45 - 10.11 (m, 2 H), 8.60 - 6.12 (m, 36 H), 3.78 - 0.82 (m, 18 H)	甲酸鹽

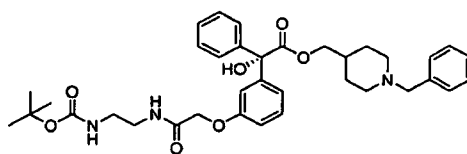
實施例20



(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物57)



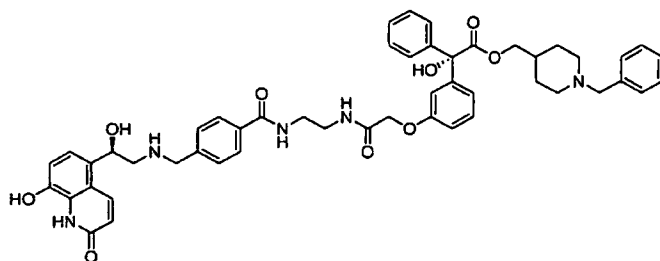
步驟1：(S)-2-(3-(2-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0298】 (S)-2-(3-(2-(((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)乙酸鹽酸鹽(0.20克，0.38毫莫耳)於DMF (1.9毫升)之經攪拌溶液添加DIPEA(0.132毫升，0.76毫莫耳)及HATU (0.173克，0.46毫莫耳)，及混合物於室溫攪拌30分鐘。於此混合物內添加N-(第三丁氧基羰基)仲乙基二胺鹽酸鹽(0.061克，0.38毫莫耳)及DIPEA (0.13毫升，0.76毫莫耳)於DMF (1.9毫升)之溶液。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以2M水性氫氧化鈉及鹽水洗滌。有機相以硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(0.265克，>100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7.39 (dd, $J=1.9, 7.7$ Hz, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 10H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 6.87 (dd, $J=2.0, 7.9$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.42 – 3.38 (m, 3H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

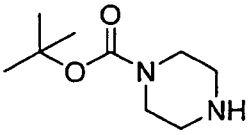
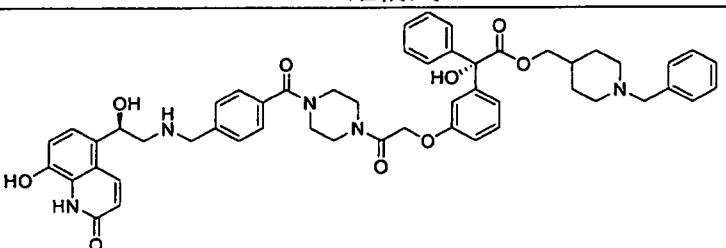
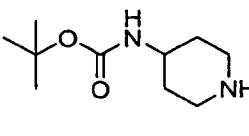
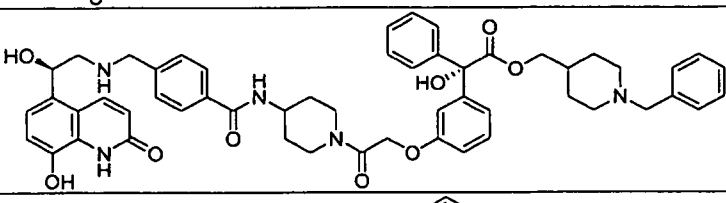
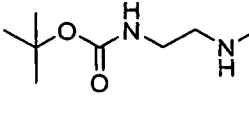
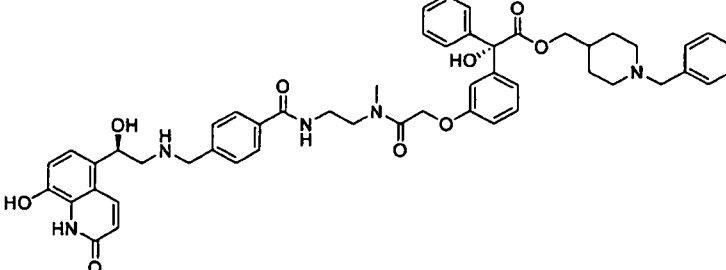
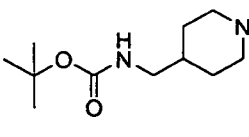
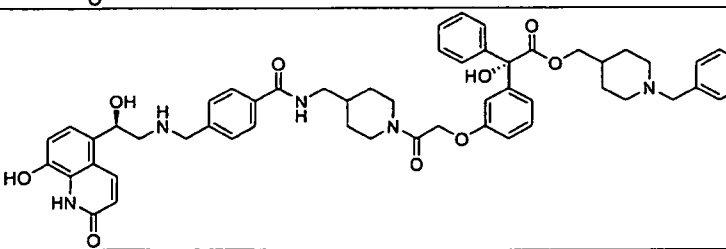
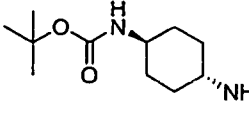
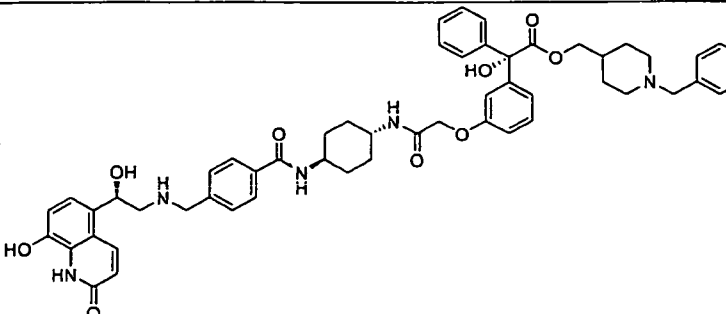
步驟2：(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物 57)

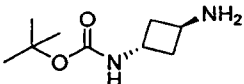
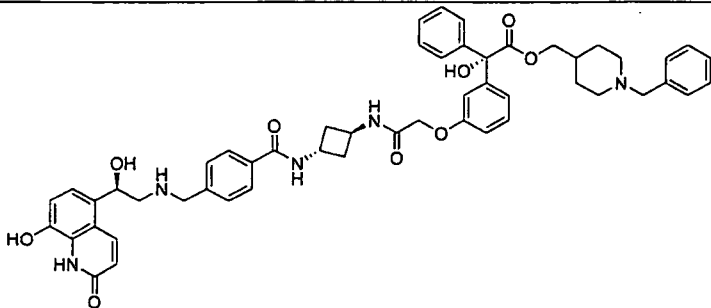
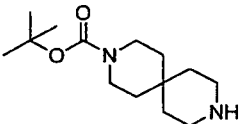
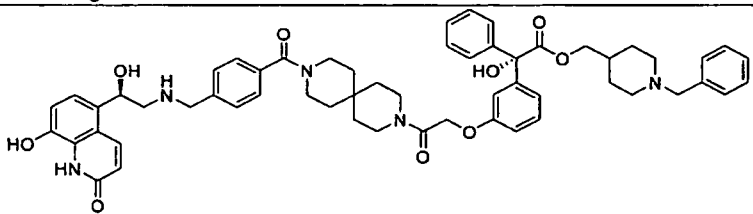
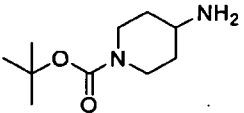
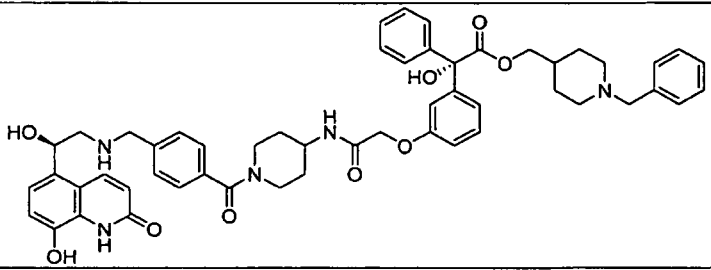
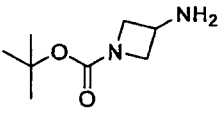
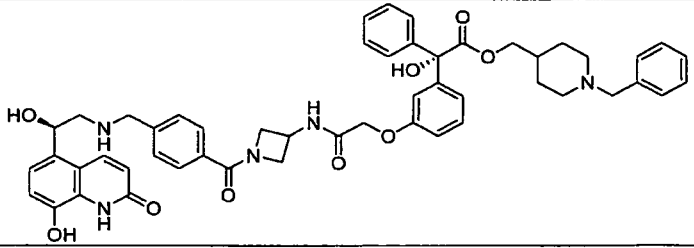
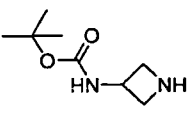
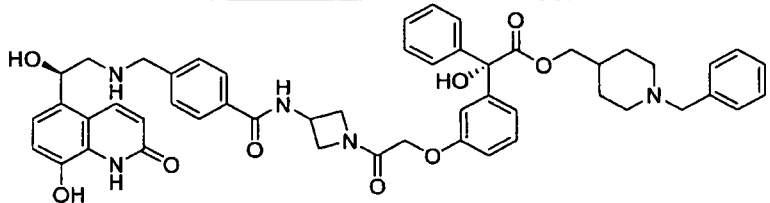
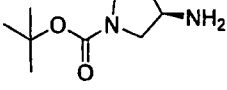
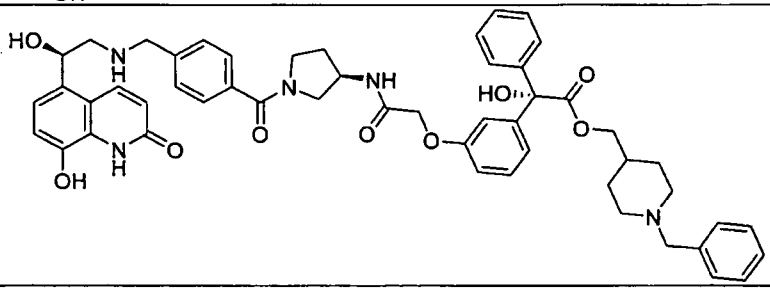


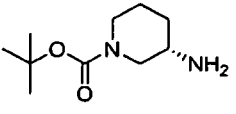
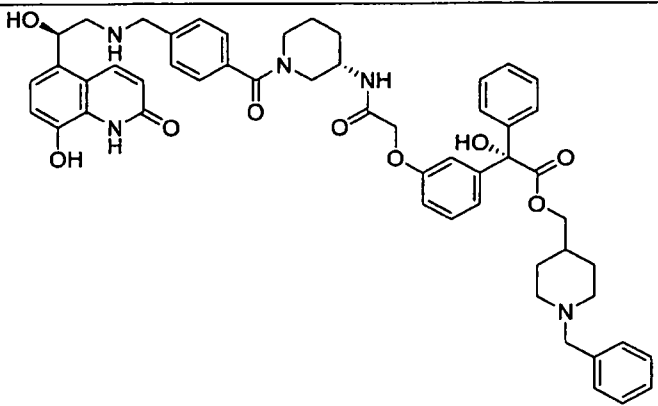
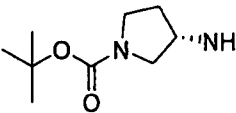
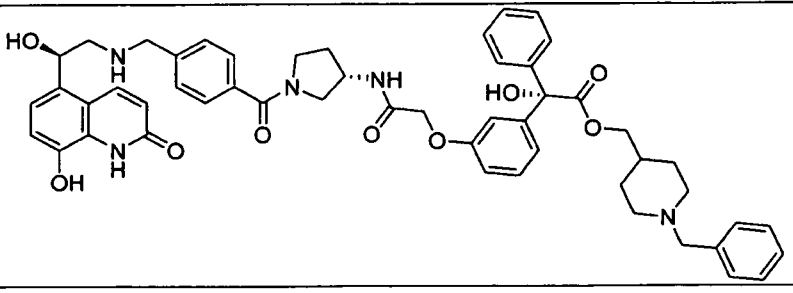
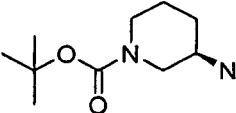
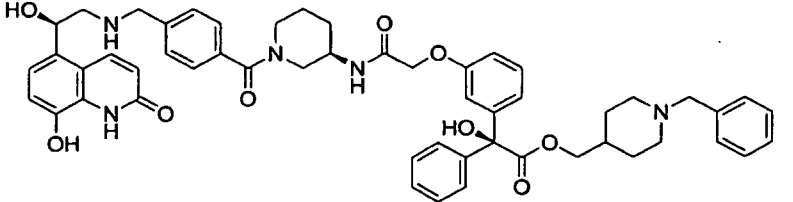
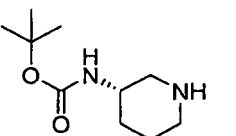
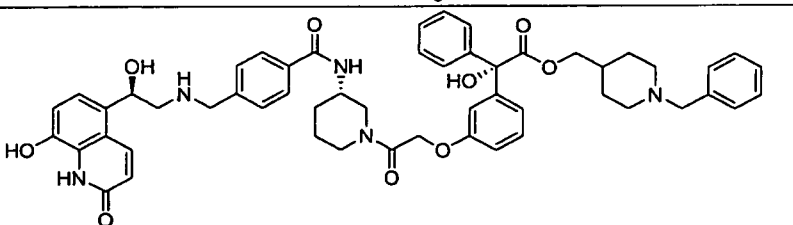
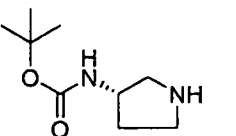
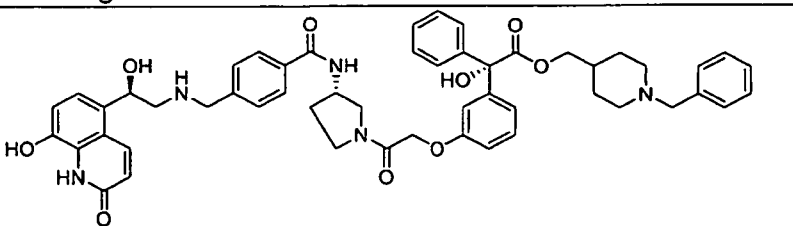
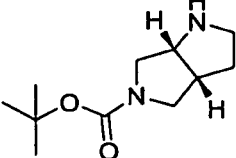
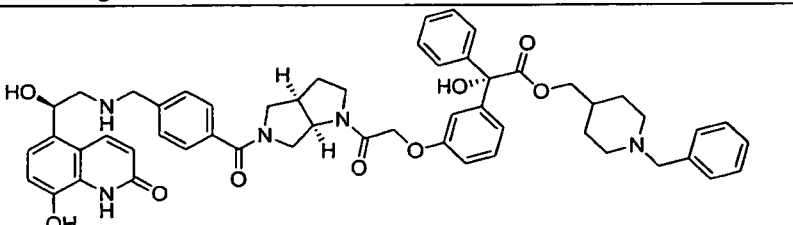
【0299】(S)-2-(3-(2-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(0.265克，0.42毫莫耳)之經攪拌溶液添加添加鹽酸於二噁吡溶液(4M，15毫升)及混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物溶解於DMF(3毫升)及添加至(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二噁吡啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸(0.20克，0.35毫莫耳)，DIPEA(0.214毫升，1.23毫莫耳)及HATU(0.16克，0.42毫莫耳)於DMF(2毫升)之經預攪拌(15分鐘)之混合物。反應混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物溶解於乙酸乙酯及以飽和碳酸鈉水性溶液及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於二噁吡(1毫升)及加入鹽酸-二噁吡溶液(2毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉反相製備性HPLC純化。

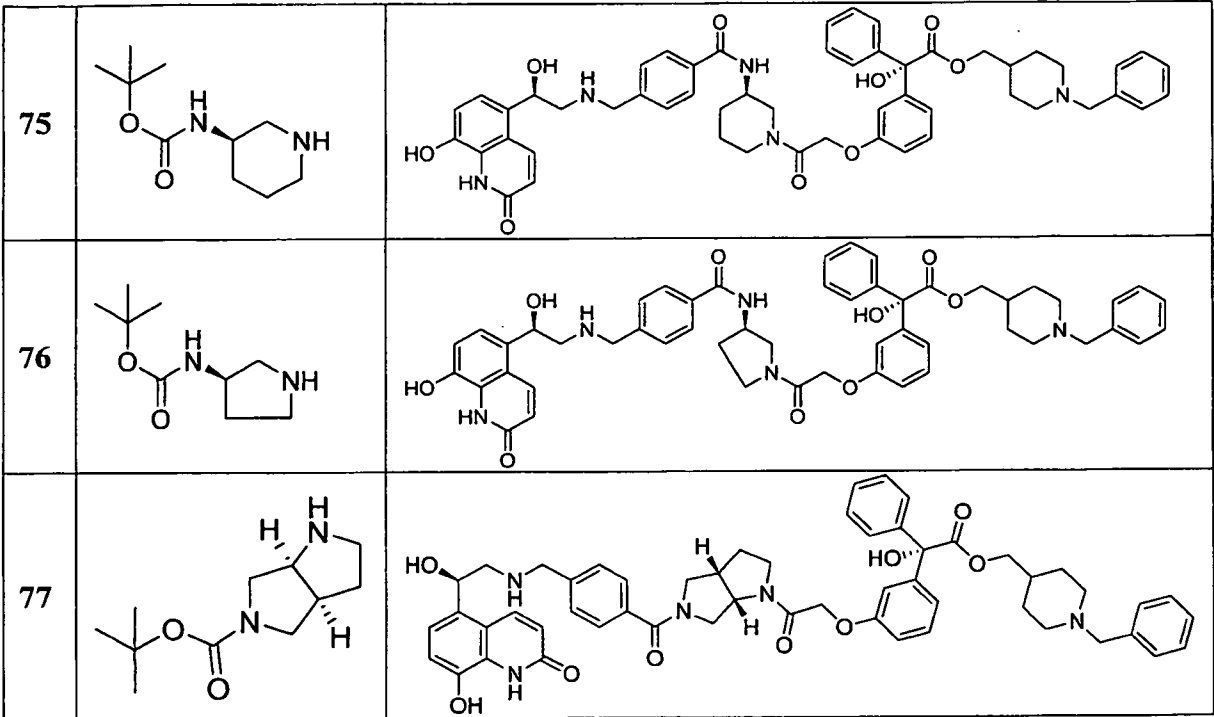
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 10.50 (s, 2H), 9.44 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.61 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.33 (d, J=4.5 Hz, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36 - 5.32 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 4H), 4.01 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 5H), 3.09 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 2H).

【0300】 下列化合物係使用適當胺以類似方式製備：

N	適當胺	結構式
58		
59		
60		
61		
62		

63		
64		
65		
66		
67		
68		

69		
70		
71		
72		
73		
74		



N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
57	2.38	11	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (s, 2H), 9.44 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.61 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.33 (d, J=4.5 Hz, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36 - 5.32 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 4H), 4.01 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 5H), 3.09 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 2H).	TFA
58	2.43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.52 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.12 - 9.12 (m, 2H), 8.07 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 6H), 7.33 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 3H), 6.58 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.35 (dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 6H), 4.04 - 3.97 (m, 5H), 3.34 (d, J=12.1 Hz, 4H), 3.12 - 2.98 (m, 3H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 3H), 1.41 - 1.33 (m, 2H).	TFA

59	2.45	11	(DMSO-d ₆); δ 8.24 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 7H), 7.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.8 Hz, 3H), 6.85 (dd, J=1.9, 7.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.46 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.06 (dd, J=4.1, 7.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.28 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=3.2, 7.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.13 (dd, J=11.7, 11.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 5H), 1.86 - 1.77 (m, 4H), 1.54 - 1.44 (m, 6H), 1.15 - 1.06 (m, 2H).	自由態鹼
60	2.39	11	(DMSO-d ₆); δ 10.33 (s, 1H), 8.65 and 8.46 (s, 1H), 8.12 (dd, J=4.6, 10.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.3, 10.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=5.7, 7.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 9H), 7.14 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 2H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 6.68 - 6.57 (m, 1H), 6.47 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.74 (d, J=12.4 Hz, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 5H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H).	自由態鹼
61	2.50	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51(s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.58 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 5H), 7.34 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 6.19 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.36 (m, 1H), 4.75 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.29 - 4.28 (m, 6H), 4.02 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.83 - 3.83 (m, 1H), 3.15 - 3.14 (m, 5H), 3.02 (s, 4H), 1.82 - 1.81 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.35 - 1.35 (m, 3H).	TFA

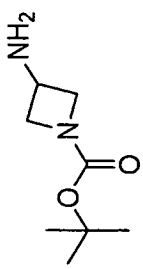
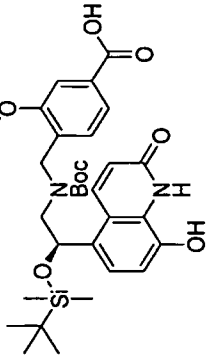
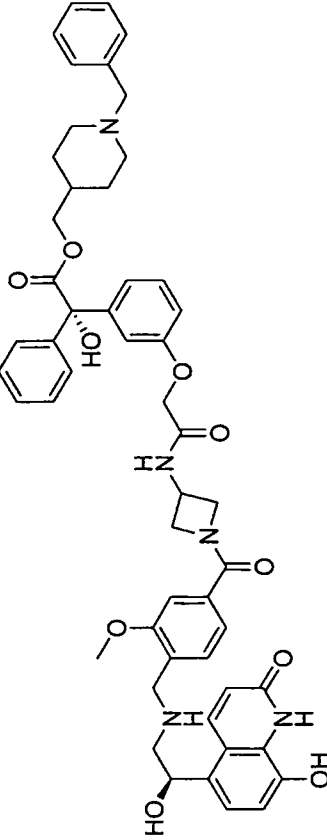
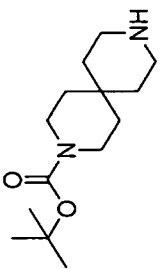
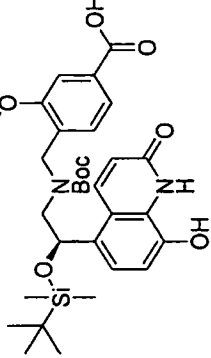
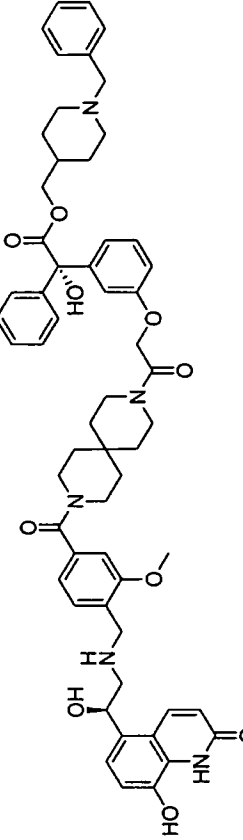
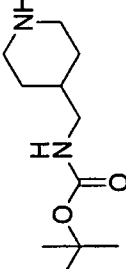
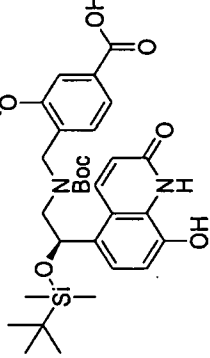
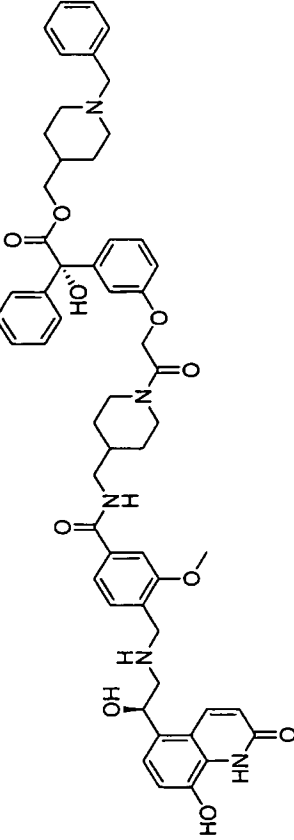
62	2.50	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=10.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (m, 5H), 7.34 - 7.32 (m, 6H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 6.19 - 6.19 (m, 1H), 5.33 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 4H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.75 - 3.74 (m, 1H), 3.61 - 3.61 (m, 1H), 3.33 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.09 - 3.08 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 6H), 1.43 - 1.34 (m, 6H).	TFA
63	2.43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.79 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.35 - 7.26 (m, 6H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.6, 7.9 Hz, 1H), 6.67 - 6.66 (m, 1H), 6.58 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.19 - 6.19 (m, 1H), 5.36 - 5.34 (m, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.31 - 4.21 (m, 5H), 4.03 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.34 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.11 - 2.87 (m, 3H), 2.35 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 2H).	TFA
64	2.46	11	(DMSO-d ₆); δ 10.60 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.06 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 5H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.35 - 5.33 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 4H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 8H), 3.10 - 3.02 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.42 - 1.33 (m, 6H).	TFA

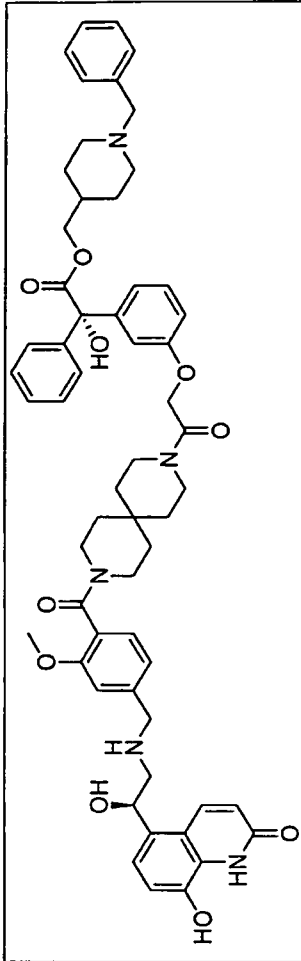
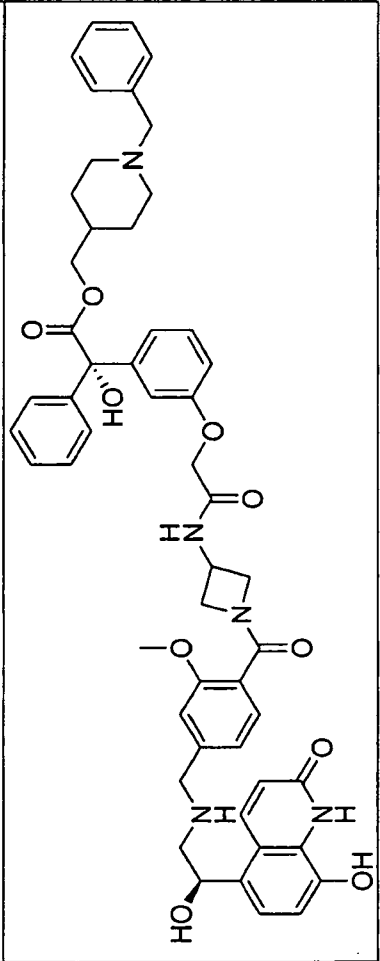
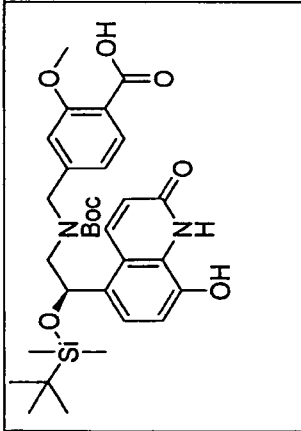
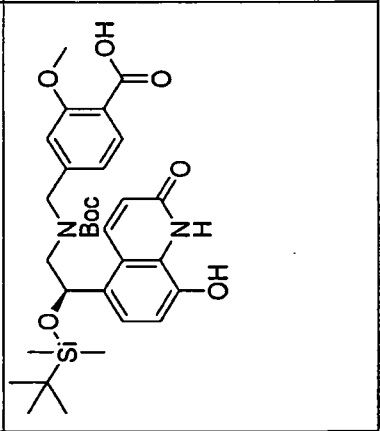
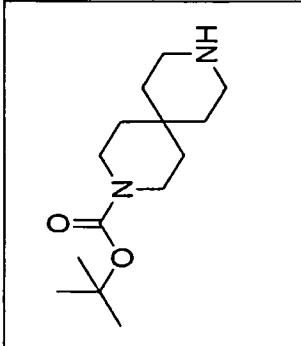
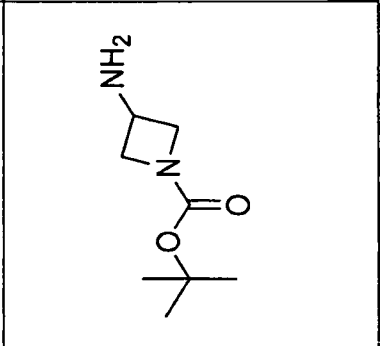
65	2.43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.55 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.08 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.44 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 3H), 6.87 (dd, J=2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.35 - 5.33 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 4H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.48 - 3.48 (m, 1H), 3.34 (d, J=11.9 Hz, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 3H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 4H).	TFA
66	2.39	11	(MeOD); δ 8.29 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 4H), 7.39 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.98 (dd, J=2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.60 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (dd, J=9.1, 9.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.12 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.27 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.83 (d, J=14.1 Hz, 2H), 1.42 (d, J=12.9 Hz, 2H).	TFA
67	2.42	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 6H), 7.37 - 7.23 (m, 6H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (dd, J=2.5, 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J=4.3, 8.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 3H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 5H), 3.94 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 4H), 2.56 (dd, J=12.4, 12.4 Hz, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H).	甲酸鹽
68	2.38	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.12 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.58 (q, J=8.6 Hz, 4H), 7.50 - 7.47 (m, 5H), 7.41 - 7.24 (m, 6H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.2, 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=4.6, 8.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.34 - 4.30 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 4H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.49 (m, 2H).	TFA

69	2.46	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.19 - 8.15 (m, 3H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 15H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J=2.8 Hz, 2H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.88 - 2.67 (m, 4H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.71 - 1.49 (m, 6H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	甲酸鹽
70	2.42	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.19 - 8.15 (m, 3H), 7.92 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 15H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=4.7, 7.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (dd, J=6.7, 11.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.36 (dd, J=5.3, 11.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 4H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	甲酸鹽
71	2.41	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.11 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 7H), 7.41 - 7.24 (m, 6H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=4.7, 8.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.31 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.50 - 3.25 (m, 2H), 3.23 - 2.98 (m, 5H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 3H), 1.66 - 1.47 (m, 4H).	TFA
72	2.43	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.86 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.9 Hz, 4H), 7.35 - 7.20 (m, 8H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.48 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.04 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.85 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 5H), 2.54 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.81 - 1.77 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.52 - 1.50 (m, 3H), 1.24 - 1.14 (m, 2H).	一甲酸鹽

73	2.45	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.17 (d, J=7.9 Hz, 3H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 9H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=4.9, 7.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.85 - 3.21 (m, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.46 - 3.43 (m, 3H), 2.87 - 2.67 (m, 4H), 2.56 - 2.47 (m, 1H under the DMSO), 2.17 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽
74	2.40	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.17 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 15H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.76 - 3.49 (m, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 3H), 2.88 - 2.68 (m, 5H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.77 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽
75	2.43	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.20 (m, 13H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=4.7, 7.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.05 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.87 - 2.67 (m, 6H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 3H), 1.82 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽
76	2.40	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.19 - 8.14 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.35 - 7.23 (m, 9H), 7.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.16 (dd, J=4.6, 7.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 3H), 1.65 - 1.51 (m, 3H), 1.28 - 1.16 (m, 2H).	一甲酸鹽
77	2.40	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.19 - 8.15 (m, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 15H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.85 (dd, J=1.9, 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.49 (m, 3H), 3.45 - 3.42 (m, 3H), 2.95 - 2.71 (m, 5H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.24 - 1.14 (m, 2H).	一甲酸鹽

【0301】 下列化合物係於最終偶合步驟使用適當胺及經保護之酸製備。

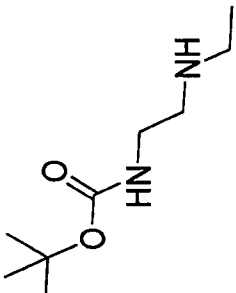
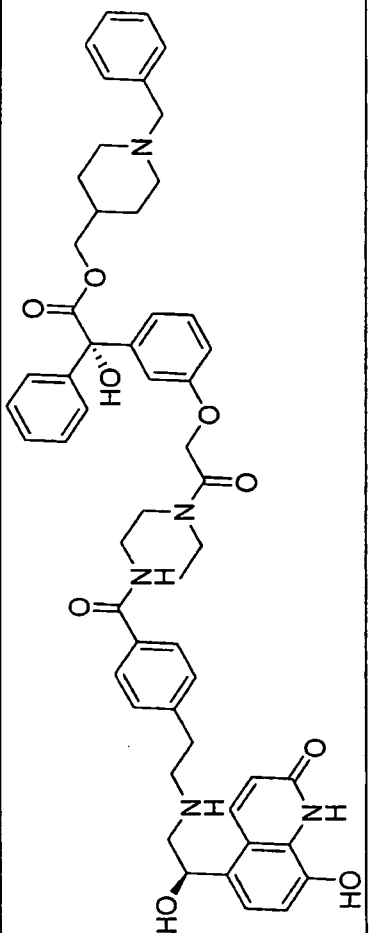
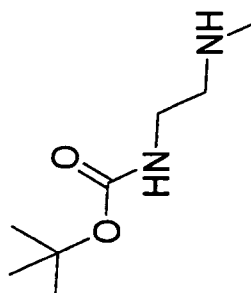
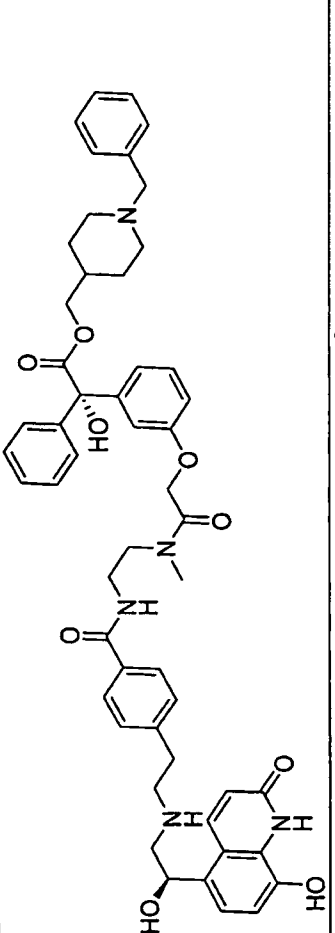
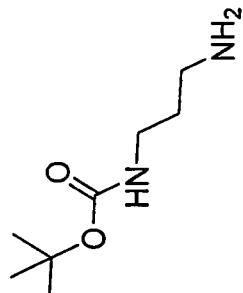
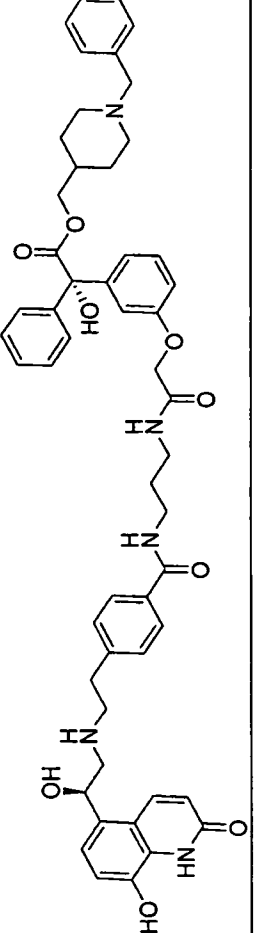
N	適當胺/ 結構式	經保護酸 結構式	結構式
78			
79			
80			

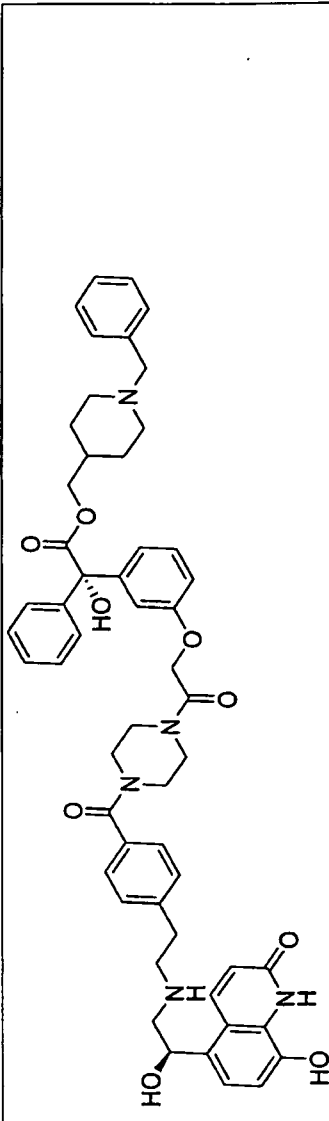
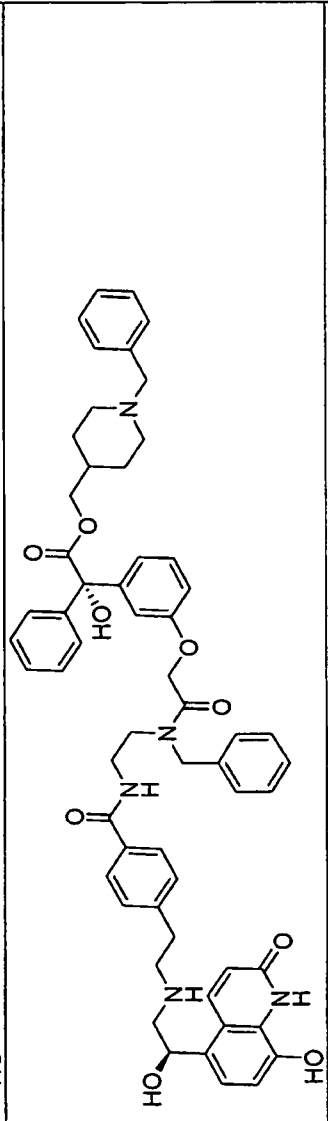
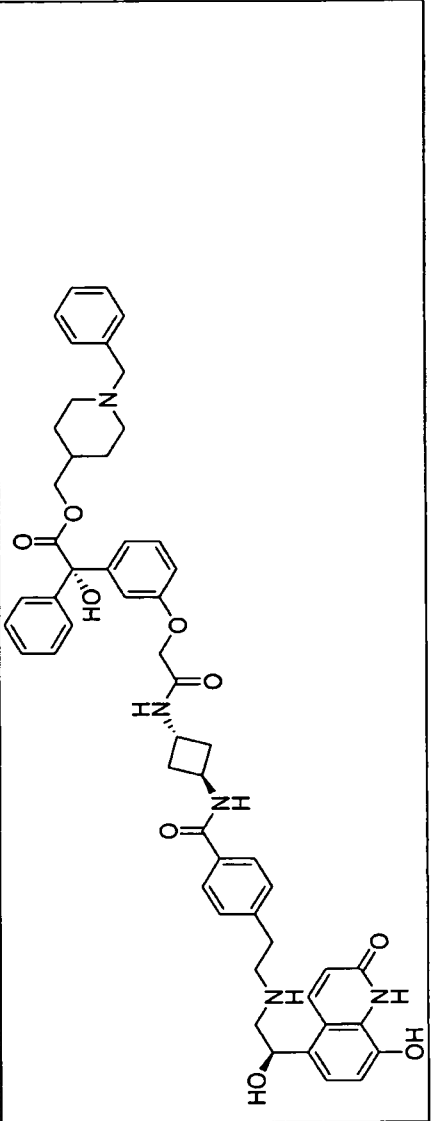
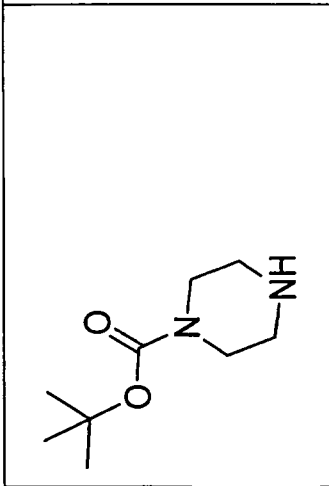
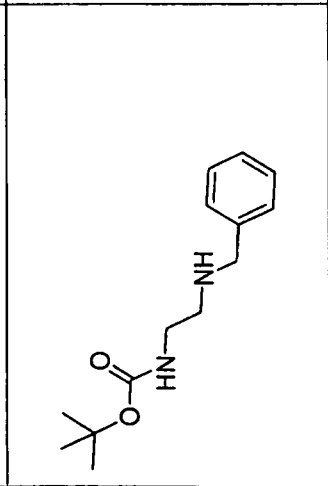
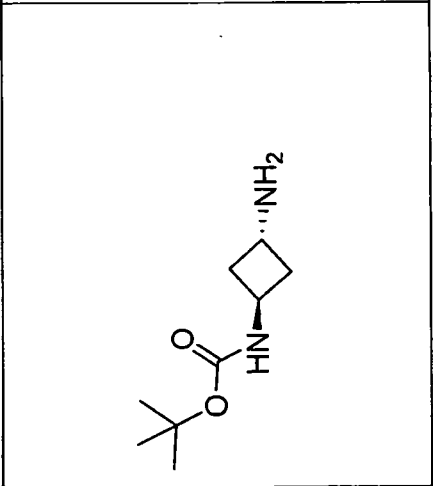
	
	
	
81	82

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量 除非另行 陳述)
78	2.39	11	(MeOD); δ 8.46 (s, 2H), 8.26 (dd, $J=4.0, 9.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 7H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.64 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.44 - 5.38 (m, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.62 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 3H), 4.18 - 4.10 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 2.72 (ddd, $J=12.6, 12.6, 2.5$ Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 2H).	甲酸鹽
79	2.47	11	(MeOD); δ 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 13H), 7.08 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 4H), 6.93 (dq, $J=0.7, 3.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J=5.2, 8.0$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 4H), 2.33 (dd, $J=10.2, 11.7$ Hz, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.63 (d, $J=15.7$ Hz, 6H), 1.57 - 1.47 (m, 4H), 1.38 - 1.24 (m, 2H).	一甲酸鹽
80	2.44	11	(DMSO- d_6); δ 10.32 (s, 2H), 9.23 - 9.19 (m, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.45 (dd, $J=5.7, 5.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=2.8$ Hz, 3H), 7.30 (s, 6H), 7.16 (d, $J=4.3$ Hz, 7H), 6.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 2H), 6.65 (dd, $J=2.4, 8.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J=4.5, 7.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 6H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.16 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.92 - 2.68 (m, 5H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 5H), 1.24 - 1.13 (m, 2H), 1.03 - 0.97 (m, 1H), 0.84 (dd, $J=6.8, 12.1$ Hz, 1H).	TFA
81	2.49	11	(MeOD); δ 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 13H), 7.23 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (dd, $J=2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J=4.6, 8.4$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.12 (dd, $J=2.6, 6.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 4H), 3.28 - 3.08 (m, 6H), 2.57 (dd, $J=11.4, 11.4$ Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.31 (m, 12H).	一甲酸鹽

82	2.41	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.33 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.41 - 7.25 (m, 9H), 7.14 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 6.97 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 4.13 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.11 - 4.07 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.26 (d, J=12.2 Hz, 2H), 3.16 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.69 (dd, J=11.6, 11.6 Hz, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.75 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.30 (m, 2H).	甲酸鹽
----	------	----	---	-----

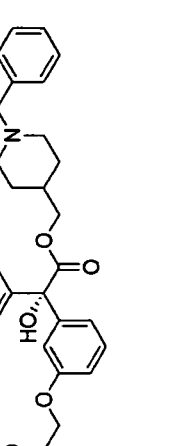
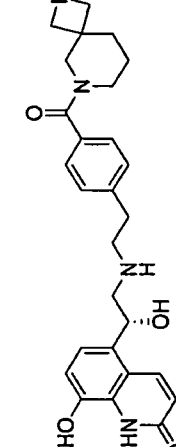
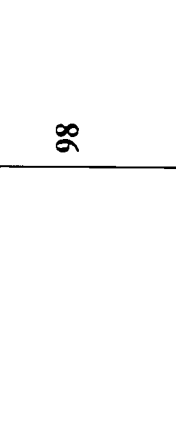
【0302】 下列化合物係如實施例 20 中描述製備，但使用 (R)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苯甲酸 (於程序 5 中製備)置換(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸，及使用適當胺置換步驟 1 中之 N-(第三丁氧基羰基)仲乙基二胺鹽酸鹽。

N	適當胺	結構式
83		
84		
85		

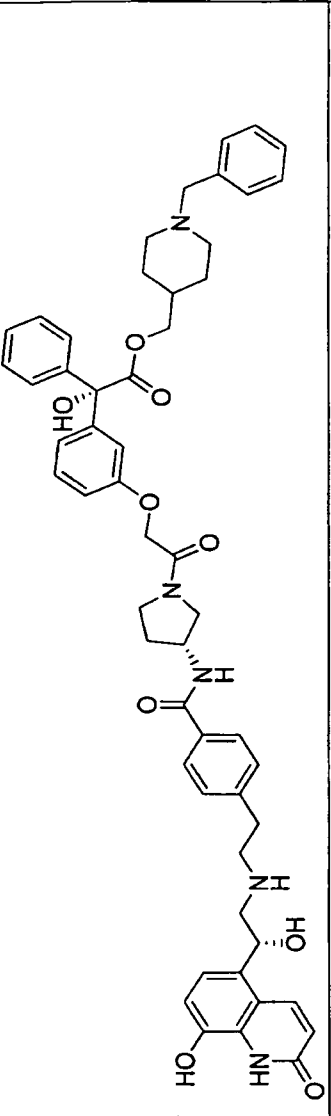
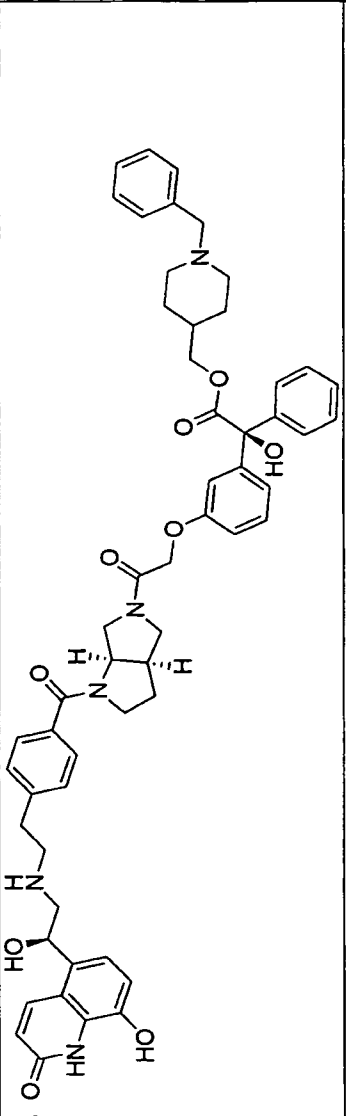
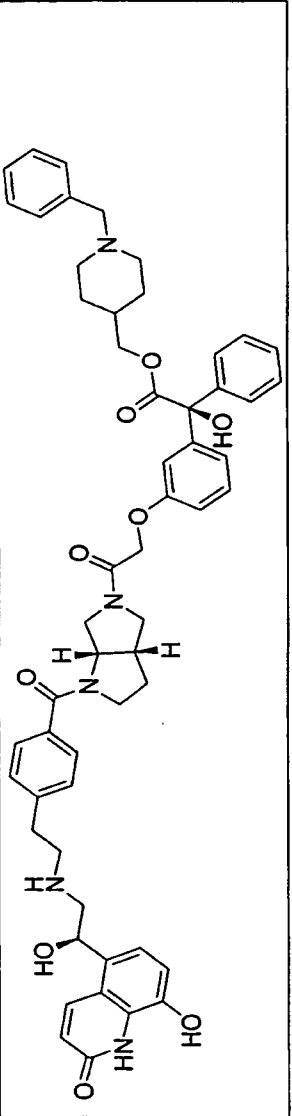
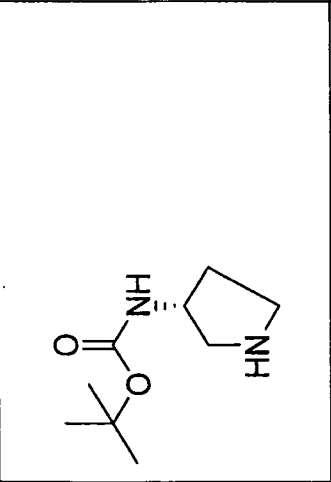
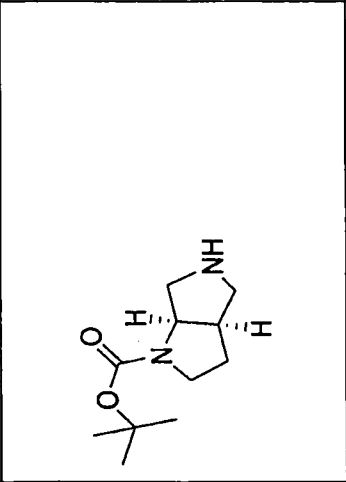
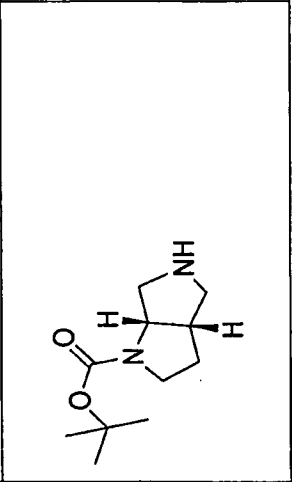
		
		
86	87	88

89		
90		
91		

5

 <chem>Oc1ccc2nc(=O)c(cnc2Cc1CCNC(=O)COc3cc(O)(COC(=O)Nc4ccccc4)cc3)nc3ccccc3</chem>		
 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCN</chem>	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1</chem>	
103	104	105

		
		
110	111	112

●

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
83	2.45	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 5H), 7.43 - 7.29 (m, 9H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (dd, J=8.3, 8.3 Hz, 2H), 6.93 (dd, J=2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.70 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.80 (ddd, J=12.7, 12.7, 12.7 Hz, 2H), 4.28 (t, J=9.7 Hz, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 7H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 1.96 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 3H).	TFA
84	2.40	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 6H), 7.41 - 7.29 (m, 8H), 7.15 (q, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.82 (ddd, J=5.7, 10.6, 17.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 2H), 4.26 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 7H), 3.29 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 2H).	TFA
85	2.43	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 6H), 7.40 (dd, J=8.6, 8.6 Hz, 4H), 7.35 - 7.28 (m, 6H), 7.07 - 7.04 (m, 3H), 6.98 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 6H), 3.32 - 3.28 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 3H), 2.97 (dd, J=10.9, 12.7 Hz, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 4H), 1.47 - 1.37 (m, 2H).	TFA
86	2.43	11	(MeOD); δ 8.38 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.53 - 7.49 (6H, m), 7.46 (4H, d, J=4.3 Hz), 7.41 - 7.26 (6H, m), 7.06 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.97 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.71 (1H, d, J=9.9 Hz), 5.43 (1H, dd, J=5.6, 7.8 Hz), 4.84 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17 - 4.08 (1H, m), 3.69 (6H, m), 3.51 - 3.37 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.20 - 3.11 (3H, m), 3.01 - 2.93 (2H, m), 1.98 - 1.92 (1H, m), 1.84 - 1.77 (4H, m), 1.47 - 1.33 (2H, m)	TFA

87	2.57	11	(MeOD); δ 8.37 (dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 16H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 4H), 6.87 (dd, J=1.9, 7.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 4.81 (t, J=4.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 5H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.93 (m, 3H), 1.79 (dt, J=15.4, 39.6 Hz, 5H), 1.31 (s, 3H).	TFA
88	2.45	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 7H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 6.98 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 4H), 2.05 - 1.75 (m, 3H), 1.50 - 1.32 (m, 2H).	TFA
89	2.46	11	(MeOD); δ 8.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 6H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.8, 7.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.94 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 7H), 3.20 - 3.07 (m, 4H), 2.97 (dd, J=12.5, 12.5 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.95 (d, J=3.0 Hz, 2H), 1.78 (dd, J=13.9, 15.6 Hz, 4H), 1.45 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.11 (m, 2H).	TFA
90	2.51	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 6H), 7.44 - 7.28 (m, 8H), 7.09 - 7.04 (m, 3H), 6.96 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.13 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.38 (d, J=6.3 Hz, 5H), 3.30 (s, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 5H), 1.52 - 1.41 (m, 5H).	TFA

91	2.46	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 6H), 7.43 (s, 4H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 7.09 - 7.03 (m, 3H), 6.96 (dd, J=2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.3 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 3H), 3.06 - 2.93 (m, 3H), 2.06 - 1.67 (m, 6H), 1.61 - 1.36 (m, 5H);	TFA
92	2.44	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 4H), 7.45 - 7.25 (m, 11H), 7.08 - 6.91 (m, 3H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 6H), 3.30 - 3.08 (m, 4H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H).	TFA
93	2.53	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51 - 7.50 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 6H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=5.8, 7.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 4H), 4.30 (d, J=14.1 Hz, 4H), 4.19 - 4.10 (m, 4H), 3.47 - 3.35 (m, 4H), 3.29 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 1.95 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.80 - 1.78 (m, 2H), 1.49 - 1.29 (m, 3H)	TFA
94	2.54	11	(MeOD); δ 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 4H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.1, 8.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=4.1, 4.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 6H), 3.17 - 3.10 (m, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 9H), 1.46 - 1.35 (m, 2H).	TFA

95	2.60	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 6H), 7.43 (s, 4H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.1, 8.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.77 - 3.77 (m, 2H), 3.57 - 3.36 (m, 10H), 3.30 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (dd, J=12.9, 12.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.47 (m, 7H), 1.44 - 1.31 (m, 2H).	TFA
96	2.53	11	(MeOD); δ 8.38 (dd, J=5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 6H), 7.43 (s, 4H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 7.06 (dd, J=7.7, 7.7 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.0, 8.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 - 3.35 (m, 5H), 3.30 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.80 (m, 7H), 1.47 - 1.42 (m, 2H).	TFA
97	2.49	11	(MeOD); δ 8.38 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 10H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 3H), 6.96 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 8.3 Hz, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 5H), 3.18 - 3.08 (m, 5H), 3.02 - 2.94 (m, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 1.48 - 1.29 (m, 2H), 1.16 - 1.16 (m, 2H).	TFA
98	2.47	11	(DMSO-d ₆) δ 8.17 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 16H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 3H), 6.84 - 6.84 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=4.5, 7.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.84 - 2.67 (m, 8H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.53 - 1.40 (m, 6H), 1.16 - 1.05 (m, 3H)	自由態鹼

99	2.50	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 2H), 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 9H), 7.37 - 7.22 (m, 6H), 7.04 - 6.93 (m, 5H), 6.69 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=4.3, 9.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 2H), 4.05 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 2H), 3.61 - 3.04 (m, 19H), 2.39 (s, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 6H), 1.43 - 1.42 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 4H).	甲酸鹽
100	2.44	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C) δ 8.18 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.47 (5H, s), 7.39 - 7.22 (10H, m), 7.16 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.04 - 6.97 (3H, m), 6.89 (1H, dd, J=2.1, 7.8 Hz), 6.58 (1H, d, J=9.8 Hz), 5.36 (1H, dd, J=4.9, 8.3 Hz), 4.74 (2H, s), 4.21 (3H, m), 4.06 (3H, m), 3.67 (5H, dd, J=5.0, 5.0 Hz), 3.48 (2H, dd, J=4.8, 4.8 Hz), 3.41 - 3.19 (8H, m), 3.10 - 3.04 (2H, m), 2.98 - 2.77 (2H, m), 2.56 - 2.54 (1H, m), 1.89 (1H, s), 1.78 - 1.74 (3H, m), 1.57 - 1.40 (3H, m);	TFA
101	2.42	11	(MeOD); δ 8.47 (s, 2H), 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 14H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=5.5, 8.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.62 (d, J=2.1 Hz, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 6H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)	甲酸鹽
102	2.43	11	(MeOD); δ 8.47 (s, 2H), 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 14H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=5.5, 8.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.62 (d, J=2.1 Hz, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 6H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H)	甲酸鹽
103	2.41	11	(MeOD); δ 8.41 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.50 (s, 5H), 7.42 - 7.24 (m, 9H), 7.06 (d, J=8.3 Hz, 3H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.72 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 9H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H).	TFA

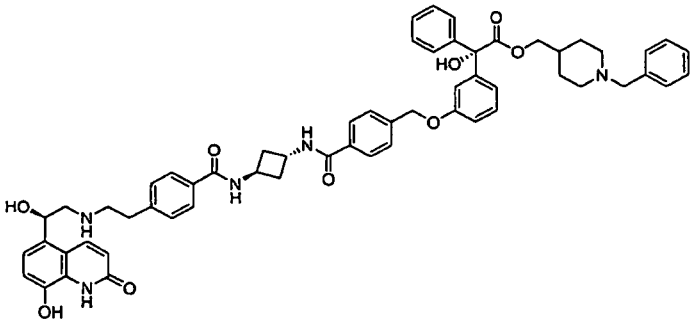
104	2.39	11	(DMSO, 100 °C); δ 8.21 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 - 7.92 (m, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.0, 7.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.71 (dd, J=6.7, 11.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.36 (dd, J=5.3, 11.4 Hz, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 6H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽
105	2.44	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.21 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 15H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.69 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.91 - 2.68 (m, 7H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 4H), 1.24 - 1.13 (m, 2H).	甲酸鹽
106	2.47	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.21 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 12H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=4.9, 7.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J=2.5 Hz, 2H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 8H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 3H), 1.72 - 1.48 (m, 6H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽
107	2.40	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 6H), 7.41 - 7.24 (m, 9H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=4.8, 8.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dd, J=6.3, 12.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.72 (dd, J=6.8, 11.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 4H), 3.14 - 3.05 (m, 6H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.75 (m, 2H), 1.45 - 1.44 (m, 2H).	TFA

108	2.44	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.21 - 8.19 (m, 2H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 11H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=5.0, 7.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 3H), 3.88 - 3.87 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 8H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.46 (m, 4H), 1.24 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽
109	2.41	11	(DMSO, 100 °C); δ 8.21 - 8.17 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 11H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=5.0, 7.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.58 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 9H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	甲酸鹽
110	2.43	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 11H), 7.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.09 (dd, J=4.9, 7.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 3.00 - 2.73 (m, 8H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.25 - 1.14 (m, 2H).	一甲酸鹽
111	2.41	11	(DMSO-d ₆); δ 8.21 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.85 (dd, J=1.9, 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.0, 7.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.04 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.49 (m, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 2.95 - 2.73 (m, 8H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	甲酸鹽

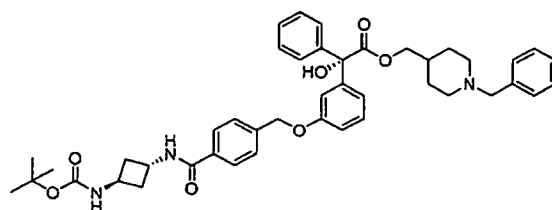
112	2.42	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.21 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 6.50 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.0, 7.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.49 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 3H), 2.94 - 2.72 (m, 8H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽
113	2.45	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.22 - 8.18 (m, 2H), 7.84 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=1.3, 8.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 11H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=5.0, 7.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.05 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 7H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.83 - 1.49 (m, 6H), 1.24 - 1.13 (m, 2H).	一甲酸鹽

實施例21

(S)-2-羥基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)環丁基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苄基)-2-苄基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物114)



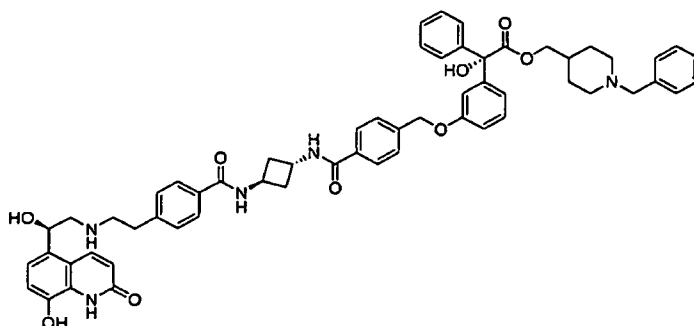
步驟1：(S)-2-(3-((4-(((1r,3S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)環丁基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苄基)-2-羥基-2-苄基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0303】 (S)-4-((3-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸鹽酸鹽(0.20克，0.33毫莫耳)於DMF (1.9毫升)之經攪拌溶液添加DIPEA(0.132毫升，0.76毫莫耳)及HATU (0.173克，0.46毫莫耳)，及混合物於室溫攪拌30分鐘。於此混合物內添加反-(3-胺基環丁基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽(0.068克，0.38毫莫耳)及DIPEA (0.13毫升，0.76毫莫耳)於DMF (1.9毫升)之溶液。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以2M水性氫氧化鈉及鹽水洗滌。有機相以硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(0.247克，>100%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 8.67 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 12H), 6.96 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.92 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 5H), 1.82 (dd, J=11.0, 11.0 Hz, 2H), 1.46 (d, J=12.9 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 2H).

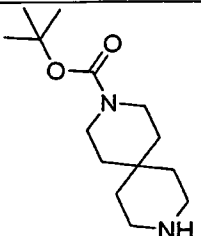
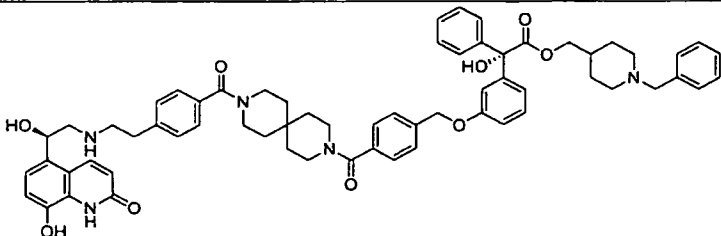
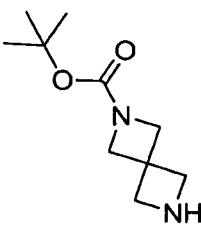
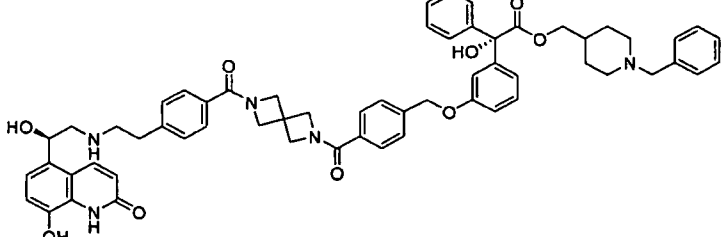
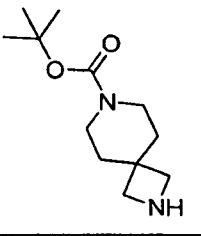
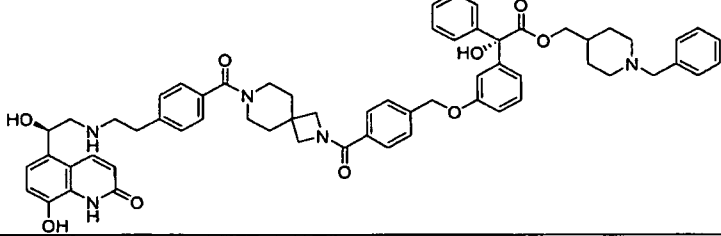
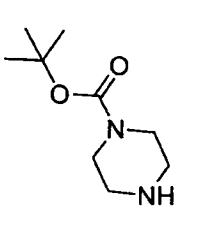
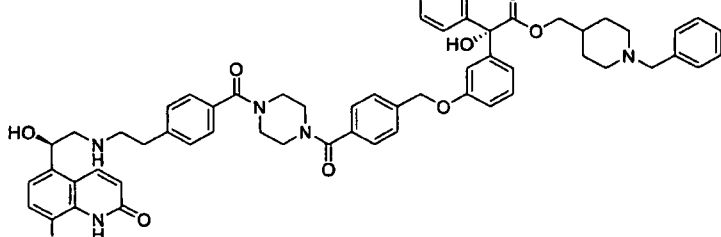
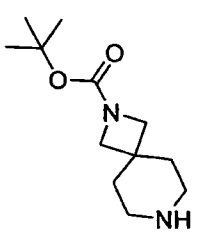
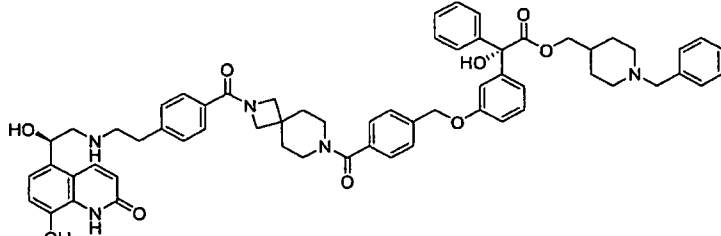
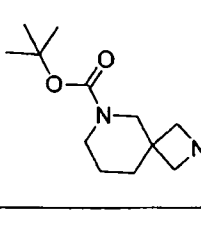
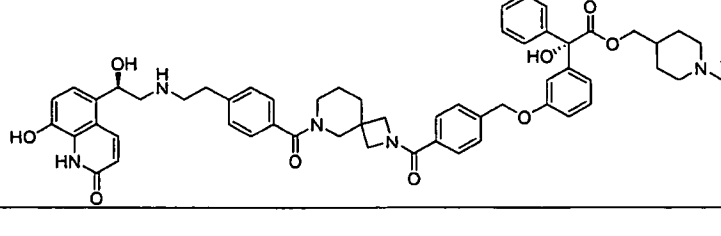
步驟2：(S)-2-羥基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)環丁基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物114)



【0304】 (S)-2-(3-((4-(((1*r*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基)胺基)環丁基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(0.247克，0.34毫莫耳)添加鹽酸於二噁呋之溶液(4M，15毫升)及混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物溶解於DMF (3毫升)及添加至(R)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苯甲酸(0.196克，0.35毫莫耳)，DIPEA(0.214毫升，1.23毫莫耳)及HATU (0.16克，0.42毫莫耳)於DMF (2毫升)之經預攪拌(15分鐘)之混合物。反應混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物溶解於乙酸乙酯及以飽和水性碳酸鈉洗滌及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於二噁呋(1毫升)及加入鹽酸-二噁呋溶液(2毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉反相製備性HPLC純化。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆); δ 8.81 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 13H), 7.13 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 4H), 6.57 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.14 (dd, *J*=5.2, 7.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.04 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 6H), 2.77 (d, *J*=11.1 Hz, 2H), 2.49 (t, *J*=7.1 Hz, 4H), 1.88 (dd, *J*=9.9, 11.6 Hz, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 2H).

【0305】 下列化合物係以類似方式使用適當胺製備：

N	適當胺	結構式
115		
116		
117		
118		
119		
120		

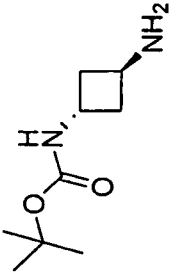
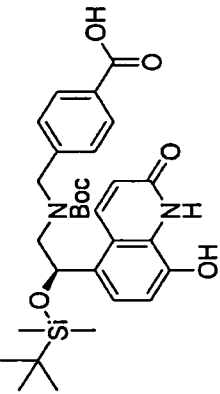
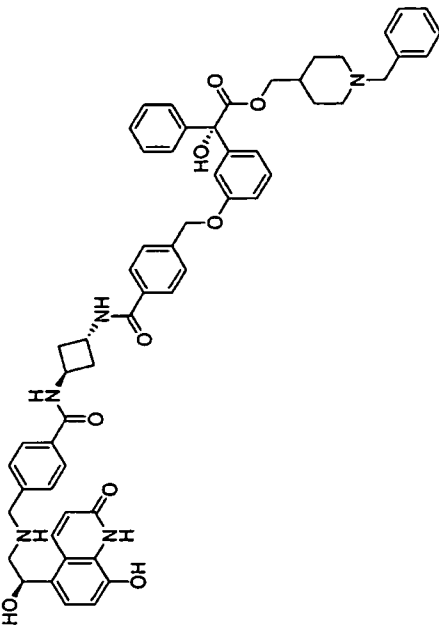
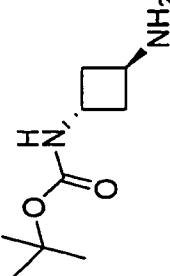
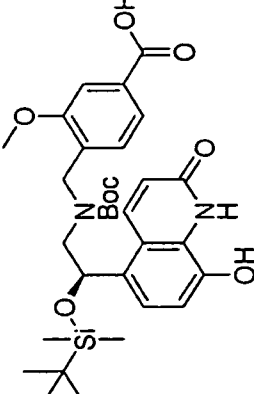
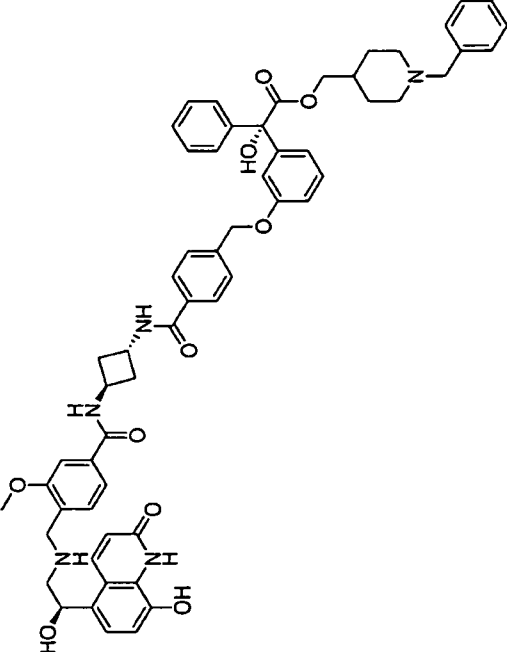


N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除 非另行陳述)
114	2.57	11	(DMSO-d ₆); δ 8.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 13H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 4H), 6.57 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.14 (dd, J=5.2, 7.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.04 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 6H), 2.77 (d, J=11.1 Hz, 2H), 2.49 (t, J=7.1 Hz, 4H), 1.88 (dd, J=9.9, 11.6 Hz, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 2H).	TFA
115	2.58	11	(DMSO-d ₆); δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 4H), 6.52 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.00 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 4H), 2.72 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 10H), 1.17 - 1.08 (m, 2H).	甲酸鹽
116	2.57	11	(DMSO-d ₆ , 90 °C); δ 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, J=7.2 Hz, 5H), 7.39 - 7.24 (m, 8H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.58 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=4.5, 8.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.35 - 4.33 (m, 8H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 4H), 3.21 - 3.17 (m, 4H), 3.10 - 3.04 (m, 5H), 1.97 - 1.71 (m, 4H), 1.42 - 1.42 (m, 2H).	TFA
117	2.57	11	(DMSO-d ₆); δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 15H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.99 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 4H), 2.72 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 6H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.16 - 1.07 (m, 2H).	一甲酸鹽

118	2.55	11	(DMSO-d ₆); δ 10.55 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 11H), 7.36 - 7.25 (m, 8H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.25 (dt, J=6.3, 18.9 Hz, 2H), 4.00 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.26 (m, 10H), 3.18 - 2.99 (m, 5H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 1.84 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 3H), 1.35 (q, J=11.9 Hz, 2H).	TFA
119	2.55	11	(DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.48 (m, 7H), 7.40 - 7.24 (m, 10H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (dd, J=2.0, 9.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.26 (dt, J=5.5, 18.7 Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.56 - 3.56 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 5H), 3.18 - 2.97 (m, 5H), 2.89 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 7H), 1.36 (dd, J=12.3, 12.3 Hz, 2H).	TFA
120	2.57	11	(DMSO-d ₆); δ 10.49 (m, 2H), 9.50 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.18 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.64 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 7H), 7.36 - 7.31 (m, 10H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.59 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.35 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.84 - 3.51 (m, 6H), 3.34 - 3.00 (m, 10H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 1.83 - 1.82 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 4H).	TFA
121	2.56	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 - 10.46 (m, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.76 - 8.76 (m, 2H), 8.17 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 7H), 7.35 - 7.31 (m, 12H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.21 - 6.20 (m, 1H), 5.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.10 - 4.10 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.63 - 3.62 (m, 5H), 3.34 (d, J=12.0 Hz, 4H), 3.18 - 2.99 (m, 6H), 2.90 - 2.89 (m, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 7H), 1.39 - 1.33 (m, 2H).	TFA

122	2.63	11	(DMSO-d ₆) δ 10.52 - 10.46 (m, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.16 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 7H), 7.38 - 7.24 (m, 12H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1 H), 6.60 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.33 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.25 (dt, J=5.7, 18.7 Hz, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 9H), 3.18 (s, 2H), 3.10 - 3.08 (m, 2H), 3.01 (d, J=7.9 Hz, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 6H), 1.34 (m, 4H).	TFA
-----	------	----	--	-----

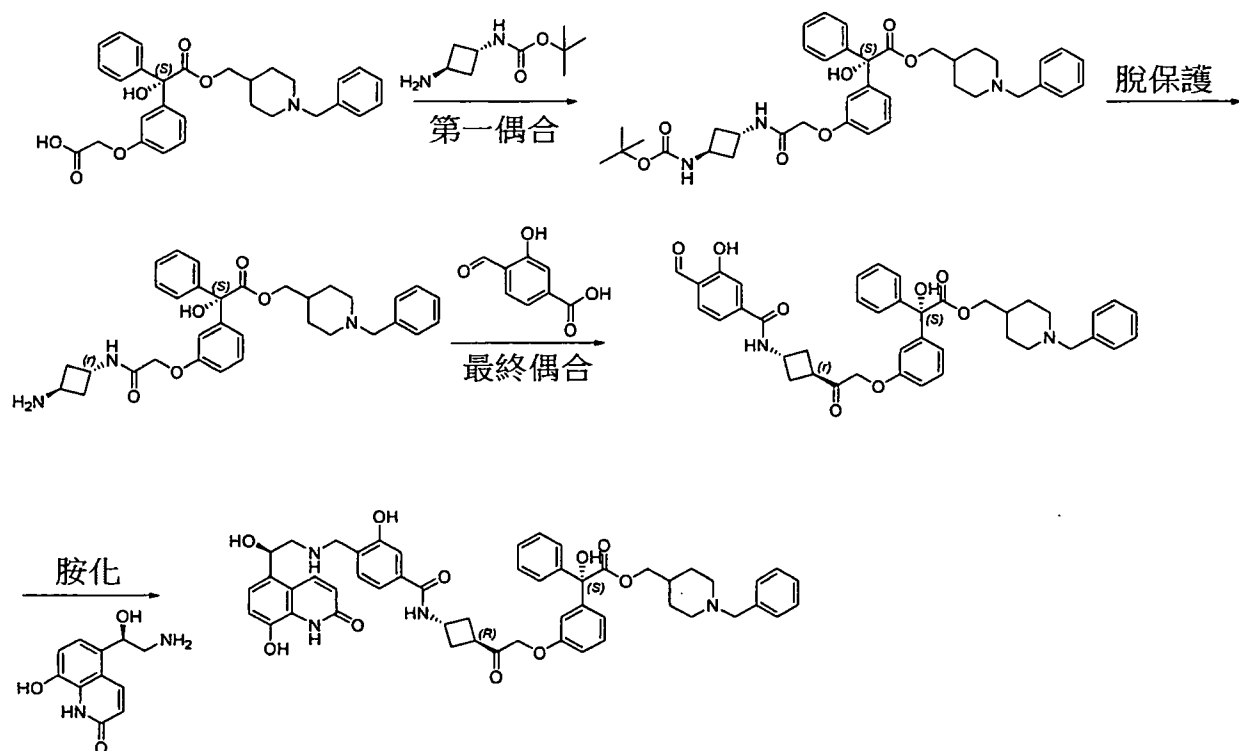
【0306】 下列化合物係如實施例20中描述製備，但使用適當酸置換(R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸及使用適當胺置換步驟1中之反-(3-胺基環丁基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽。

N	適當胺	適當酸	結構式
123			
124			

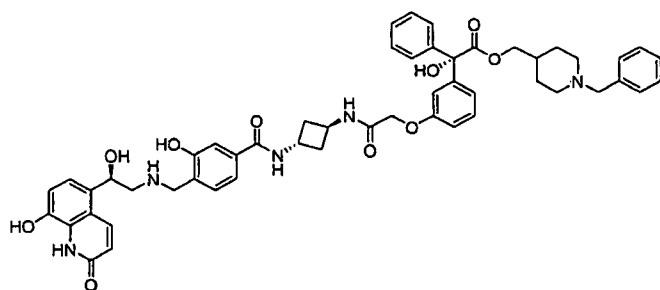
125	126

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除 非另行陳述)
123	2.55	11	(MeOD); δ 8.49 (s, 2H), 8.33 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 5H), 7.41 - 7.26 (m, 7H), 7.06 - 6.97 (m, 4H), 6.68 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.5, 7.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.60 (t, J=6.9 Hz, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.71 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H).	甲酸鹽
124	2.55	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 5H), 7.44 (s, 5H), 7.41 - 7.26 (m, 7H), 7.07 - 6.98 (m, 4H), 6.67 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=5.6, 7.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.69 - 4.62 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.10 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.70 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.38 (q, J=12.4 Hz, 2H).	甲酸鹽
125	2.35	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 12H), 7.04 - 6.96 (m, 4H), 6.64 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=4.6, 8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 2.49 (dd, J=10.3, 12.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H).	一甲酸鹽
126	2.54	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 2H), 8.24 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 5H), 7.41 - 7.23 (m, 12H), 7.04 - 6.95 (m, 4H), 6.63 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=6.6, 6.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.44 (dd, J=10.2, 12.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.62 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H).	甲酸鹽

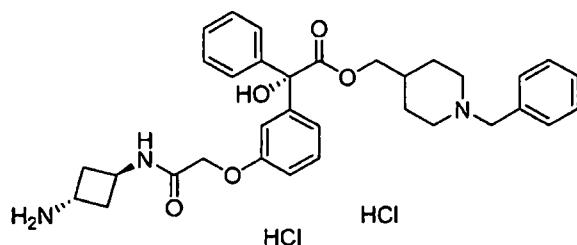
實施例22



(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-羥基-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯
(化合物127)

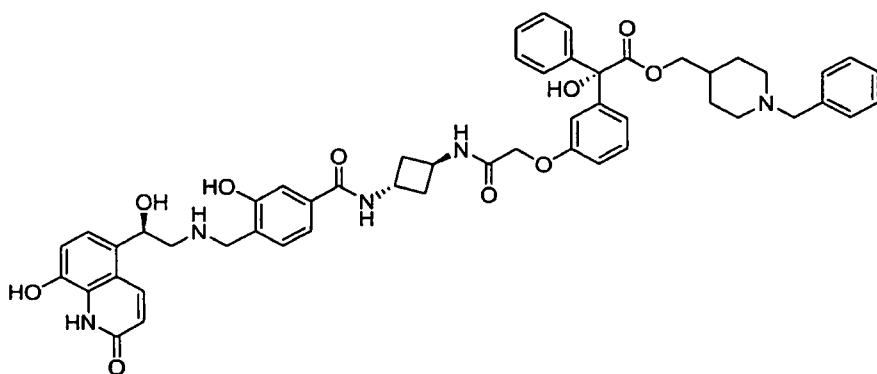


步驟1：(S)-2-(3-(2-(((1*r*,3*S*)-3-胺基環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯二鹽酸鹽



【0307】標題化合物係以實施例20步驟1及2之描述製備。

步驟2：(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-羥基-4-((((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物127)

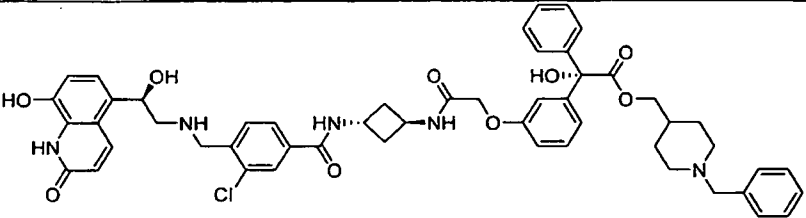
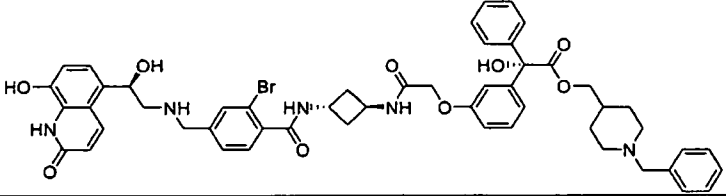
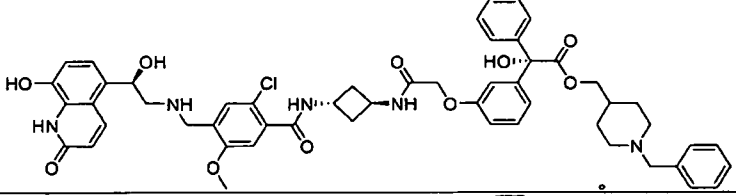
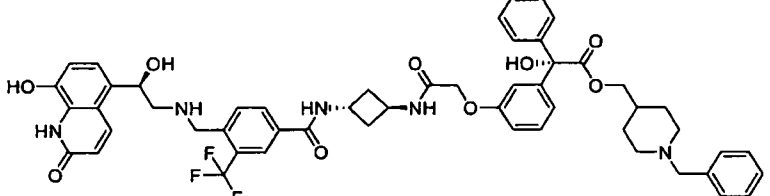
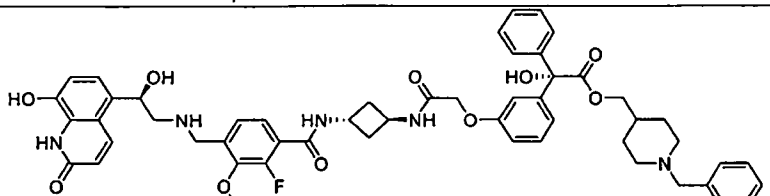
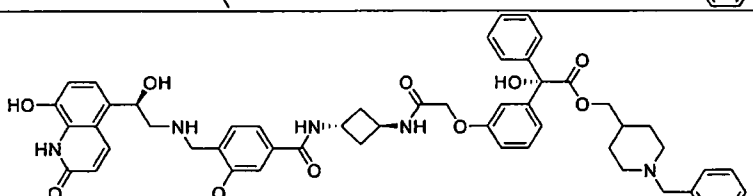
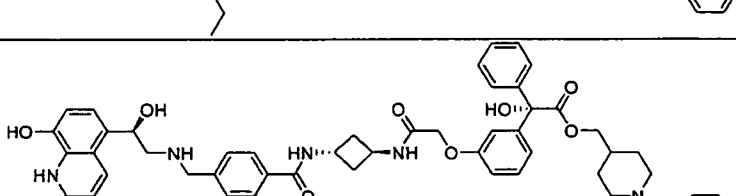
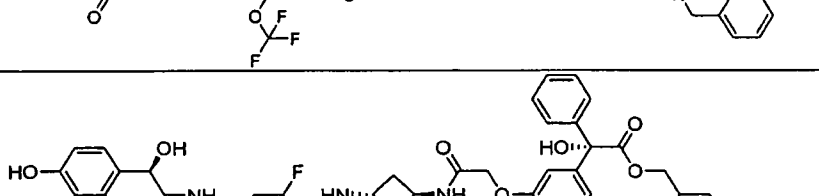


【0308】4-甲醯基-3-羥基苄醛(0.103克，0.62毫莫耳)及DIPEA(0.24毫升，1.4毫莫耳)於DMF(2毫升)之溶液添加HATU(0.255克，0.67毫莫耳)接著添加(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-胺基環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯二鹽酸鹽(0.177克，0.28毫莫耳)於DMF(3毫升)之溶液，反應於室溫攪拌18小時。反應混合物溶解於乙酸乙酯及以飽和水性碳酸氫鈉洗滌(2次)及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於甲醇(4毫升)及三乙基胺(0.056毫升，0.4毫莫耳)及加入(R)-5-(2-胺基-1-羥基乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽(0.061克，0.19毫莫耳)。反應混合物於室溫攪拌1.5小時，然後加入

三乙醯氧基硼氫化鈉(0.136克，0.64毫莫耳)及乙酸(0.034毫升)。反應混合物又攪拌2小時。反應混合物以異丁醇稀釋及以水洗滌。水相又以異丁醇萃取。組合異丁醇萃取物於減壓下蒸發。殘餘物藉反相製備性HPLC純化獲得標題化合物。

【0309】下列化合物係藉本方法製備或使用實施例 20 中描述之方法(於最終偶合步驟使用所要求的經保護酸)製備。

N	製備方法 如於	結構式
128	實施例 22	
129	實施例 22	
130	實施例 22	
131	實施例 22	
132	Example 22	
133	實施例 22	
134	實施例 22	

135	實施例 22	
136	實施例 22	
137	實施例 22	
138	實施例 20	
139	實施例 20	
140	實施例 20	
141	實施例 20	
142	實施例 20	

143	實施例 20	
144	實施例 20	
145	實施例 20	
146	實施例 20	

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
127	2.45	11	(DMSO-d ₆); δ 10.53 - 10.46 (m, 3H), 9.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 6H), 7.38 - 7.32 (m, 8H), 7.12 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (dd, J=2.0, 9.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.33 (m, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.30 - 4.24 (m, 4H), 4.02 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.33 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.75 (m, 3H), 1.35 (m, 2H).	TFA

128	2.43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (m, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.77 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 6H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 3H), 6.88 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 4H), 4.31 - 4.21 (m, 4H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.35 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.09 - 2.87 (m, 4H), 2.37 - 2.29 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 2H).	TFA
129	2.43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.50 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 5H), 7.35 - 7.26 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.3, 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (dd, J=2.1, 9.9 Hz, 1H), 6.22 - 6.20 (m, 1H), 5.41 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.35 - 4.21 (m, 4H), 4.03 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.35 (d, J=12.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.36 (q, J=12.0 Hz, 2H).	TFA
130	2.43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.53 - 10.47 (m, 2H), 9.39 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 5H), 7.37 - 7.24 (m, 7H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (dd, J=2.0, 9.9 Hz, 1H), 6.22 - 6.22 (m, 1H), 5.36 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.37 (dd, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J=4.7 Hz, 4H), 4.01 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34 (d, J=9.4 Hz, 2H), 3.11 - 2.86 (m, 4H), 2.32 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H).	TFA
131	2.47	11	(DMSO-d ₆); δ 10.48 (m, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.87 - 8.86 (m, 2H), 8.79 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.48 (m, 6H), 7.35 - 7.26 (m, 6H), 7.13 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 4.44 (m, 4H), 4.30 - 4.21 (m, 4H), 4.03 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.36 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 4H), 1.86 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H).	TFA

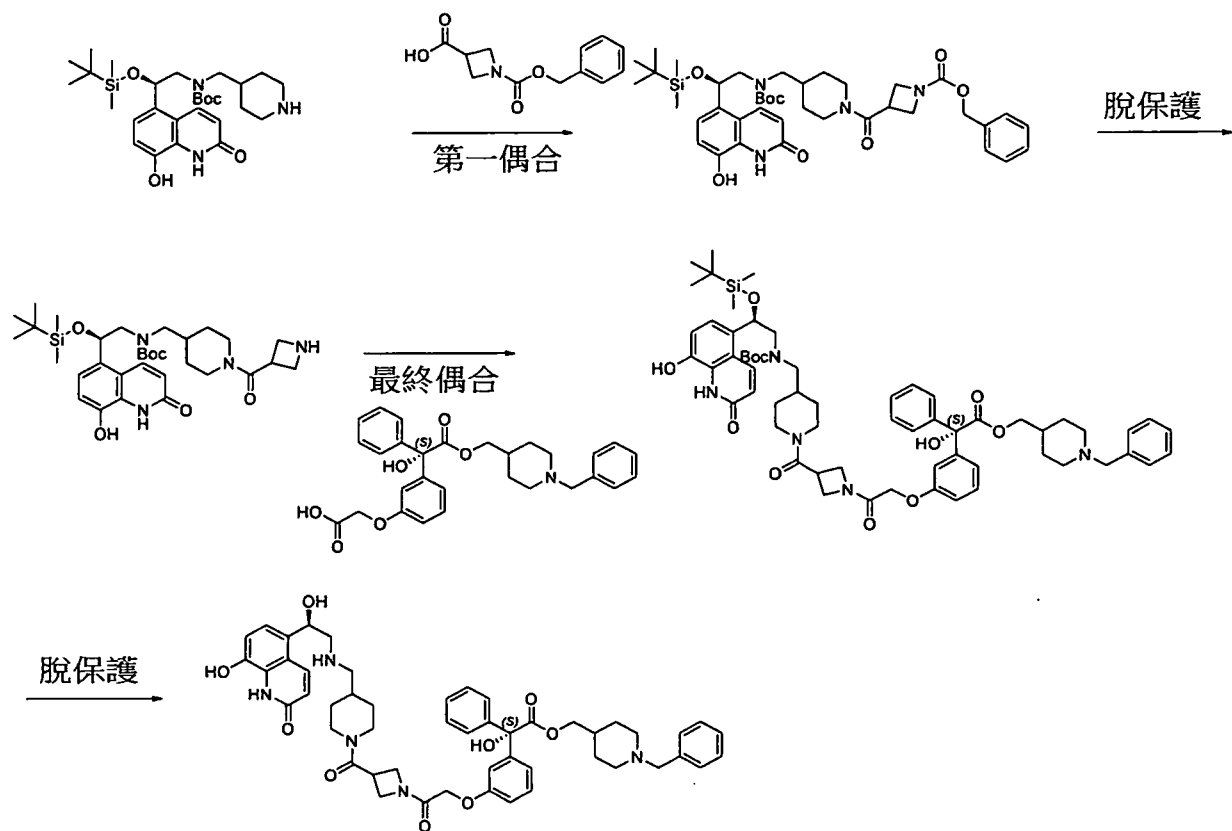
132	2.46	11	(DMSO-d ₆); δ 10.52 - 10.46 (m, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.88 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 7.48 (m, 6H), 7.34 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=1.7, 9.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.38 - 5.36 (m, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.36 - 4.21 (m, 4H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.35 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.35 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.85 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H).	TFA
133	2.46	11	(MeOD); δ 8.51 (s, 2H), 8.34 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 7H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.67 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=3.9, 8.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 4H), 4.13 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 3.17 (d, J=11.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 5H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.69 (dd, J=1.8, 13.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H)	甲酸鹽
134	2.44	11	(DMSO-d ₆); δ 10.55 (d, J=8.8 Hz, 2H), 9.45 - 9.41 (m, 1H), 9.33 - 9.30 (m, 2H), 8.99 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 6H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (dd, J=1.8, 9.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 5.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 7H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.08 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.24 - 3.11 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 2H)	TFA
135	2.64	11	(DMSO-d ₆); δ 10.22 (s, 1H), 8.73 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 10H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.1, 2.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.42 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (dd, J=4.7, 7.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.94 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 3H), 2.27 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 2H).	一甲酸鹽

136	2.51	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (d, J=12.8 Hz, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.87 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 5H), 7.38 - 7.24 (m, 6H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.36 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 4H), 4.32 - 4.22 (m, 3H), 4.03 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.36 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.13 - 2.88 (m, 5H), 2.38 - 2.29 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H).	TFA
137	2.45	11	(DMSO-d ₆); δ 10.52 - 10.50 (m, 2H), 9.39 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.87 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 - 7.48 (m, 5H), 7.38 - 7.25 (m, 6H), 7.15 (dd, J=4.1, 4.1 Hz, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 7.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.37 (dd, J=3.5, 8.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 4H), 4.32 - 4.22 (m, 4H), 4.03 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.07 - 3.07 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 2H).	TFA
138	2.48	11	(DMSO-d ₆); δ 10.26 - 10.21 (s, 1H), 8.87 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 3H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 11H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 2.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.42 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.02 (dd, J=4.7, 7.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.29 (t, J=6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.83 - 1.73 (t, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 3H), 1.12 - 1.00 (m, 2H).	甲酸鹽
139	2.43	11	(DMSO-d ₆); δ 10.51 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.04 - 9.04 (m, 2H), 8.83 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.48 (m, 5H), 7.42 - 7.24 (m, 8H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.89 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.38 (dd, J=3.0, 9.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 4H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 4.04 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.96 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.34 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 4H), 1.84 - 1.66 (m, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 2H).	TFA

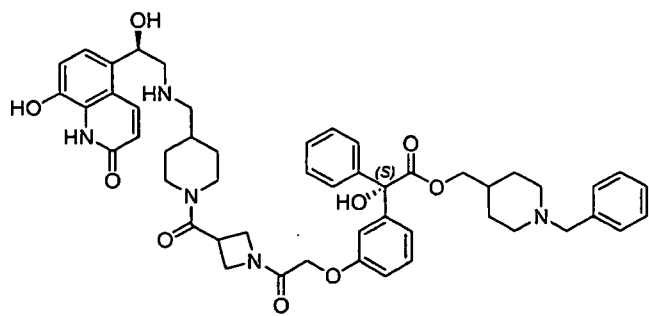
140	2.46	11	(MeOD); δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 12H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.64 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 4H), 4.23 - 4.17 (m, 4H), 4.12 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 4H), 2.36 (dd, J=11.6, 11.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.46 (dd, J=7.0, 7.0 Hz, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 2H).	一甲酸鹽
141	2.49	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 7H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.64 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, J=4.3, 8.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 4H), 4.14 (d, J=6.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.21 (d, J=12.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 4H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H).	一甲酸鹽
142	2.47	11	(MeOD); δ 8.49 (s, 2H), 8.32 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 7H), 7.39 - 7.25 (m, 7H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.68 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 4.15 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.12 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.65 (dd, J=11.5, 13.1 Hz, 2H), 2.48 (dd, J=6.9, 6.9 Hz, 4H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.73 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 2H).	甲酸鹽
143	2.52	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 2H), 8.29 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 7H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=4.6, 8.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 4H), 4.26 (d, J=2.8 Hz, 2H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 4H), 2.61 - 2.46 (m, 6H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 8H).	甲酸鹽

144	2.46	11	(MeOD); δ 8.71 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.35 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 7H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, J=4.3, 8.7 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 4H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.76 (d, J=14.2 Hz, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H).	甲酸鹽
145	2.44	11	(MeOD); δ 9.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 9.02 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 5H), 7.43 - 7.32 (m, 7H), 7.11 - 7.05 (m, 3H), 7.00 (dd, J=2.1, 7.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.55 (dd, J=5.2, 8.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 6H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.99 (dd, J=10.6, 13.2 Hz, 2H), 2.50 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 4H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (d, J=14.7 Hz, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H)	TFA
146	2.49	11	(MeOD); δ 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 9H), 7.37 - 7.25 (m, 5H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=4.7, 8.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 3H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 4H), 2.50 (dd, J=11.5, 11.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.68 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H)	一甲酸鹽

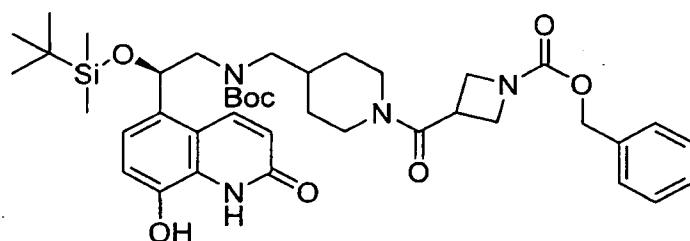
實施例23



(S)-2-羥基-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酯胺基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物 147)



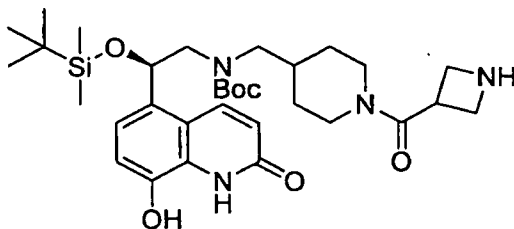
步驟1：(R)-3-(4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酯基)吡啶-1-羧酸苄酯



【0310】 1-((苄基氧基)羰基)吡啶-3-羧酸(0.306克，1.3毫莫耳)及DIPEA (0.266毫升，1.3毫莫耳)於DMF(10毫升)之溶液添加HATU (0.494克，1.3毫莫耳)及反應混合物於室溫攪拌30分鐘。加入(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)(哌啶-4-基甲基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯(0.531克，1.0毫莫耳)及混合物又攪拌18小時。混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌，以10%水性碳酸鉀洗滌，及以鹽水洗滌(2次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(0.759克，100%)。

LCMS方法11；Rt 3.80 min；ES⁺ 749.6

步驟2：(R)-((1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

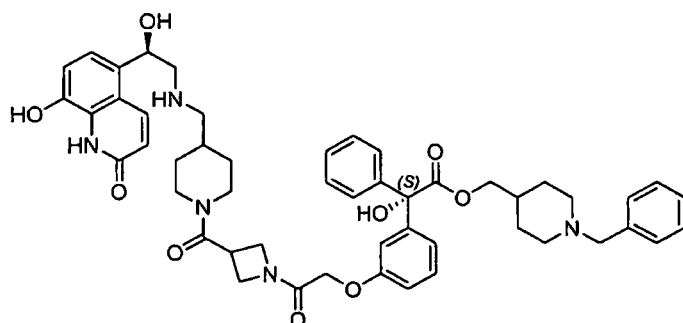


【0311】 (R)-3-(4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-甲醯基)吡啶-1-羧酸苄酯(0.759克，1.0毫莫耳)於乙醇(10毫升)之溶液添加10%鈀/碳(0.8克)及1-甲基-1,4-環己二烯(0.562毫升)。反應混合物加熱至回流及回流加熱1小時。懸浮液經過濾及濾

液於減壓下蒸發獲得標題化合物(0.516克，84%)。

LCMS方法11；Rt 3.02 min；ES⁺ 615

步驟3：(S)-2-羥基-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物147)



【0312】(R)-((1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)甲基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.250克，0.41毫莫耳)及(S)-2-(3-(2-((1-苄基吡啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)乙酸鹽酸鹽(0.235克，0.45毫莫耳)於DMF (3毫升)添加EDC (0.11克，0.57毫莫耳)，HOBt (0.078克，0.58毫莫耳)及4-DMAP (催化用量)。反應混合物於室溫攪拌72小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌，以10%水性碳酸鉀及鹽水洗滌(2次)。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於乙腈(2毫升)及加入鹽酸-二噁吡啶溶液(4毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉反相HPLC純化。

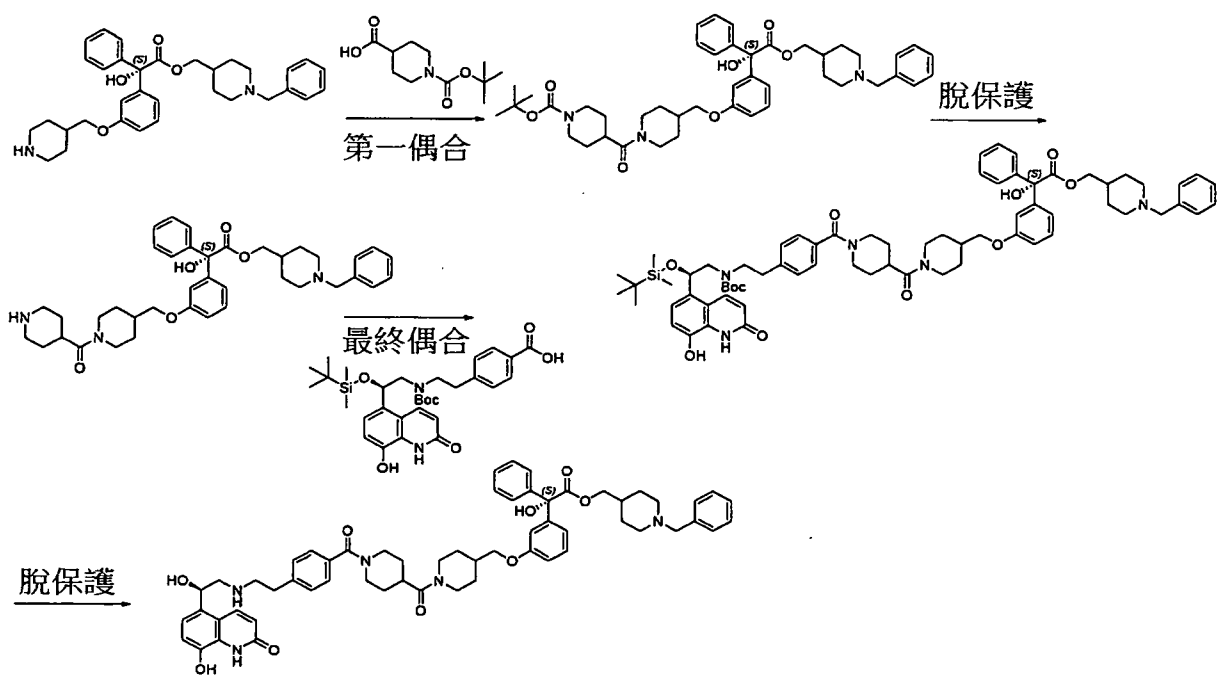
【0313】下列化合物係藉此種方法製備：

N	結構式
147	
148	
149	
150	

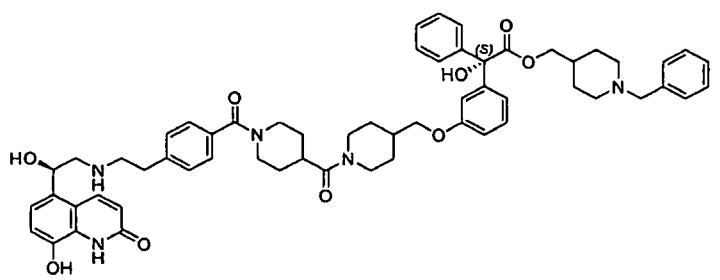
N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非 另行陳述)
147	2.40	11	(MeOD); δ 8.43 - 8.38 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 6H), 7.41 - 7.28 (m, 6H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.93 (dd, J=2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 5.46 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J=4.1 Hz, 3H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.14 (d, J=6.0 Hz, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.72 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.29 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.19 - 2.95 (m, 6H), 2.76 (dd, J=12.7, 12.7 Hz, 1H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 4H), 1.42 (dd, J=12.9, 12.9 Hz, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H).	TFA

148	2.40	11	(MeOD); δ 8.40 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 6H), 7.42 - 7.25 (m, 6H), 7.06 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.46 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 3H), 4.61 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 3H), 3.98 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 5H), 3.10 - 2.94 (m, 5H), 2.82 (t, J=11.9 Hz, 1H), 2.70 (t, J=11.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 4H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 4H).	TFA
149	2.43	11	(MeOD) d 8.41 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 5H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.45 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.28 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.10 - 2.93 (m, 5H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 4H), 1.86 - 1.76 (m, 4H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.19 (m, 6H).	TFA
150	2.42	11	(MeOD); δ 8.40 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 5H), 7.42 - 7.29 (m, 7H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, J=2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=6.0, 7.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 4H), 3.96 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.28 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.74 (t, J=13.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 5H), 1.47 - 1.20 (m, 3H).	TFA

實施例 24



(S)-2-羥基-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苄基)-2-苄基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物151)



【0314】 標題化合物係以實施例22之類似途徑使用先前描述之化合物(參考程序章節)製備。在最終偶合步驟之前，運用酸性脫保護步驟(如實施例20步驟2中描述)。

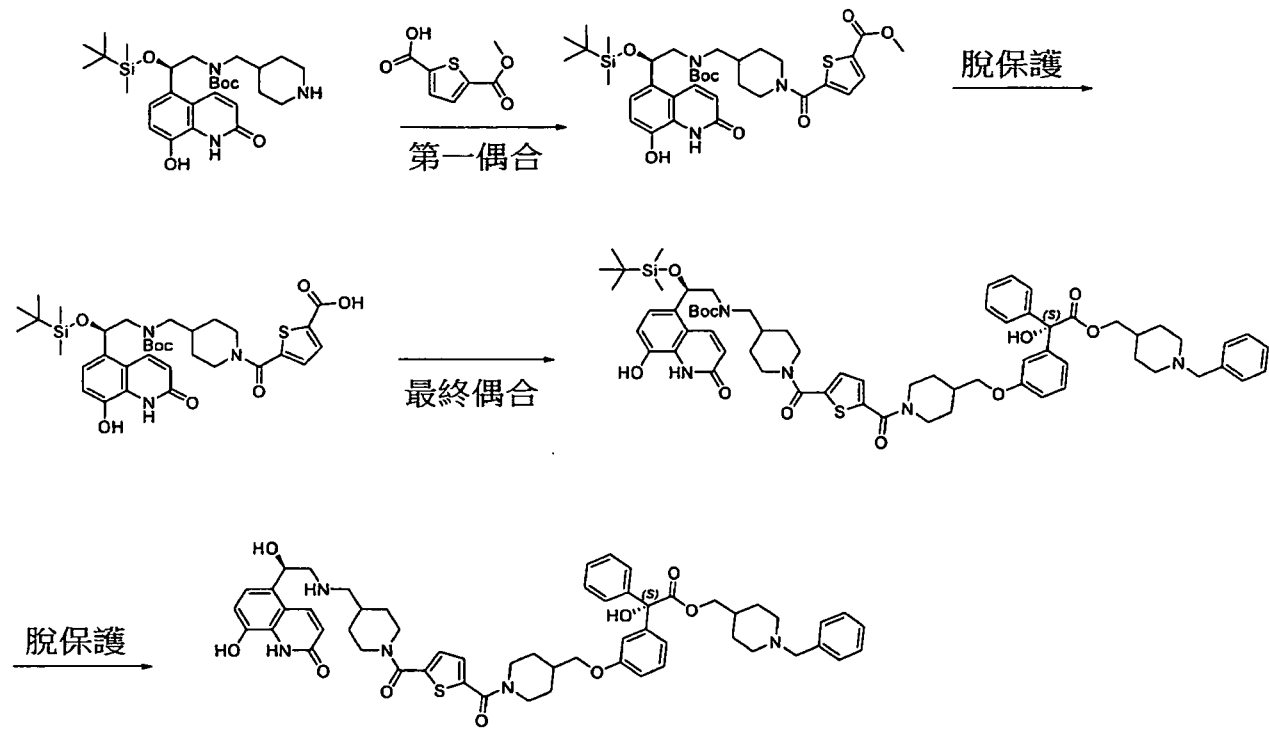
【0315】 下列化合物係藉此種方法製備：

N	結構式
152	
153	
154	
155	

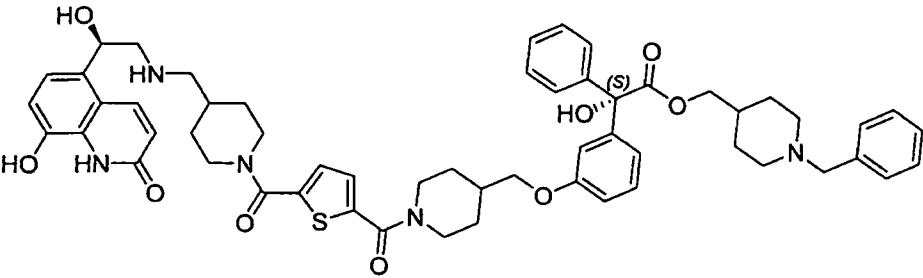
N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除 非另行陳述)
151	2.55	11	(DMSO-d ₆ , 90 °C); δ 8.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 5H), 7.35 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 9H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.57 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=4.3, 8.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.19 (m, 4H), 4.11 - 3.97 (m, 3H), 3.82 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.31 (t, J=8.2 Hz, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 9H), 3.01 - 2.75 (m, 5H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.53 (m, 11H), 1.28 - 1.18 (m, 2H).	TFA
152	2.53	11	(MeOD); δ 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 12H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.90 (dd, J=2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=4.8, 8.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=15.6, 38.7 Hz, 2H), 4.12 (d, J=6.7 Hz, 2H), 4.01 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 9H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.52 - 2.52 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.70 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.28 (m, 4H).	一甲酸鹽
153	2.53	11	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) d 8.40 (s, 2H), 8.14 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 11H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 3H), 6.77 - 6.74 (m, 1H), 6.51 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=5.3, 7.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 5H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.13 (dd, J=11.5, 11.5 Hz, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.48 (d, J=13.3 Hz, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.17 (q, J=12.5 Hz, 3H).	甲酸鹽
154	2.50	11	(MeOD); δ 8.48 (s, 2H), 8.32 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45 (s, 5H), 7.43 - 7.34 (m, 5H), 7.27 (dd, J=7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.3 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 4.61 - 4.60 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 4H), 4.16 - 4.08 (m, 4H), 4.02 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.28 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.20 (d, J=7.4 Hz, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 4H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.76 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 1H).	甲酸鹽

155	2.52	11	(DMSO-d ₆); d 10.50 (s, 2H), 9.44 - 9.44 (m, 1H), 9.20 - 9.20 (m, 2H), 8.74 (dd, J=4.3, 4.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J=3.8 Hz, 4H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.34 - 6.12 (m, 1H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 4.44 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 4H), 4.02 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 4H), 3.34 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 6H), 1.42 - 1.24 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H).	TFA
-----	------	----	--	-----

實施例25



(S)-2-羥基-2-(3-((1-(5-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)噻吩-2-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物 156)



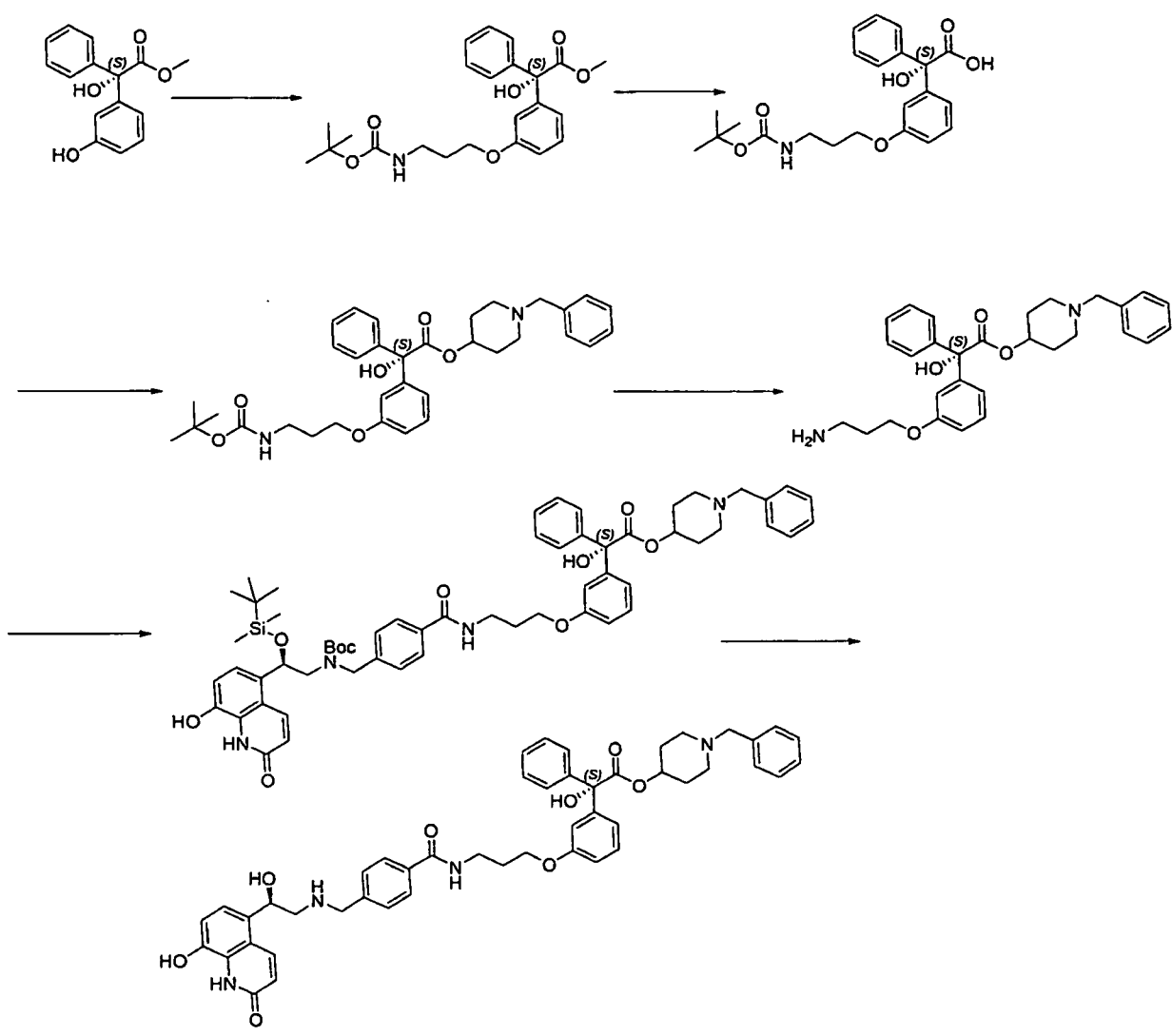
【0316】 標題化合物係以實施例23之類似途徑使用先前描述之化合物(參考程序章節)製備。在最終偶合步驟之前，運用鹼促進脫保護步驟(如實施例1步驟4中描述)。

【0317】 下列化合物係藉此種方法製備：

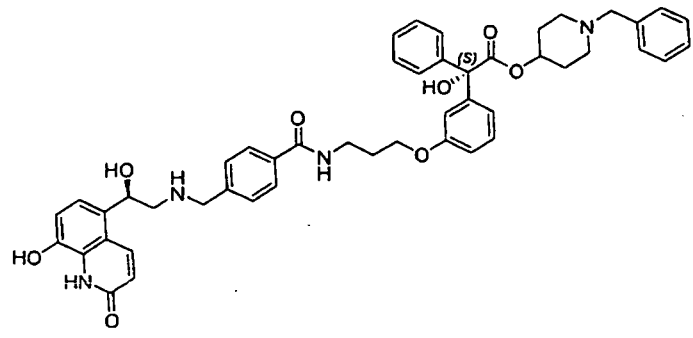
N	結構式
157	

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
156	2.53	11	(MeOD); δ 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 14H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 4H), 4.11 (dd, J=2.8, 6.4 Hz, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.23 - 3.05 (m, 7H), 3.00 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.39 (t, J=12.9 Hz, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.67 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 6H).	一甲酸鹽
157	2.55	11	(DMSO-d ₆ , 100 °C); δ 8.20 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 5H), 7.41 - 7.21 (m, 6H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.58 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=4.8, 8.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 8H), 3.83 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 3.01 - 2.98 (m, 2H), 2.93 - 2.76 (m, 7H), 2.61 - 2.60 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 12H), 1.62 - 1.48 (m, 6H), 1.29 - 1.11 (m, 4H).	TFA

實施例26

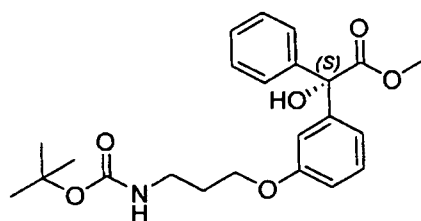


(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氮喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯(化合物158)



步驟1：(S)-2-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙氧基)苯基)-2-羥

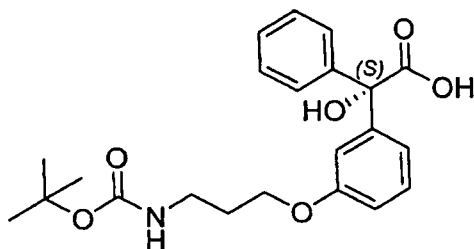
基-2-苯基乙酸甲酯



【0318】 (S)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸甲酯(3.0克，11.62毫莫耳)於DMF (11毫升)之經攪拌溶液添加碳酸鉀(3.21克，23.23毫莫耳)接著添加(3-溴丙基)胺基甲酸第三丁酯(3.46克，14.52毫莫耳)於DMF (11毫升)。反應混合物於60℃加熱18小時。反應混合物溶解於乙酸乙酯及以水性1M氫氧化鈉洗滌(2次)，以水洗滌及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%異己烷至60%乙酸乙酯/異己烷)獲得標題化合物(4.71克，98%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.38 – 7.27(m, 6H), 6.95 - 6.88 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 3.96 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (q, J=6.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

步驟2：(S)-2-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸

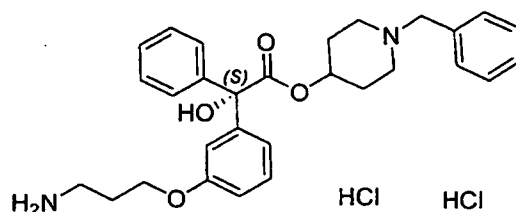


【0319】 (S)-2-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸甲酯(4.71克，11.34毫莫耳)於THF/甲醇(57毫升/57毫升)之經攪拌溶液添加水性2M氫氧化鈉(57毫升)。反應混合物於

室溫攪拌18小時。於減壓下濃縮溶劑至1/3體積。溶液以醚洗滌及pH調整至pH 2，及溶液以乙酸乙酯萃取。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(4.1克，90%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 4H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.37 (br s), 3.96 (dd, $J=6.3$, 6.3 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

步驟3：(S)-2-(3-(3-胺基丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯二鹽酸鹽

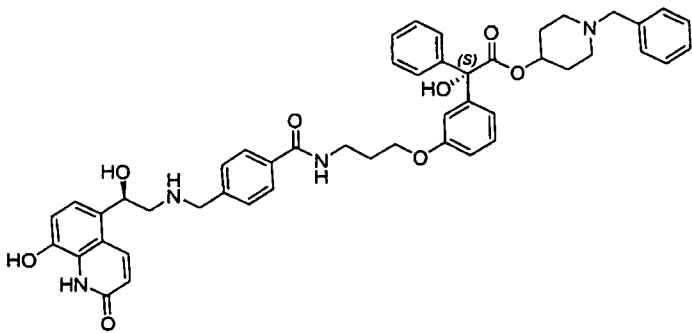


【0320】羰基二咪唑 (0.242 克，1.50 毫莫耳) 添加至 (S)-2-(3-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(0.20克，0.5毫莫耳)於DMF (2毫升)於混合物於室溫攪拌15分鐘。加入1-苄基哌啶-4-醇(0.381克，1.99毫莫耳)於DMF (0.5毫升)及反應混合物於60℃加熱18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以飽和水性碳酸鈉(2次)及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100% DCM至5%甲醇/DCM)獲得主產物。此物料溶解於二噁咻(1毫升)及加入4M HCl於二噁咻(2毫升)之溶液。反應混合物於室溫攪拌1.5小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得標題化合物(0.157克，57%)。

LCMS方法11； R_t 2.35； ES^+ 475

步驟4：(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯

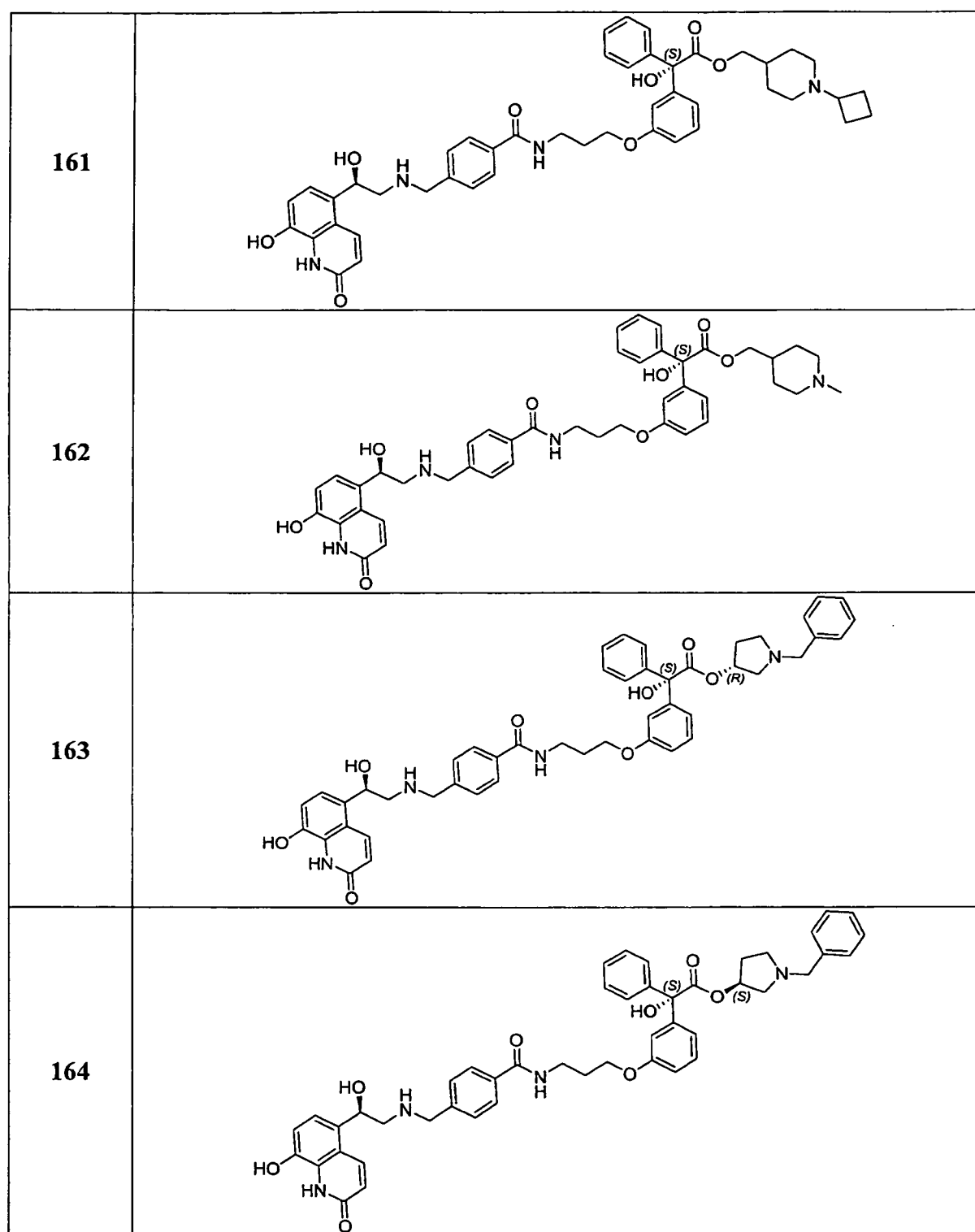
基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯(化合物158)

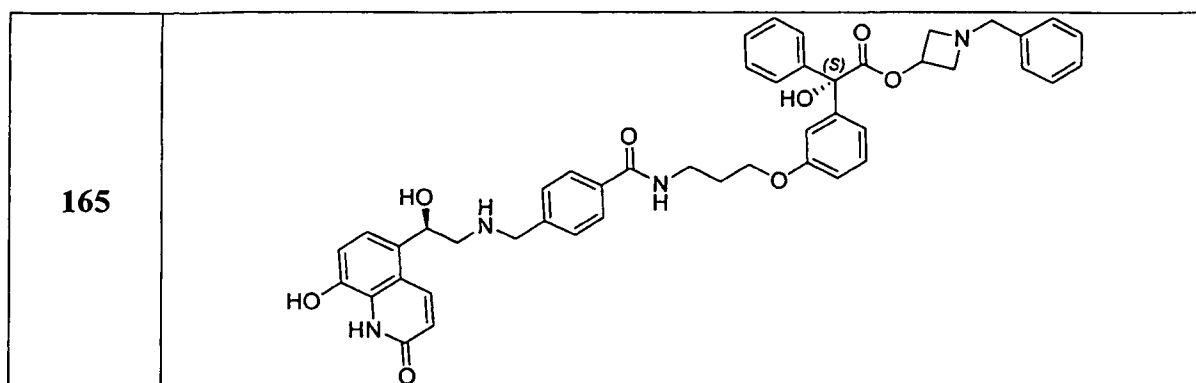


【0321】 標題化合物係以實施例5之描述製備。

【0322】 下列化合物係根據實施例26製備：

N	結構式
159	
160	



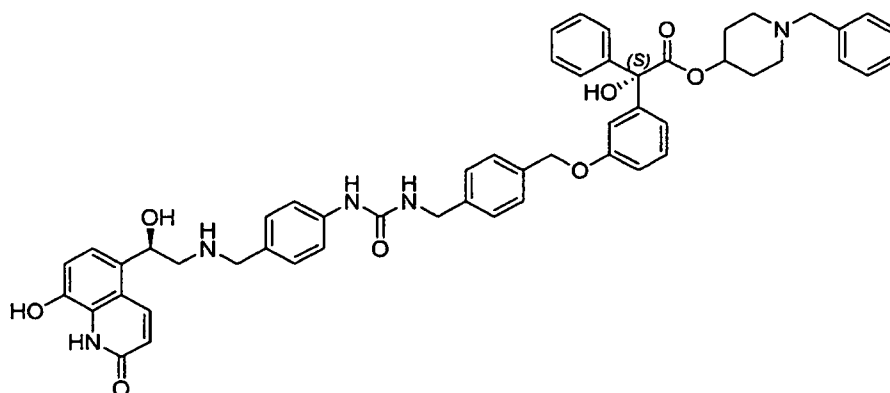


N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非另行陳述)
158	2.42	11	(MeOD); δ 8.44 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 10H), 7.29 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 4H), 6.66 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.42 (t, J=6.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.21 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.62 - 2.62 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H).	甲酸鹽
159	2.44	11	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (m, 2H), 9.96 - 9.96 (m, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.66 (dd, J=5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=5.3 Hz, 6H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.63 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.39 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.15 (m, 6H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.47 - 3.47 (m, 4H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.19 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H).	TFA
160	2.44	11	(DMSO-d ₆); δ 10.54 (m, 2H), 10.01 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.66 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.40 - 7.34 (m, 5H), 7.30 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.63 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 7H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.48 (dd, J=6.9, 11.1 Hz, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 4H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H).	TFA

161	2.41	11	(DMSO-d ₆); δ 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.13 (dd, J=3.1, 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 4H), 6.48 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=4.3, 8.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=4.0, 5.9 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.40 (td, J=7.6, 19.3 Hz, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 5H), 1.99 - 1.88 (m, 4H), 1.77 - 1.47 (m, 9H), 1.14 - 1.05 (m, 2H).	甲酸鹽
162	2.46	11	(DMSO-d ₆); δ 8.50 (t, J=7.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.13 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J=4.4 Hz, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 4H), 6.48 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=4.3, 8.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 2H).	甲酸鹽
163	2.41	11	(MeOD); δ 8.43 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, J=1.7, 8.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 10H), 7.05 - 6.99 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.06 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.58 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.22 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.15 (dd, J=5.5, 12.4 Hz, 1H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.10 (ddd, J=8.2, 8.2, 8.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H).	甲酸鹽
164	2.41	11	(MeOD); δ 8.43 (s, 2H), 8.30 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.24 (m, 12H), 7.05 - 7.00 (m, 3H), 6.92 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.41 (q, J=6.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.81 (q, J=12.5 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=6.8, 6.8 Hz, 2H), 3.22 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.13 (dd, J=5.7, 12.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 1H).	甲酸鹽
165	2.41	11	(MeOD); δ 8.46 (s, 2H), 8.31 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 10H), 7.05 - 6.99 (m, 3H), 6.93 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=5.7, 7.7 Hz, 1H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (dd, J=6.8, 9.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.59 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H).	甲酸鹽

實施例27

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯基)脲基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯(化合物166)



【0323】 (R)-4-(((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸(0.337克，0.59毫莫耳)於甲苯(5毫升)之懸浮液添加三乙基胺(0.108毫升，0.77毫莫耳)及二苯基磷醯基疊氮(0.153毫升，0.71毫莫耳)。反應混合物於90℃加熱3.5小時。加入(S)-2-(3-((4-(胺基甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯二鹽酸鹽(0.37克，0.59毫莫耳)及三乙基胺(0.165毫升，1.19毫莫耳)於DMF (2毫升)之溶液，反應混合物於90℃加熱18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以飽和水性碳酸鈉及以鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，過濾及濾液於減壓下蒸發。殘餘物溶解於乙腈(1毫升)及加入鹽酸-二噁吡之溶液(4毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉反相製備性HPLC純化。

【0324】 下列化合物係藉此種方法製備：

N	結構式
167	
168	

N	Rt (分鐘)	方法	NMR 資料 (400 MHz)	鹽(2當量除非 另行陳述)
166	2.60	11	(MeOD); δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 16H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 4H), 6.65 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=4.3, 9.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.95 (d, J=11.8 Hz, 2H), 2.17 (dd, J=9.9, 12.2 Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.57 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 2H).	TFA
167	2.57	11	(MeOD); δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 18H), 7.03 - 6.95 (m, 4H), 6.86 (dd, J=1.9, 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=5.0, 8.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.06 (dd, J=3.5, 6.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.62 (m, 1H), 1.54 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 2H).	一甲酸鹽
168	2.58	11	(MeOD); δ 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 18H), 7.08 - 6.94 (m, 4H), 6.64 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=4.4, 8.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 - 4.04 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.11 (t, J=11.4 Hz, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.24 (ddd, J=6.3, 12.3, 18.3 Hz, 2H).	一甲酸鹽

生物特徵化

實施例28

M3受體放射性配體結合檢定分析

【0325】得自Perkin Elmer之人類M3受體膜(15微克/孔)與0.52 nM莨菪鹼甲基氯，與[N-甲基-3H]含或不含試驗化合物，或與飽和濃度之顛茄鹼(5 μ M)一起培養以測定非專一性結合。檢定分析係於96孔聚丙烯孔板以250微升體積進行。使用的檢定分析緩衝液為50 mM Tris-HCl，154 mM NaCl (pH 7.4)。DMSO之終檢定分析濃度為0.5%(v/v)。孔板經密封及於軌道振搖器上(慢速)於室溫培養2小時。使用過濾器歧管膜，將膜收獲在以0.5%聚伸乙基亞胺(v/v)前處理的96孔單一過濾器GF/C過濾板上，以200微升檢定分析緩衝液洗四次。於添加50微升微閃爍(microscint)-0之前，板經乾燥，經密封，然後於Trilux Microbeta閃爍計數器上讀取。使用非線性曲線匹配程式，從競爭曲線決定IC₅₀值。K_i值係藉陳氏及普索夫氏(Cheng and Prusoff)方程式從IC₅₀值求出。

【0326】依據本發明之化合物的M3 K_i值係小於50 nM，大半甚至小於10 nM。依據本發明之較佳化合物具有小於4 nM的K_i值，或針對對映異構物混合物及在立體異構中心(2)上的對映異構純質形式(S或R)中之至少一者甚至小於3 nM的K_i值。

實施例29

β_2 腎上腺素受體放射性配體結合檢定分析

【0327】得自Perkin Elmer之人類 β_2 腎上腺素受體膜(7.5微克/孔)與含或不含試驗化合物之0.3 nM 125-I賽諾毘朵羅(Cyanopindolol)或飽和濃度之s-波帕諾羅(propranolol)(2 μ M)一起培

養以測定專一性結合。檢定分析係以200微升體積於96孔聚丙烯板進行。使用的檢定分析緩衝液為25 mM HEPES，0.5% BSA (w/v)，1 mM EDTA，0.02%抗壞血酸(v/v)，(pH 7.4)。DMSO之終檢定分析濃度為0.5% (v/v)。孔板經密封及於軌道振搖器上(慢速)於室溫培養1小時。使用過濾器歧管將膜收獲於使用0.5%聚伸乙基亞胺(v/v)前處理的96孔單一過濾器GF/C過濾器板上，以含有10 mM HEPES及500 mM NaCl之200微升洗滌緩衝液洗六次。於添加50微升微閃爍-0之前板經乾燥，經密封，然後於Trilux Microbeta閃爍計數器上讀取。使用非線性曲線匹配程式，從競爭曲線決定IC₅₀值。K_i值係藉陳氏及普索夫氏方程式從IC₅₀值求出。

【0328】依據本發明之化合物的β₂ K_i值係小於50 nM，大半甚至小於10 nM。

【0329】下表中，受試化合物係根據下述範圍就結合親和力分類：

+++：IC₅₀<0.3 nM

++：IC₅₀於0.3 nM-3 nM之範圍

＋：IC₅₀>3 nM

No	M3	B2	No	M3	B2	No	M3	B2	No	M3	B2	No	M3	B2
1	++	+++	32J	++	+++	62	+++	+++	104	+++	++	146	++	+
2	++	++	32K	++	+++	63	+++	+++	105	++	++	147	++	+++
3	++	+++	32L	++	+	64	+++	++	106	++	++	148	++	+++
4	++	+++	32M	++	+	65	+++	++	107	++	+++	149	+++	++
5	++	++	33	+++	+++	66	++	+++	108	++	++	150	+++	+++
6	+	+++	33A	++	+++	67	+++	+++	109	++	++	151	+++	+++
7	+	++	34	+	++	68	++	++	110	++	++	152	+++	++
8	+	++	35	+++	+++	69	++	++	111	++	++	153	+++	+++
9	++	+++	36	+++	+++	70	++	++	112	++	+++	154	+++	+++
10	++	++	36A	++	++	71	++	+	113	++	++	155	++	+++
11	+++	+++	37	+++	+++	72	++	+	114	++	++	156	+++	+++
12	+	+	38	+++	+++	73	++	+++	115	++	++	157	++	+
12A	++	+++	39	++	+++	74	++	++	116	++	+++	158	++	+++
13	+++	+++	40	++	++	75	++	+	117	++	+++	159	++	+++
14	+	+++	41	++	++	76	++	++	118	+++	++	160	++	+++
15	+++	+++	42	+++	+++	77	++	++	119	+++	++	161	++	+++
16	+	++	42A	+++	++	78	+++	+++	120	+++	+++	162	++	+++
17	+	++	42B	+++	+++	79	+++	+++	121	+++	+++	163	++	+++
18	+	+++	42B	++	+++	80	++	+++	122	++	+	164	++	++
19	++	+++	42C	++	+++	81	++	++	123	++	++	165	++	+++
20	+	+++	42D	++	+++	82	++	++	124	++	++	166	++	++
21	++	+++	42E	++	+++	83	+	++	125	++	++	167	++	++
22	+	+++	42F	++	+++	84	+	++	126	++	++	168	++	++
23	++	++	43	+++	+++	85	++	+++	127	+++	+++			
24	+	+++	44	++	+++	86	++	+++	128	++	+++			
25	++	+++	45	++	++	87	++	++	129	++	+++			
26	++	+++	46	++	+++	88	+++	++	130	++	++			
27	+	++	47	++	+++	89	++	+++	131	++	+++			
28	++	++	48	+	+++	90	++	++	132	++	+++			
29	+++	+++	49	++	+++	91	++	+++	133	+++	+++			
30	++	++	50	++	+	92	+++	+++	134	++	+++			
31	+++	+++	51	++	+++	93	++	+++	135	++	+++			
32	++	+++	52	++	+++	94	+++	+++	136	++	+++			
32A	++	+++	53	+	+	95	+++	+++	137	++	+++			
32B	+++	+++	54	++	+++	96	+++	+++	138	++	++			
32C	++	+++	55	++	+	97	++	+++	139	++	+++			
32D	++	+++	56	+	+	98	++	++	140	++	++			
32E	++	++	57	++	++	99	++	++	141	++	++			
32F	++	+++	58	++	++	100	+++	++	142	++	+++			
32G	++	++	59	++	+++	101	+++	+++	143	++	++			
32H	++	+++	60	++	++	102	+++	+++	144	++	+++			
32I	+++	+++	61	++	+++	103	+++	++	145	++	++			

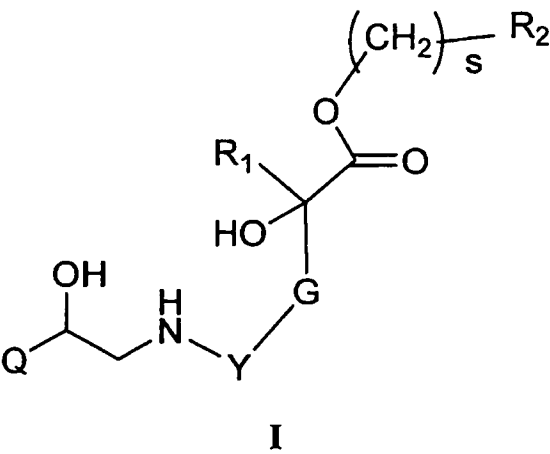
【符號說明】

【 0330】

無

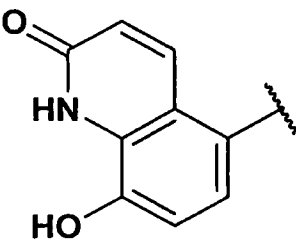
申請專利範圍

1. 一種通式I化合物，

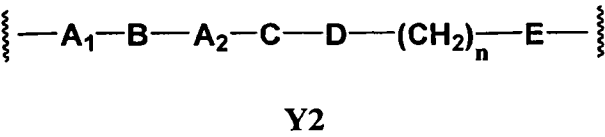


其中

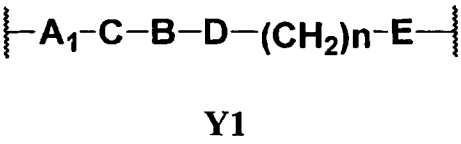
Q為下式基團



Y係選自 Y2及Y1，其為下式二價基團



或



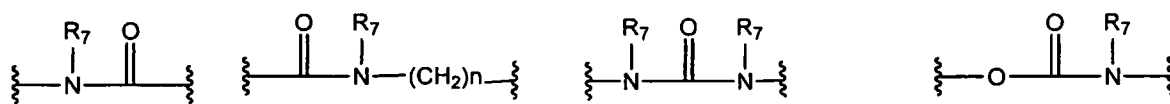
其中

A1及A2獨立地為不存在或係選自於選擇性地經以選自於(C₁-C₆)
烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、及雜芳基(C₁-C₆)烷基中之一或多個取代基

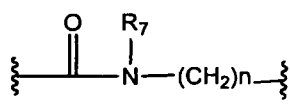
取代的(C₁-C₁₂)伸烷基、(C₃-C₈)伸環烷基、及(C₃-C₈)伸雜環烷基；

B為不存在或係選自於選擇性地經以選自於-OH、鹵原子、-CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₁-C₆)鹵烷氧基、及芳基(C₁-C₆)烷基中之一或多個基團取代的(C₃-C₈)伸環烷基、(C₃-C₈)伸雜環烷基、伸芳基、或伸雜芳基；

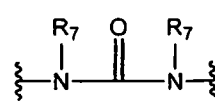
C為不存在或係選自於-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-(O)CO-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、及-N(R₇)-，或為下式C1-C23中之一者



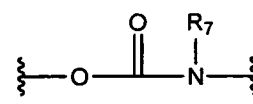
C1



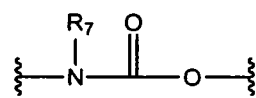
C2



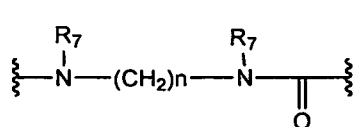
C3



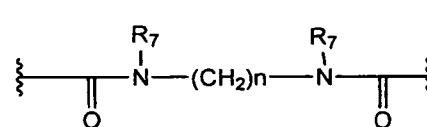
C4



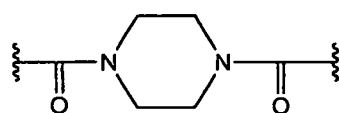
C5



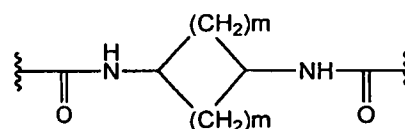
C6



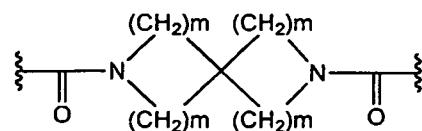
C7



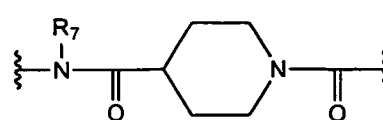
C8



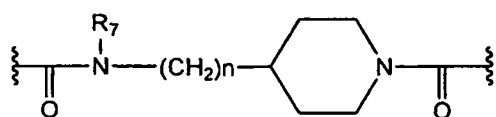
C9



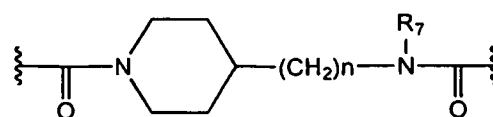
C10



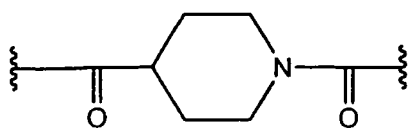
C11



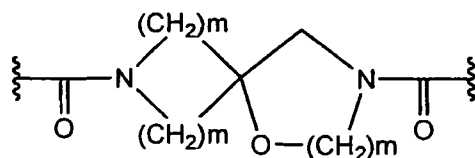
C12



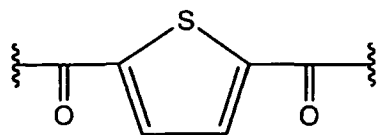
C13



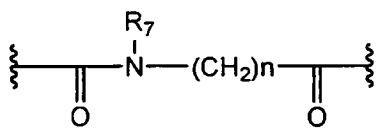
C14



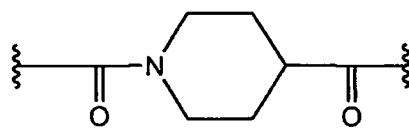
C15



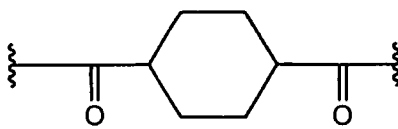
C16



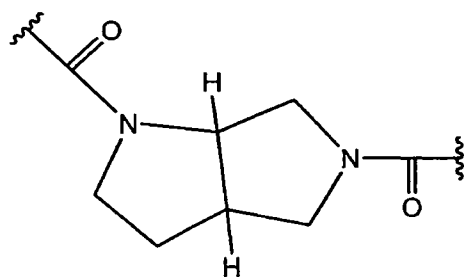
C17



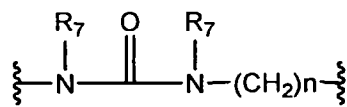
C18



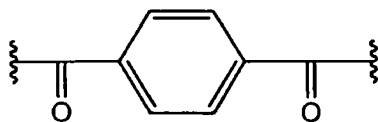
C19



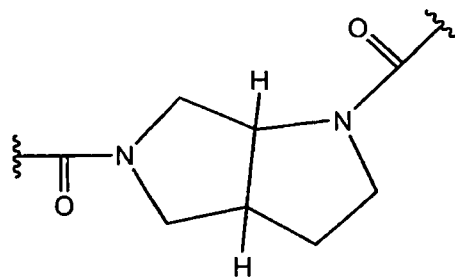
C20



C21



C22



C23

其中R₇於各次出現時獨立地為H或係選自於直鏈或分支(C₁-C₈)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、芳基硫烷基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、(C₃-C₈)環烷基、(C₃-C₈)雜環烷基、芳基、及雜芳基；

D為不存在或係選自於(C₁-C₁₂)伸烷基、(C₂-C₁₂)伸烯基、(C₂-C₆)伸炔基、伸芳基、伸雜芳基、(C₃-C₈)伸環烷基、(C₃-C₈)伸雜環烷基；

該等伸芳基、伸雜芳基、 (C_3-C_8) 伸環烷基、及 (C_3-C_8) 伸雜環烷基係選擇性地經以選自於-OH、鹵原子、-CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷氧基、及芳基 (C_1-C_6) 烷基中之一或多個基團取代；

n 於各次出現時獨立地為0或1至3之整數；

m 於各次出現時獨立地為1至3之整數；

E 為不存在或係選自於-O-、-NR₇-、-NR₇-C(O)-、-C(O)-NR₇-、-OC(O)-、-C(O)-(CH₂)_n-O-、-NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-、-NR₇-C(O)-NR₇-、及-S-；

G 為伸芳基或伸雜芳基，選擇性地經以選自於鹵原子、-OH、側氧基(=O)、-SH、-NO₂、-CN、-CON(R₆)₂、-NH₂、-NHCOR₆、-CO₂R₆、 (C_1-C_{10}) 烷基硫烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基亞磺醯基、 (C_1-C_{10}) 烷基磺醯基、 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基、鹵芳基、雜芳基、及 (C_1-C_{10}) 烷氧基中之一或多個取代基取代；

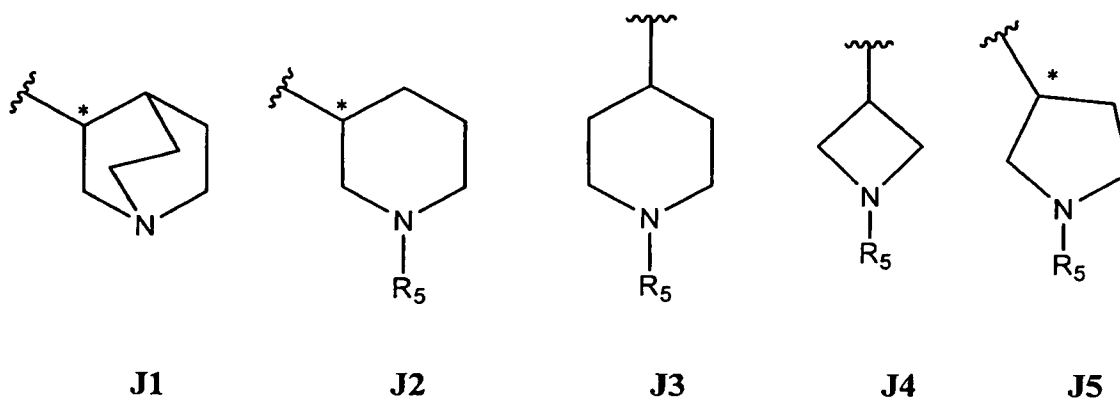
R_1 係選自於 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_3-C_8) 雜環烷基、芳基、雜芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、雜芳基 (C_1-C_6) 烷基、及 (C_3-C_8) 環烷基 (C_1-C_6) 烷基，選擇性地經以獨立地選自於鹵原子、 (C_1-C_8) 烷基、及 (C_1-C_{10}) 烷氧基中之一或多個基團取代；

s 為0或1至3之整數；

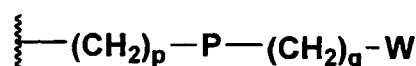
R_2 為含氮基團，其可選自於：

-群組(a)，其為-NR₃R₄，其中R₃及R₄獨立地為氫或 (C_1-C_4) 烷基；
及

-式J1、J2、J3、J4或J5之群組(b)



R_5 為式 K 基團



K

其中 p 為 0 或 1 至 4 之整數； q 為 0 或 1 至 4 之整數；

P 為不存在或係選自於由 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $NR_6CH=CH$ 、 $N(R_6)SO_2$ 、 $N(R_6)COO$ 、 $N(R_6)C(O)$ 、 $SO_2N(R_6)$ 、 $OC(O)N(R_6)$ 、及 $C(O)N(R_6)$ 所組成的二價基團；

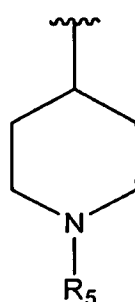
W 係選自於 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、芳基、及雜芳基，選擇性地經以選自於鹵原子、 $-OH$ 、側氧基($=O$)、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CON(R_6)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 (C_1-C_{10}) 烷基硫烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基亞磺醯基、 (C_1-C_{10}) 烷基磺醯基、 (C_1-C_{10}) 烷基、及 (C_1-C_{10}) 烷氧基中之一或多個取代基取代；

R_6 於各次出現時獨立地為 H 或係選自於選擇性地經以選自於鹵原子、 $-OH$ 、側氧基($=O$)、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、 (C_1-C_{10}) 烷氧基羰基、 (C_1-C_{10}) 烷基硫烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基亞磺醯基、 (C_1-C_{10}) 烷基磺醯基、 (C_1-C_{10}) 烷基、及 (C_1-C_{10}) 烷氧基中之一或多個取代基取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_2-C_6) 烯基、

(C₃-C₈)環烷基、雜芳基、及芳基；

及其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

2. 如請求項1之化合物，其中，R₂為式J3之基團：



J3

R₅為式K之基團，其中p為0或1，P為不存在或為CO，q為不存在或為1，及W為H或係選自(C₁-C₆)烷基及芳基。

3. 如請求項2之化合物，其中，R₅為甲基或苄基。

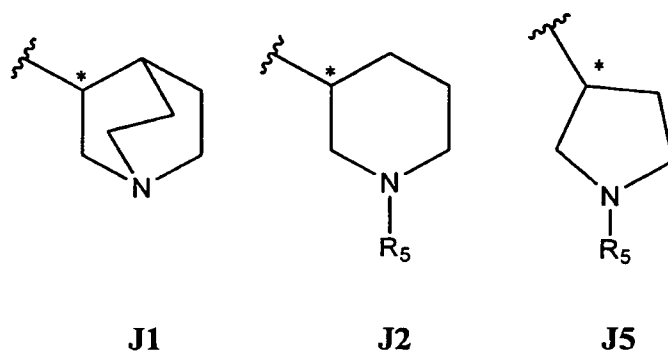
4. 如請求項1之化合物，其中，G為伸芳基及R₁為芳基，其選擇性地經以獨立地選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基、及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代。

5. 如請求項4之化合物，其中，A1及A2獨立地為不存在或選自亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基、及伸壬基，G為伸苯基，及R₁為苯基，其選擇性地經以獨立地選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基、及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代。

6. 如請求項1之化合物，其中，E為-O-、-C(O)-(CH₂)_n-O-、或-NR₇-C(O)-(CH₂)_n-O-；G為伸苯基，其中E係鏈接至苯基環G的間位，及R₁為苯基，其選擇性地經以選自於鹵原子、(C₁-C₈)烷基、及(C₁-C₁₀)烷氧基中之一或多個基團取代。

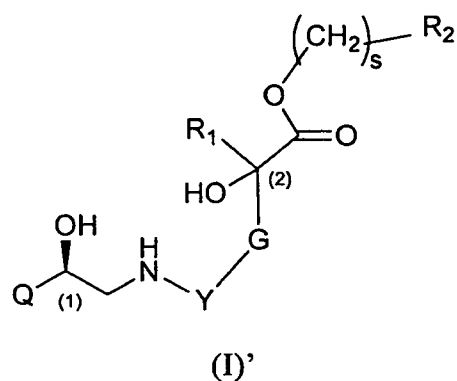
7. 如請求項1之化合物，其中，R₂為選自於J1、J2、或J5之含氮

基團



及全部其它變數係如請求項1中定義。

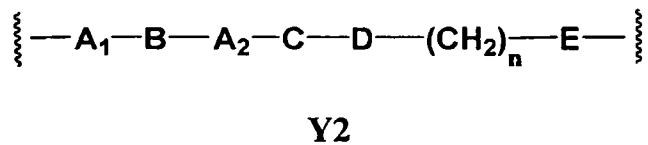
8. 如請求項1之化合物，其中，碳(1)的絕對組態係顯示如下：



R_1 、 R_2 、 s 、 Q 、 Y 、及 G 係如請求項1中定義，及其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

9. 如請求項1之化合物，其中，

Y 為下式二價基團



A_2 為不存在及 A_1 係獨立地選自 (C_1-C_{12}) 伸烷基，其為亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸異丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸辛基；

B 為不存在或係選自於 (C_3-C_8) 伸雜環烷基其為伸吡啶基、伸芳基其為伸苯基、及伸雜芳基其為吡啶-二基或吡啶-二基； B 係選擇性地經以選自於 $-OH$ 、鹵原子其為氟、氯、溴、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) 烷基其

為甲基、 (C_1-C_6) 烷氧基其為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 (C_1-C_6) 鹵烷基其為三氟甲基、及 (C_1-C_6) 鹵烷氧基其為三氟甲氧基中之一或多個基團取代；

C為不存在或係選自於-O-、-C(O)-、或為下列基團中之一者C1、C2、C4、C7、C8、C9、C10、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20、C21、C22、C23；

其中 R_7 於各次出現時獨立地為H或係選自於 (C_1-C_8) 烷基其為甲基、乙基、及芳基 (C_1-C_6) 烷基其為苄基；

D為不存在或係選自於伸芳基其為對-伸苯基或間-伸苯基、 (C_3-C_8) 伸環烷基其為環己烷二基、 (C_3-C_8) 伸雜環烷基其為哌啶二基、吡咯啶二基、或吡咄二基；

n於各次出現時獨立地為0或1至3之整數；

m於各次出現時獨立地為1至3之整數；

E為不存在或係選自於-O-、- NR_7 -其為-NH-、- $NR_7-C(O)$ -其為-NH-C(O)-、-C(O)- NR_7 -其為-C(O)-NH-、-C(O)-(CH₂)_n-O-其為-C(O)-CH₂-O-、及- $NR_7-C(O)-(CH_2)_n-O$ -其為-NH-C(O)-CH₂-O-；

G為伸芳基，其為間-伸苯基或對-伸苯基；

R_1 係選自於選擇性地經以獨立地選自於氟、甲基、乙基、及甲氧基中之一或多個基團取代的硫苯基、環己基、環戊基、及苯基；

s為0、1、或2；

R_2 為含氮基團，其可選自於：

-群組(a)，其為- NR_3R_4 ，其中 R_3 及 R_4 為甲基；及

-式J1、J2、J3、J4或J5之群組(b)，其中

R_5 為甲基或苄基；

及其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

10. 如請求項1之化合物，其係選自於由下列所組成之列表：

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(對-甲苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(4-氟苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-氟苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(間-甲苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(2-氯苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(鄰-甲苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(2-乙基苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基

-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(噻吩-2-基)乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯；

2-環己基-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-乙基苯基)-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酸(R)-吡啶-3-基酯；

2-環戊基-2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)乙酸(R)-吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苳基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(R)-吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-2-(二甲基胺基)乙基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-2-(二甲基胺基)乙基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(R)-1-甲基吡咯啉-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-1-甲基哌啶-4-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-1-甲基哌啶-4-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-甲基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉

-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-甲基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(R)-1-甲基哌啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-1-甲基吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)己基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((7-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)庚基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)己基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((8-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)辛基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹

啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-哌啶-1-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-哌啶-1-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹

啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-苄醯基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((4-((3-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((4-((3-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-((3-(苄基(3-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丙基)胺基甲醯基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苄醯胺基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉

-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)丁基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-1-甲基吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)胺基甲醯基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(4-((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(4-((4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(((5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊基)氧基)羰基)胺基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)戊醯胺基)苯基)-2-苯基乙酸(R)-吡啶-3-基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙基)脲基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基吡啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)菸鹼醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-(3-(3-乙氧基-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲氧基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-(3-(2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-異丙氧基苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-(3-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-(3-(2-氟-4-((((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄酯胺基)丙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-(3-(2-氯-4-((((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄酯胺基)丙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羟基-2-(3-(3-(5-((((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)吡啶甲酯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-(3-(2,3-二氟-4-((((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄酯胺基)丙氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(3-(4-((((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)苄酯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(4-(2-((((R)-2-羟基-2-(4-羟基-6-侧氧基-5,6-二氢萘-1-基)乙基)胺基)乙基)哌啶-1-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(4-(2-((((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)哌啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羟基-2-(3-(2-(4-((((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-((2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌咭-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-((4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環己基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)吡咯啉-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)吡咯啉-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)吡咯啉-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((3aR,6aR)-5-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((R)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基

乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((R)-3-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)胺基)吡咯啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((3aS,6aS)-5-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄基)吡啶-3-基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(4-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(9-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((1-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄基)胺基)吡啶-3-基)胺

5

基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(乙基(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)丙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)哌咻-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(苄基(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-((4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)環己基)胺

基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(4-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,6-二吡螺[3.3]庚烷-2-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(7-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,7-二吡螺[3.5]壬烷-2-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(2-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)-2,7-二吡螺[3.5]壬烷-7-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)哌啶-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(6-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-

二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,6-二吡螺[3.5]壬烷-2-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-2-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(9-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-1-噁-4,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-4-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((1-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)吡啶-3-基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(3-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)吡啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((2-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯胺基)乙基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯胺基)吡咯啶-3-基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((R)-1-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯胺基)哌啶-3-基)胺基)-2-

側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)哌啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((S)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((R)-3-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯胺基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((3aR,6aR)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((3aS,6aS)-1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((R)-3-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯胺基)哌啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯胺基)环丁基)胺基甲酯基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-3,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-3-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,6-二吡螺[3.3]庚烷-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(7-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,7-二吡螺[3.5]壬烷-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(4-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)哌啶-1-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(2-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,7-二吡螺[3.5]壬烷-7-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(6-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄酯基)-2,6-二吡螺[3.5]壬烷

-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄基)-1-喹-4,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-4-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(9-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄基)-2,9-二吡螺[5.5]十一碳烷-2-羰基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-((2-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((4-((2-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-羟基-4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2,3-二氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側

氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-溴-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氯-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(3-乙氧基-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲

基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-(三氟甲氧基)苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-氟-4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-5-甲氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-異丙氧基苄醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(5-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)吡啶甲醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(6-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)菸鹼醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(((1R,3S)-3-(2-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯基)乙醯胺基)環丁基)胺基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(2-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙

氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(4-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-(((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)环己基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-(2-((2-(4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-侧氧基乙基)胺基)-2-侧氧基乙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((1-(1-(4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((1-((4-(2-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄基)甘胺基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((1-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苄基)甘胺基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((1-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄基)甘胺基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羟基-2-(3-((1-((4-(((R)-2-羟基-2-(8-羟基-2-侧氧基-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苄基)甘胺基)哌啶-4-基) 5

甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((1-(5-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-甲醯基)噻吩-2-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((1-((1R,4S)-4-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)環己烷-1-羰基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸((R)-1-苄基吡咯啶-3-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸((S)-1-苄基吡咯啶-3-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-環丁基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸(1-甲基哌啶-4-基)甲基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸

(R)-1-苄基吡咯啉-3-基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸
(S)-1-苄基吡咯啉-3-基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-(3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苄醯胺基)丙氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基吡啶-3-基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)苯基)脲基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-3-甲氧基苯基)脲基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯；

(S)-2-羥基-2-(3-((4-((3-(4-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)甲基)苄基)氧基)苯基)-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯；

及其醫藥上可接受之鹽及溶劑合物。

11. 一種醫藥組成物，其包含請求項1至9中任一項定義的式I化合物，及一或多種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑。

12. 如請求項11之醫藥組成物，其係由吸入投予，諸如吸入性粉末劑、含推進劑之定量噴霧劑或不含推進劑之吸入性配方。

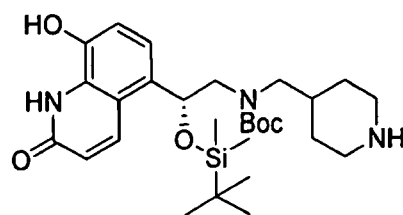
13. 如請求項1至10中任一項之式I化合物，其係用於預防及/或治療支氣管阻塞或發炎病，較佳為氣喘或慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)。

14. 一種請求項1至10中任一項定義之式I化合物與一或多個活性成分之組合，該活性成分係選自於由下列所組成之類別：皮質類固醇、P38 MAP激酶抑制劑、IKK2抑制劑、HNE抑制劑、PDE4抑制劑、白三烯調節劑、NSAID、及黏液調節劑。

15. 一種包含請求項14之醫藥組成物之裝置，其可為單劑或多劑乾粉吸入器、定量劑量吸入器及軟霧霧化器。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$); δ 9.96 (s, 1H), 8.30 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 9H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.38 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.40 (s, 10H), 1.22 - 1.09 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

步驟3：(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)(哌啶-4-基甲基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯

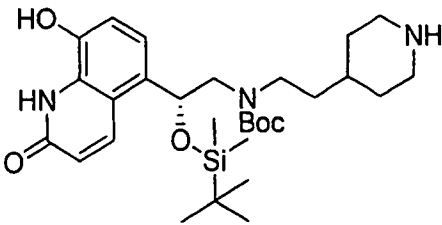


【0196】(2-(8-(苄基氧基)-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)(1-苄基哌啶-4-基)甲基)胺基甲酸(R)-第三丁基酯(2.80克，4.33毫莫耳)於乙醇(30毫升)之經攪拌溶液添加10%Pd/C(2.8克)及1-甲基-1,4-環己二烯(4.86毫升，43.3毫莫耳)。反應混合物加熱至回流[小心-氣體激烈逸出]及回流加熱1小時。懸浮液經過濾及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(2.26克，98%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$); δ 8.26 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 5.37 - 5.35 (m, 1H), 3.22 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.08 (ddd, $J=7.0, 14.3, 17.8$ Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.43 - 1.41 (m, 14H), 0.87 - 0.85 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.14 (d, $J=2.1$ Hz, 3H).

也藉此種方法製備(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)(2-(哌啶-4-基)乙基)胺基甲酸

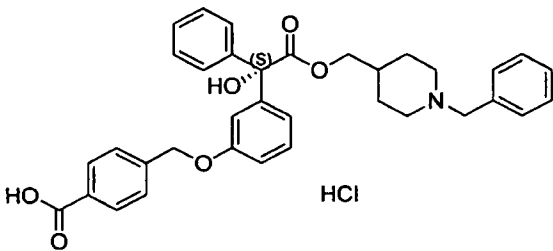
(R)-第三丁基酯



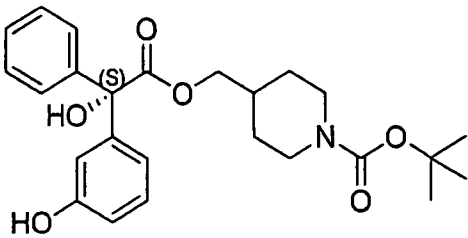
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C); δ 8.26 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 5.37 - 5.35 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.20 - 0.95 (m, 3H), 0.87 - 0.85 (m, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.14 (d, J=2.1 Hz, 3H).

程序7

(S)-4-(((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羟基-2-侧氧基-1-苄基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸鹽酸鹽之製備



步驟1：4-((2-羟基-2-(3-羟基苯基)-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(S)-第三丁基酯

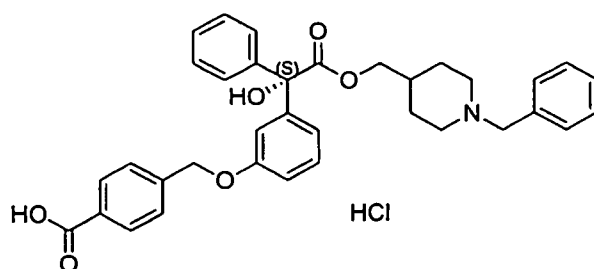


【0197】 (S)-2-羟基-2-(3-羟基苯基)-2-苯基乙酸(10.69克，43.77毫莫耳)於DMF(30毫升)之經攪拌溶液添加碳酸氫鉀(8.76克，87.5毫莫耳)及混合物於室溫攪拌10分鐘。加入4-(甲苯磺醯基氧基

【0200】 2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基-哌啶-4-基)甲基酯(1.23克，2.84毫莫耳)於DMF(15毫升)之經攪拌溶液添加碳酸鉀(0.785克，5.69毫莫耳)及混合物於室溫攪拌5分鐘。加入4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯(0.924克，6.83毫莫耳)及反應混合物於40℃加熱8小時。以乙酸乙酯稀釋及以水性碳酸氫鈉洗滌(兩次)，以鹽水洗滌及以無水硫酸鎂脫水。濾液於減壓下蒸發及殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%DCM至7:3 DCM/甲醇)獲得標題化合物(1.89克，100%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 11H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 2H).

步驟5: (S)-4-((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸鹽酸鹽

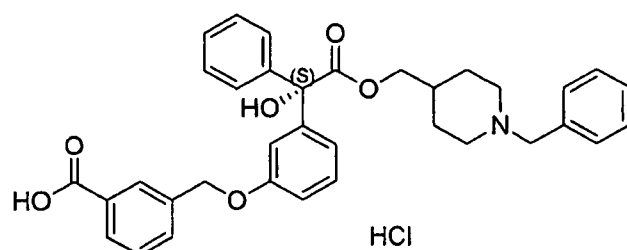


【0201】 4-((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸(S)-第三丁基酯(1.89克，3.04毫莫耳)於1,4-二噁啉(5毫升)之經攪拌溶液添加HCl-二噁啉溶液(4M，15毫升)，反應混合物於室溫攪拌18小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得標題化合物(1.83克，100%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.48 - 7.44 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=3.4, 3.4$ Hz, 6H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 4.00 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.90 - 2.88 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.71 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J=11.7$ Hz, 2H).

程序8

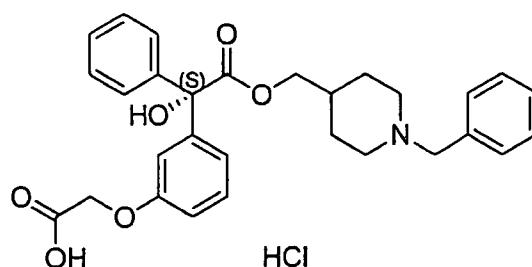
(S)-3-((3-(2-(1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)苯甲酸鹽酸鹽之製備



【0202】標題化合物係如程序7之描述製備，以3-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

程序9

(S)-2-(3-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)乙酸鹽酸鹽之製備

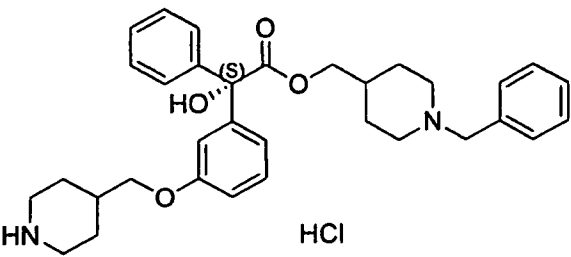


【0203】標題化合物係如程序7之描述製備，以溴乙酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

程序10

2-羥基-2-苯基-2-(3-(哌啶-4-基甲氧基)苯基)乙酸(S)-(1-苄基哌

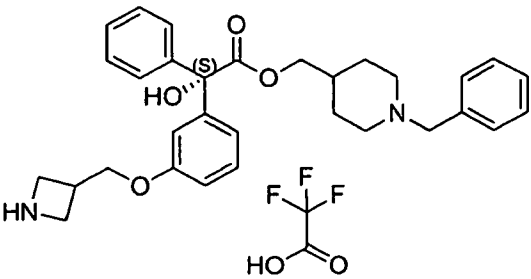
啖-4-基)甲基酯鹽酸鹽之製備



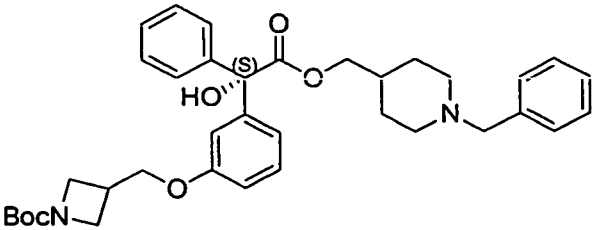
【0204】標題化合物係如程序7之描述製備，以4-(甲苯磺醯基氧基甲基)哌啖-1-羧酸第三丁酯(如實施例1，步驟5中描述)置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

程序11

2-(3-(吡咤-3-基甲氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啖-4-基)甲基酯2,2,2-三氟乙酸鹽之製備



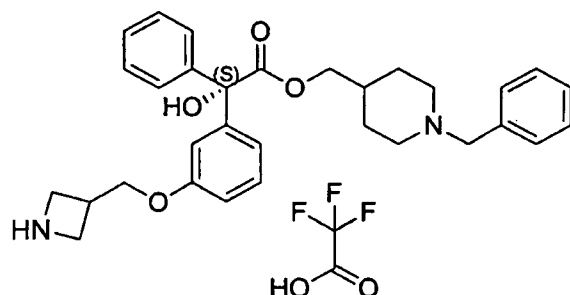
步驟1：3-((3-(2-((1-苄基哌啖-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)吡咤-1-羧酸(S)-第三丁基酯



【0205】標題化合物係如程序7之描述製備，以3-(溴甲基)吡咤-1-羧酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6); δ 7.35 – 7.21 (6H), 6.89 (dd, $J=6.3$, 6.3 Hz, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 6H), 3.82 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.71 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.83 (dd, $J=11.4$, 11.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22 - 1.08 (m, 2H).

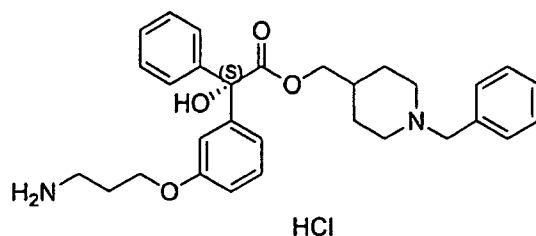
步驟2：2-(3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯2,2,2-三氟乙酸鹽



【0206】 3-((3-(2-((1-苄基哌啶-4-基)甲氧基)-1-羥基-2-側氧基-1-苯基乙基)苯氧基)甲基)吡啶-1-羧酸(S)-第三丁基酯(0.388克，0.65毫莫耳)於DCM(2毫升)之溶液添加三氟乙酸(2毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。於減壓下蒸發去除溶劑及標題化合物未經純化即用於次一步驟。

程序12

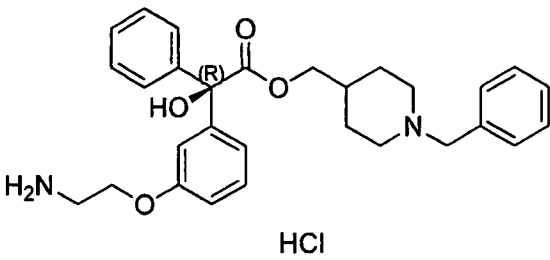
2-(3-(3-氨基丙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽之製備



【0207】標題化合物係如程序7之描述製備，以3-(溴丙基)胺基甲酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

程序13

2-(3-(3-胺基乙氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(R)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽之製備

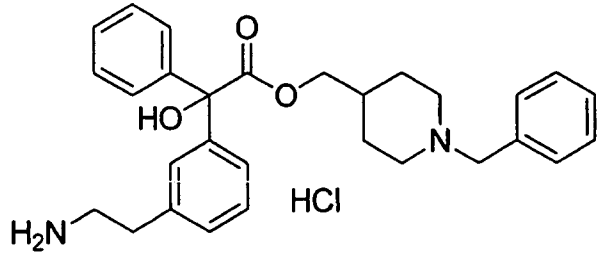


【0208】標題化合物係如程序7之描述製備，以(R)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸置換步驟1中之(S)-2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙酸，及以(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯。

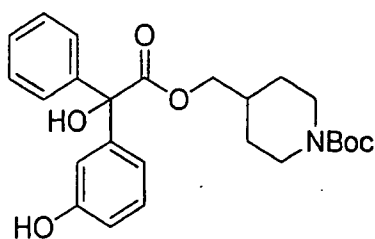
程序14

2-(3-(2-胺基乙基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)

甲基酯之製備



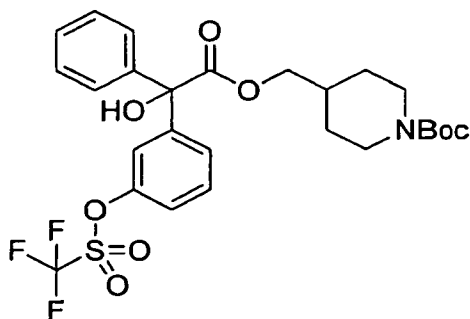
步驟1：4-((2-羥基-2-(3-羥基苯基)-2-苯基乙醯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



【0209】 4-((2-(3-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)-2-*hydroxy*-2-phenylethyl)oxy)phenyl)-1-methylpiperidine-1-carboxylate (18.4克，34.6毫莫耳)於乙醇(300毫升)之經攪拌溶液添加10% Pd/C(4.6克)及1-甲基-1,4-環己二烯(19.6毫升，173.2毫莫耳)。反應混合物回流加熱2小時。懸浮液通過矽藻土濾墊過濾，及濾液於減壓下蒸發獲得標題化合物(15.5克，100%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.41 - 7.30 (m, 6H), 7.20 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (dd, J=2.1, 8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.10 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.49 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 - 1.04 (m, 1H).

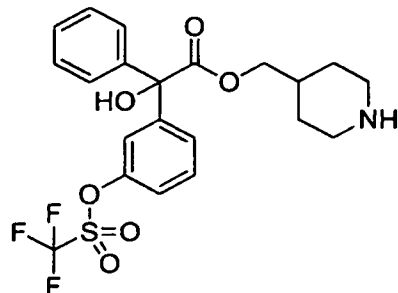
步驟2：4-((2-*hydroxy*-2-phenylethyl)oxy)phenyl)-1-methylpiperidine-1-carboxylate



【0210】 標題化合物係如程序5步驟3之描述製備，以4-((2-*hydroxy*-2-(3-*hydroxy*phenyl)-2-phenylethyl)oxy)phenyl)-1-methylpiperidine-1-carboxylate置換(2-(8-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-*hydroxy*-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)(1-*tert*-butylpiperidin-4-yl)carbamate(R)-*tert*-butyl ester。

產物直接用於次一步驟。

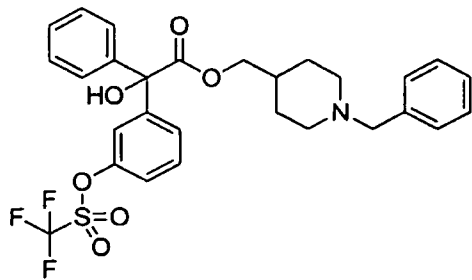
步驟3：2-羥基-2-苯基-2-(3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯基)乙酸哌啶-4-基甲基酯鹽酸鹽



【0211】 標題化合物係如程序7步驟2之描述製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7.57 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 4.06 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.21 (d, J=12.4 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H).

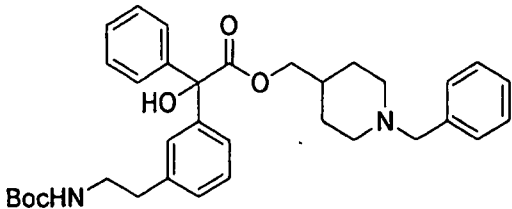
步驟4：2-羥基-2-苯基-2-(3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



【0212】 標題化合物係如程序7步驟3之描述製備。

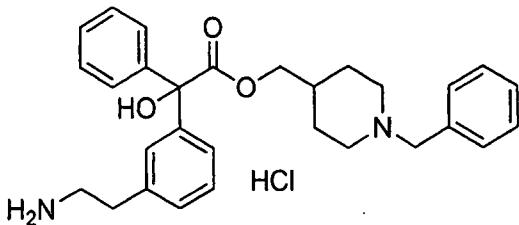
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 11H), 4.33 (s, 1H), 4.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.82 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H).

步驟5：2-(3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯



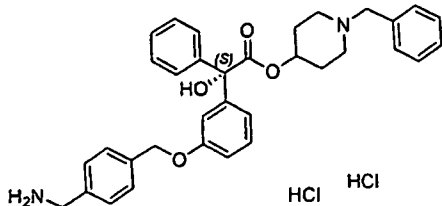
【0213】 2-羥基-2-苯基-2-(3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯基)乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(1.56克，2.77毫莫耳)，N-[2-(三氟硼代核基)乙基]胺基甲酸第三丁酯鉀(0.7克，2.79毫莫耳)，乙酸鈮(II)(0.09克，0.41毫莫耳)，RuPhos(0.39克，0.83毫莫耳)及碳酸銫(2.92克，8.3毫莫耳)於甲苯/水(30毫升，3:1)之混合物以氮氣徹底除氣及然後於95℃加熱16小時。反應混合物分溶於DCM及鹽水。有機相通過斥水性玻璃料及濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速管柱層析術純化(洗提劑-100%己烷至100%乙酸乙酯)獲得標題化合物(1.21克，78%)。

步驟6：2-(3-(2-胺基乙基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽



【0214】 標題化合物係如程序7步驟2之描述製備。

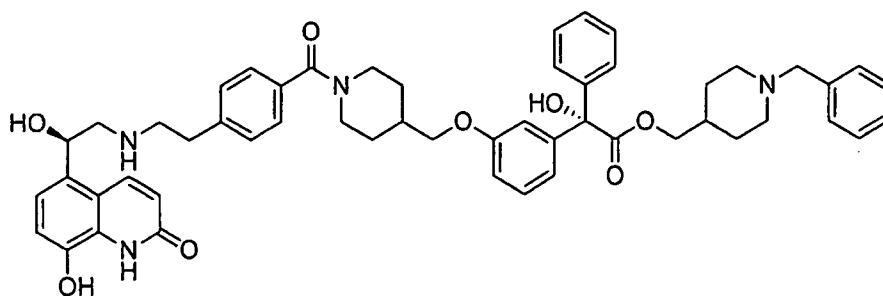
程序15
(S)-2-(3-((4-(胺基甲基)苄基)氧基)苯基)-2-羥基-2-苯基乙酸1-苄基哌啶-4-基酯二鹽酸鹽之製備



【0215】標題化合物係如程序7之描述製備，以(4-(溴甲基)苄基)胺基甲酸第三丁酯置換步驟4中之4-(溴甲基)苄甲酸第三丁酯。

實施例5

2-羥基-2-(3-((1-(4-(2-(((R)-2-羥基-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄醯基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-2-苯基乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯(化合物31)



【0216】 (R)-4-(2-((第三丁氧基羰基)(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-(8-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-5-基)乙基)胺基)乙基)苄甲酸(0.13克, 0.23毫莫耳)及N,N-二異丙基乙基胺(0.066毫升, 0.38毫莫耳)於DMF(2毫升)之經攪拌溶液添加HATU(0.11克, 0.29毫莫耳)及混合物於室溫攪拌30分鐘。加入2-羥基-2-苯基-2-(3-(哌啶-4-基甲氧基)苯基)乙酸(S)-(1-苄基哌啶-4-基)甲基酯鹽酸鹽(0.11克, 0.19毫莫耳)於DMF(1毫升)及反應混合物於室溫攪拌18小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋及以水及鹽水(2次)洗滌。有機相以無水硫酸鎂脫水，及濾液於減壓下蒸發。殘餘物以HCl-二噁唑溶液(4M, 15毫升)處理，及反應混合物於室溫攪拌18小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物藉反相製備性HPLC純化。獲得標題化合物(31)。

【0217】下列化合物係如實施例4中描述製備，但以相關酸耦合至適當胺。

N	相關酸	相關胺	結構式
32			
32A			
32B			
32C			
32D			