

發明專利說明書

103年4月2日修正替換頁

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96108752

C07D 217/22 (2006.01)

※ 申請日期：96.3.14

※IPC 分類：

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 P2X₇ 調節劑之雙環雜芳基化合物與其用途BICYCLOHETEROARYL COMPOUNDS AS P2X₇ MODULATORS

AND USES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

發展科技美國公司 / EVOTEC (US) INC.

代表人：(中文/英文)

1. 科林 邦德 / Colin Bond

2. 克里斯汀 達裘 / Christian Dargel

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國 加州 94080 南三藩市 牡蠣岬大道 385 號 1 室

385 Oyster Point Blvd. Suite 1, South San Francisco, CA 94080, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / US

三、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 麥克 G. 凱利 / KELLY, MICHAEL G.

2. 約翰 金凱德 / KINCAID, JOHN

3. 房云峰 / FANG, YUNFENG

4. 曹冶宇 / CAO, YEYU

5. 卡爾 寇柏 / KAUB, CARL

6. 沙米斯拉 考盧蓋里 / GOWLUGARI, SUMITHRA

7. 王湛 / WANG, ZHAN

國 籍：(中文/英文)

- 1.英國 / UK
- 2.美國 / US
- 3.中國大陸 / CN
- 4.中國大陸 / CN
- 5.美國 / US
- 6.印度 / IN
- 7.美國 / US

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006.03.16、 60/783,121
2. 美國、 2006.03.16、 60/782,923
3. 美國、 2006.03.16、 60/783,590
4. 美國、 2006.07.17、 60/831,416
5. 美國、 2007.03.09、 60/906,049

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

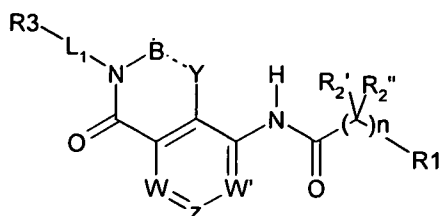
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明揭露雙環雜芳基化合物，其具有下列所示化學式：

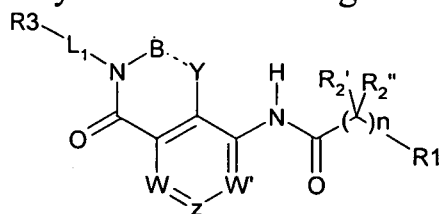


I

該化合物可製備醫藥組合物，並且可用於預防及治療多種哺乳動物，包含人類之症狀，其（以非限制性實施例的方式）包含、疼痛、發炎、創傷性損傷與其他。

六、英文發明摘要：

Bicycloheteroaryl compounds are disclosed that have a formula represented by the following:



I

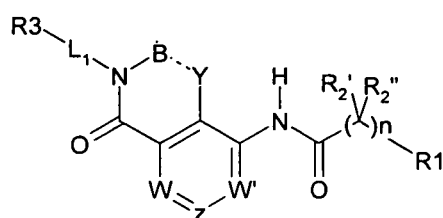
The compounds may be prepared as pharmaceutical compositions, and may be used for the prevention and treatment of a variety of conditions in mammals including humans, including by way of non-limiting example, pain, inflammation, traumatic injury, and others.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可調節 P2X₇ 受體活性之雙環雜芳基類之新穎化合物以及含該化合物之醫藥組合物。本發明亦關於使用本發明化合物及醫藥組合物以預防與/及治療由異常 P2X₇ 活性所引起之症狀，例如哺乳動物中發炎相關之症狀，其包括（但不限於）風濕性關節炎、骨關節炎、巴金森氏症、葡萄膜炎與氣喘；心血管症狀，包括心肌梗塞；疼痛症候群（急性與慢性或神經病性）之治療與預防；創傷性腦損傷；急性脊椎損傷；神經退化性疾病；發炎性腸疾病以及自體免疫疾病之方法。

【先前技術】

ATP 細胞表面受體可分成親代謝性（metabotropic）（P2Y/P2U）與親離子性（ionotropic）（P2X）兩類。親代謝性種類屬於 G 蛋白偶合性受體之超級家族，帶有七個穿膜片段。親離子性種類成員（P2X₁-P2X₆）為配體閘門的離子通道，目前認為其為多次單元蛋白，每一次單元具兩個穿膜區域（Buell 等人，Europ. J. Neurosci. 8:2221 (1996)）。P2Z 受體在三個主要方面與其他 P2 受體有別（Buisman 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:7988 (1988)；Cockcroft 等人，Nature 279:541 (1979)；Steinberg 等人，J. Biol. Chem. 262:3118 (1987)）。第一點，P2Z 受體之活化不只導致向內的離子流並且導致細胞透化（permeabilization）。第二點，3'-O-(4-苯甲醯基)苯甲醯 ATP (BZATP) 為最有效之激動

劑，且 ATP 本身之效力相對較低。第三點，反應強烈地被細胞外鎂離子所抑制，其被詮釋為指出 ATP^4 為活化激動劑 (DiVirgilio, Immunol. Today 16:524 (1995))。

P2X 受體家族之第七個成員已自大鼠 cDNA 庫中分離出來，且當在人類胎腎細胞 (HEK293) 表現時，展現上述三種特性 (Surprenant 等人, Science 272:735 (1996))。此受體 (rP2X_7) 因此與對應於 P2Z 受體。 rP2X_7 結構上與其他 P2X 家族成員相近，但其具有一較長的細胞質 C 端區域 (在同源之對應區位具有 35-40% 的胺基酸一致性，但與其他受體 C 端有 27-20 個胺基酸相較， rP2X_7 受體 C 端有長達 239 個胺基酸)。 rP2X_7 受體兼具小陽離子穿透之通道與細胞溶解孔洞之功能。如同其他 P2X 受體之情形，短暫施用 ATP (1-2 秒) 將暫時開啟通道。激動劑重複或延長的施用將可能導致細胞透化，減低細胞外鎂濃度使此效應成為可能。 rP2X_7 獨特的 C 端為細胞透化與 ATP 之細胞溶解作用所必須 (Suprenant 等人, Science 272:735 (1996))。

P2Z/ rP2X_7 受體被暗指參與毒殺性 T 淋巴球之抗原呈獻細胞的溶胞、人類 T 淋巴球之細胞分裂性刺激、以及多核巨細胞之形成 (Blanchard 等人, Blood 85:3173 (1995); Falzoni 等人, J. Clin. Invest. 95:1207 (1995); Baricordi 等人, Blood 87:682 (1996))。特定功能性差異存在於齧齒目動物與人類之間 (Hickman 等人, Blood 84:2452 (1994))。人類的巨噬細胞 P2X_7 受體 (P2X_7) 已被選殖且其功能特性已確定 (Rassendren 等人, J. Biol. Chem. 272:5482 (1997))。當與

大鼠 $P2X_7$ 受體相較，人類 $P2X_7$ 受體需要較高的激動劑濃度以引發陽離子選擇性電流，移除細胞外鎂離子更容易活化，且在激動劑移除時更迅速的回復。表現嵌合分子指出有些大鼠與人類間的 $P2X_7$ 受體差異可藉由交換個別受體蛋白質之 C 端區域來修正。

據報導，特定化合物扮演 $P2X_7$ 拮抗劑。例如，WO99/29660 與 WO99/29661 揭露特定金剛烷 (adamantane) 衍生物展示 $P2X_7$ 拮抗活性，在治療風濕性關節炎及牛皮癬具有療效。同樣地，WO99/29686 揭露特定雜環衍生物為 $P2X_7$ 受體拮抗劑並且為有用的免疫抑制劑，且可治療風濕性關節炎、氣喘、敗血性休克以及動脈粥狀硬化。最後，WO00/71529 揭露特定經取代苯基化合物展示免疫抑制活性。本文中所提及之所有參考文獻以引用方式全部納入本文中。

因此存在應付由異常 $P2X_7$ 活性引起之症狀的治療劑與對應之醫藥組合物以及相關治療方法之需求，並且本發明的目標為實現與滿足該需求。

【發明內容】

本發明揭露化學式 I-XIIId 之雙環芳基衍生物、與其醫藥組合物作為治療劑，其在治療哺乳動物中與不正常或異常之 $P2X_7$ 受體活性有關之症狀，包括發炎介導性症狀，例如（但不限於）關節炎；心肌梗塞；（急性與慢性（神經病性））疼痛症候群之治療與預防；創傷性腦損傷；急性脊椎損傷；神經退化性疾病；發炎性腸疾病以及諸如自

體免疫疾病之免疫功能異常上有用。

已發現本雙環雜芳基化合物能介導 $P2X_7$ 受體之活性。此發現導致具有治療價值的新穎化合物。該發現亦導致含本發明化合物作為活性成分之醫藥組合物以及其治療、預防或改善哺乳動物中一些症狀，例如但不限於之各種起源或病原之發炎，譬如，風濕性關節炎、心血管疾病、發炎性腸疾病、急性、慢性、發炎性與神經病性疼痛、牙痛與頭痛（例如，偏頭痛、叢集性頭痛與緊張性頭痛）以及其他由發炎或免疫功能異常引起之症狀的用途。

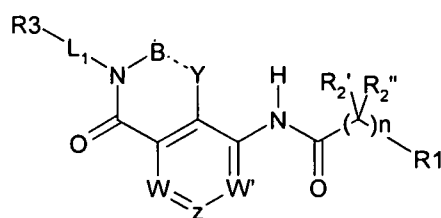
本發明之化合物對發炎性疼痛與相關之痛覺過敏（hyperalgesia）與觸摸痛（allodynia）之治療亦有用。其等對神經病性疼痛、相關之痛覺過敏與觸摸痛（譬如，三叉神經性或皰疹性神經痛、糖尿病神經病變、灼痛、交感神經維持性疼痛與去傳入神經症候群（deafferentation syndrome），例如臂叢神經撕脫（brachial plexus avulsion））之治療亦有用。本發明之化合物在用於關節炎之治療的抗發炎劑以及作為用於巴金森氏症、葡萄膜炎、氣喘、心肌梗塞、創傷性腦損傷、脊椎損傷、神經退化性疾病、發炎性腸疾病與自體免疫疾病、腎臟異常、肥胖症、進食障礙、癌症、精神分裂症、癲癇、睡眠障礙、認知、沮喪、焦慮、血壓、脂質異常（lipid disorder）及動脈硬化之治療的劑方面亦有用。

一方面，本發明提供雙環雜芳基化合物，其可活體內調節 $P2X_7$ 受體之活性。另一方面，本發明之化合物可拮

抗（阻止或抑制）P2X₇ 受體活性，而因此治療該些由異常 P2X₇ 活性引發為代表之症狀。

發明之之化合物可以展現低毒性、良好吸收、良好半生期、良好溶解度、低蛋白結合親和力、低藥物間交互作用、低 HERG 通道之抑制活性、低 QT 延長與良好代謝穩定度。

因此，本發明第一方面揭露雙環雜芳基化合物，其可活體內調節 P2X₇ 受體之活性，具有化學式（I）：



I

其中，B 與 Y 係獨立選自 CR^{2a} 與 CR^{2a}R^{2b}；

W、W' 與 Z 係獨立選自 CR⁴ 與 N，其限制條件為 W、W' 與 Z 三者不同時為 N；

L¹ 為經取代或未經取代 C₁-C₅ 伸烷基；

n 為 0，1，2，3 或 4；

R¹ 係選自經取代或未經取代之 5-13 員芳基與雜芳基；

每一 R^{2a}，R^{2b}，R^{2'} 與 R^{2''} 係獨立選自氫、鹵素、經取代或未經取代之 C₁-C₆ 烷基；或任一 R^{2'} 與 R^{2''} 結合形成 3-7 原子之環烷基或環雜烷基環；

R³ 為氫鍵供體基團；

每一 R⁴ 係獨立選自氫、烷基、經取代烷基、鹽基、經取代

醯基、經取代或未經取代之醯基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷硫基、經取代或未經取代烷氧基、烷氧基羰基、經取代烷氧基羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺醯基、經取代或未經取代芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷醯基、經取代或未經取代胺基二羥基磷醯基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；

且該點鍵結為單鍵或雙鍵；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

以及其立體異構物、同位素變異體 (isotopic variant) 與互變異構物。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， n 為 0-4。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基基團，其被一或多個選自烷基、側氧基 (oxo)、芳基、羥基與羥烷基之取代基所取代。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為經兩個烷基取代之 C_1-C_5 伸烷基，且其中在同一碳原子上之任兩個烷基可以結合形成 3-7 原子之環烷基或環雜烷基

環。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基基，且 R^3 為氫鍵供體基團。在一具體態樣中， R^3 為 $-OH$ 。在另一具體態樣中， R^3 為 NH_2 。在再一具體態樣中， R^3 為 $-NH-R^{3'}$ 且 $R^{3'}$ 為烷基、醯基、環烷基或芳基。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為一鍵結、經側氧基取代之 C_1-C_5 伸烷基；且 R^3 為氫鍵供體基團。在一具體態樣中， R^3 為 $-OH$ 。在另一具體態樣中， R^3 為胺基。在再一具體態樣中， R^3 為 $-NH-R^{3'}$ 且 $R^{3'}$ 為烷基、醯基、環烷基或芳基。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基且 R^3 為含 $-NH-$ 之雜環烷基。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 係獨立選自 CR^{2a} 與 $CR^{2a}R^{2b}$ 。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 係獨立選自 $CR^{2a}R^{2b}$ ，且該點鍵結為單鍵。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 可均代表 CH_2 ，且該點鍵結為單鍵。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 係獨立選自 CR^{2a} ，且該點鍵結為雙鍵。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 可均代表 CH ，且該點鍵結為雙鍵。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，n 為 0、1 或 2。在一特殊的具體態樣中，n 為 1。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， $\text{---}(\text{V})_n\text{---R}^1$ 基之 $\text{R}^{2'}$ 與 $\text{R}^{2''}$ 各為 H 或 Me。在一特殊的具體態樣中， $\text{R}^{2'}$ 與 $\text{R}^{2''}$ 各為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， $\text{---}(\text{V})_n\text{---R}^1$ 基之 $\text{R}^{2'}$ 與 $\text{R}^{2''}$ 之一可選自 Me、Et、鹵素與 Cl，且另一為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， R^1 係選自 5-13 頁芳基與雜芳基環系統，其係未經取代或以一或多獨立選自於鹵素、羥基、胺基、氰基、磺酸基、硫烷基、亞磺醯基、醯胺基、羧基、烷氧羰基、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基與磺醯胺基之取代基取代。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， R^1 為經取代或未經取代芳基。在一特殊的具體態樣中， R^1 為經取代苯基。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，W 與 W' 各為 N。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，W、Z 與 W' 各為 CR^4 。在一特殊的具體態樣中，W、Z 與 W' 各為 CH。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，W 與 Z 為 CR^4 ，W' 為 CR^5 ，且 R^5 係選自 H、環烷基或鹵素。在具體態樣中， R^5 為環烷基、鹵素或烷基。在一特殊的具體態樣中， R^5 為 H 或鹵素。在再另一特殊具體態樣中， R^5

為 H、環丙基、Cl、F 或 Me。

另一方面，本發明提供含本發明雙環雜芳基化合物與醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑之醫藥組合物。本發明此方面該醫藥組合物可含有一或多個本文所述之化合物。此外，有用於本文所揭露之醫藥組合物及治療方法的本發明化合物當製備與使用時均為醫藥上可接受。

本發明另一方面，本發明提供一治療易患或受本文所列症狀折磨的哺乳動物之方法，並且特別地，該症狀可能與譬如發炎，例如風濕性關節炎、骨關節炎、葡萄膜炎、氣喘、心肌梗塞、創傷性腦損傷、敗血性休克、動脈粥狀硬化、慢性阻塞性肺部疾病（COPD）、急性脊椎損傷、發炎性腸疾病與免疫功能異常，包括自體免疫疾病相關，該方法包含投藥一有效量之一或多個剛提及之醫藥組合物。

在另一治療方法方面，本發明提供一治療易患或受由異常 P2X₇ 受體活性所引起之症狀折磨以及由舉例而言引起疼痛反應或與在維持感覺神經基礎活性的不平衡相關之症狀折磨的哺乳動物之方法。本發明之胺類化合物具有作為治療各種起源或病源之疼痛之鎮痛劑之用途，舉例而言，急性、發炎性疼痛（例如與骨關節炎與風濕性關節炎相關之疼痛）；各種神經病性疼痛症候群（例如皰疹後神經痛、三叉神經性神經痛、反射性交感神經失養症、糖尿病神經病變、吉-巴氏綜合症（Guillian Barre syndrome）、纖維肌痛症（fibromyalgia）、幻肢疼痛、乳房切除後疼痛、

周圍神經系病、HIV 神經病變與化療所致及其他醫源性神經病變)；內臟疼痛(例如與胃食道逆流疾病、腸躁症、發炎性腸疾病、胰臟炎與各種婦科及泌尿科疾病相關者)；牙痛與頭痛(例如偏頭痛、叢集性頭痛與緊張性頭痛)。

在額外的治療方法方面，本發明提供治療易患或受由異常 P2X₇ 受體活性所引起之症狀折磨的哺乳動物之方法，譬如神經退化疾病與異常，包括舉例而言巴金森氏症、多發性硬化症；由神經發炎介導或導致其之疾病或異常，例如舉例而言創傷性腦損傷與腦炎；中樞介導性神經精神病学疾病與異常，例如舉例而言躁鬱 (depression mania)、雙極性疾病 (bipolar disease)、焦慮、精神分裂症、進食異常 (eating disorder)、睡眠異常 (sleep disorder) 及認知異常 (cognition disorder)；癲癇及發作異常 (seizure disorder)；前列腺、膀胱及腸功能異常，例如舉例而言小便失禁、小便遲滯、直腸過敏、大便失禁、良性前列腺肥大及發炎性腸疾病；呼吸及氣道疾病與異常，例如舉例而言過敏性鼻炎、氣喘、反應性氣道疾病及慢性阻塞性肺病；由發炎介導或導致其之疾病與異常，例如舉例而言風濕性關節炎及骨關節炎、心肌梗塞、各種自體免疫疾病與異常、葡萄膜炎、及動脈粥狀硬化；癬/搔癢病，例如舉例而言牛皮癬；肥胖症；脂質異常；癌症、血壓；脊椎損傷；及心血管與腎臟異常，該方法包含投藥一有效之症狀治療或症狀預防量之一或多個剛提及之醫藥組合物。

在額外的方面，本發明提供合成本發明化合物之方法，

代表性之合成方法及途徑稍後於本文中揭露。

因此，本發明之主要目的係提供一系列之新穎化合物，其可修改 $P2X_7$ 受體活性且從而防止或治療任何由可由其引起之疾病。

本發明之進一目的係提供一系列之化合物，其可治療或減輕同樣之症候群或疾病，例如疼痛及發炎，其可由 $P2X_7$ 受體之活化所引起。

本發明之更進一目的係提供醫藥組合物，其可有效治療或預防各種疾病狀態，包括與中樞神經系統、心血關症狀、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸疾病、風濕性關節炎、骨關節炎及其他發炎性構成要素存在之疾病有關之疾病。

自其他目的與優勢對熟習該項技術者而言可在考量之後細節描述後明瞭。

【實施方式】

定義：

當描述化合物、包含該化合物之醫藥組合物與使用該化合物及組合物之方法時，下述名詞除非另行指出具有如下意義。要瞭解的是，與以下定義之任一部份 (moiety) 可以各種取代基取代，且該代表性定義意欲於其範圍之內包含該經取代之部分。應進一步瞭解名詞『基團』與『根基』在本文中使用时可被視為是可交互替換。

『醯基』指根基 $-C(O)R^{20}$ ，其中 R^{20} 如本文所定義為氫、烷基、環烷基、環雜烷基、芳基、芳基烷基、雜烷基、雜

芳基、雜芳基烷基。代表性例子包括，但不限於甲醯基、乙醯基、環己羧基、環己甲羧基、苯甲醯基、苯基羧基以及類似者。

『醯基胺基』指根基 $-NR^{21}C(O)R^{22}$ ，其中 R^{21} 如本文所定義為氫、烷基、環烷基、環雜烷基、芳基、芳基烷基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基，且 R^{22} 為氫、烷基、烷氧基、環烷基、環雜烷基、芳基、芳基烷基、雜烷基、雜芳基或雜芳基烷基。代表性例子包括，但不限於甲醯胺基、乙醯胺基、環己羧胺基、環己甲羧胺基、苯甲醯胺基、苯甲基羧胺基以及類似者。

『醯氧基』指基團 $-OC(O)R^{23}$ ，其中 R^{23} 為氫、烷基、芳基或、環烷基。

『經取代烯基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指具有以下者之烯基基團：一或多個取代基，例如，1至5個取代基，且特別地1至3個取代基，其係選自由醯基、醯基胺基、醯氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羧基、烷氧羧胺基、胺基、經取代胺基、胺基羧基、胺基羧胺基、胺基羧基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

『烷氧基』指基團 OR^{24} ，其中 R^{24} 為烷基。特別的烷氧基團包括，舉例來說，甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、異

丙氧基、n-丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、n-戊氧基、n-己氧基、1,2-二甲基丁氧基以及類似者。

『經取代烷氧基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指具有以下者之烷氧基基團：一或多個取代基，例如，1至5個取代基，且特別地1至3個取代基，其係選自由鹼基、鹼基胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、雜芳基、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

『烷氧羰胺基』指基團-NR²⁵C(O)OR²⁶，其中 R²⁵ 為氫、烷基、芳基或環烷基，且 R²⁶ 為烷基或環烷基。

『烷基』指單價飽和烷根基基團，特別地最多具有約11個碳原子，更特別地如低碳烷，為1至8個碳原子且更特別地為1至6個碳原子。碳氫鍵可為直鏈或分支。該名詞以如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、第三丁基、n-己基、n-辛基與第三辛基以及類似者之基團為例。名詞『低碳烷』指具有1至6個碳原子之烷基。名詞『烷基』亦包括如下定義之『環烷基』。

『經取代烷基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指具有以下者之烷基基團：一或多個取代基，例如，1至5個取代基，且特別地1至3個取代基，

其係選自由醯基、醯基胺基、醯氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、雜芳基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

『伸烷基』指二價飽和烯根基基團，具有 1 至 11 個碳原子，且更特別地 1 至 6 個碳原子，其可為直鏈或分支。該名詞以如伸甲基（-CH₂-）、伸乙基（-CH₂CH₂-）、伸丙基異構物（例如，-CH₂CH₂CH₂-與-CH(CH₃)CH₂-）以及類似者之基團為例。

『經取代伸烷基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指具有以下者之伸烷基基團：一或多個取代基，例如，1 至 5 個取代基，且特別地 1 至 3 個取代基，其係選自由醯基、醯基胺基、醯氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基；胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

『烯基』指單價烯烴不飽和碳氫基團，較佳而言具有 2 至 11 個碳原子，特別地 2 至 8 個碳原子，且更特別地 2 至 6 個碳原子，其可為直鏈或分支且具有至少 1 個及特別

地 1 至 2 個不飽和烯烴位置。特別的烯基基團包括乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、n-丙烯基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、異丙烯基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、乙烯與經取代乙烯以及類似者。

『伸烯基』指二價烯烴不飽和碳氫基團，特別地至多具有約 11 個碳原子，且更特別 2 至 6 個碳原子，其可為直鏈或分支且具有少 1 個及特別地 1 至 2 個不飽和烯烴位置。該名詞以如伸乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、伸丙烯基異構物 (例如， $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 與 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 與 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$) 以及類似者之基團為例。

『炔基』指炔類或炔烴不飽和碳氫基團，特別地具有 2 至 11 個碳原子，且更特別地 2 至 6 個碳原子，其可為直鏈或分支且具有至少 1 個及特別地 1 至 2 個不飽和炔烴位置。炔基基團特別之非限定實施例包括炔類、乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、丙炔基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 以及類似者。

『經取代炔烴』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指具有以下者之炔基基團：一或多個取代基，例如，1 至 5 個取代基，且特別地指 1 至 3 個取代基，其係選自由鹼基、鹼基胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

本文中所使用之『烷醯基』或『醯基』指基團 $-R^{27}-C(O)-$ ，其中 R^{27} 為氫或如上定義之烷基。

『芳基』指自母芳香環系統之單碳原子移除一氫原子衍生之單價芳香碳氫基團。典型之芳基基團包括但不限於自乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲 (acephenanthrylene)、蒽、萸、苯、萘、蒎、蒎、蒎、蒎、蒎、蒎、六蒎、六芬 (hexaphene)、己搭烯 (hexalene)、as-蒎 (indacene)、s-蒎、蒎烷、蒎、萘、八蒎 (octacene)、八芬 (octaphene)、辛搭烯 (octalene)、卵苯 (ovalene)、戊-2,4-二烯、五蒎 (pentacene)、戊搭烯 (pentalene)、五芬 (pentaphene)、萘、萘、菲、萘、七曜烯 (pleiadene)、萘、萘 (pyranthrene)、萘 (rubicene)、聯伸三苯、三萘以及類似者得到之基團。特別地，一芳基基團含有 6 至 14 個碳原子。

『經取代芳基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指可選擇地以以下者取代之芳基基團：一或多個取代基，例如，1 至 5 個取代基，特別地指 1 至 3 個取代基，其係選自由醯基、醯基胺基、醯氧基、烯基、經取代烯基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷基、經取代烷基、炔基、經取代炔基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

『經稠合的芳基』指芳基兩個其環碳原子與第二個芳基環或脂肪環共用。

『烷芳基』指一如上定義之芳基基團，以一或多個如上定義之烷基基團所取代。

『芳烷基』或『芳基烷基』指一如上定義之烷基基團，以一或多個如上定義之芳基基團所取代。

『芳氧基』指-O-芳基基團，其中『芳基』係如上所定義。

『烷基胺基』指基團烷基- $\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ，其中 R^{28} 與 R^{29} 各為獨立選自氫與烷基。

『芳基胺基』指基團芳基- $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ，其中 R^{30} 與 R^{31} 各為獨立選自氫、芳基與雜芳基。

『烷氧胺基』指根基- $\text{N}(\text{H})\text{OR}^{32}$ ，其中 R^{32} 代表如本文中定義之烷基或環烷基基團。

『烷氧羰基』指根基- $\text{C}(\text{O})$ -烷氧基，其中烷氧基如本文所定義。

『烷基芳基胺基』指根基- $\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ ，其中 R^{33} 代表烷基或環烷基且 R^{34} 為本文中定義之芳基。

『烷基磺醯基』指根基- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$ ，其中 R^{35} 為本文中定義之烷基或環烷基基團，代表性例子包括但不限於，甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基與丁磺醯基以及類似者。

『烷基亞磺醯基』指根基- $\text{S}(\text{O})\text{R}^{35}$ ，其中 R^{35} 為本文中定義之烷基或環烷基基團，代表性例子包括但不限於，甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、丙亞磺醯基與丁亞磺醯基以及類

似者。

『烷基硫』指根基-SR³⁵，其中 R³⁵ 為本文中定義之烷基或環烷基基團，其可選擇地如本文定義經取代。代表性例子包括但不限於，甲基硫、乙基硫、丙基硫與丁基硫以及類似者。

『胺基』指根基-NH₂。

『經取代胺基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指基團-N(R³⁶)₂，其 R³⁶ 係獨立選自由氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、環烷基、經取代環烷基組成之群，且兩個 R 基團係結合形成伸烷基基團。當兩個 R 基團均為氫時，-N(R³⁶)₂ 為胺基基團。

『胺基羰基』指基團-C(O)NR³⁷R³⁷，其中 R³⁷ 各獨立地為氫、烷基、芳基與環烷基，或 R³⁷ 基團係結合形成伸烷基基團。

『胺基羰胺基』指基團-NR³⁸C(O)NR³⁸R³⁸，其中 R³⁸ 各獨立地為氫、烷基、芳基或環烷基，或兩個 R 基團係結合形成伸烷基基團。

『胺基羰基氧』指基團-OC(O)NR³⁹R³⁹，其中 R³⁹ 各獨立地為氫、烷基、芳基或環烷基，或兩個 R 基團係結合形成伸烷基基團。

『芳基烷氧基』指-O-芳基烷基根基，其芳基烷基係如本文所定義。

『芳基胺基』意指根基-NHR⁴⁰，其 R⁴⁰ 代表如本文所

定義之芳基基團。

『芳氧基羰基』指根基-C(O)-O-芳基，其芳基係如本文所定義。

『芳基磺醯基』指根基-S(O)₂R⁴¹，其中 R⁴¹ 為如本文中定義之芳基或雜芳基基團。

『疊氮基』指根基-N₃。

『雙環芳基』指自母雙環芳香環系統之單碳原子移除一氫原子衍生之單價芳香碳氫基團。典型之雙環芳基基團包括但不限於自茛烷、茛、萘、四氫萘以及類似者得到之基團。特別地芳基基團含有 8 至 11 個碳原子。

『雙環雜芳基』指自母雙環雜芳香環系統之單碳原子移除一氫原子衍生之單價雙環雜芳香基團。典型之雙環雜芳基基團包括但不限於自苯并呋喃、苯并咪唑、苯并吡唑、苯并二噁呋、吡啶烯 (chromene)、吡啶 (chrman)、吡啶、酞吡、吡啶、吡啶啉、吡井、異苯并呋喃、異吡啶烯、異吡啶、異吡啶啉、異喹啉、苯并噻唑、苯并噻唑、噻啶、苯并噻二唑、噻啶、噻啶、噻井 (quinolizine)、噻噻啉、苯并嗎啡烷 (benzomorphan)、四氫異喹啉、四氫喹啉以及類似者衍生之基團。較佳地，雙環芳基基團係介於 9 至 11 員之雙環芳基，以 5 至 11 員雜芳基為特佳。特別的雙環雜芳基基團為自苯并噻吩、苯并呋喃、苯并噻唑、吡啶、喹啉、異喹啉、苯并咪唑、苯并噻唑與苯并二噁呋衍生者。

『胺甲醯基』指根基-C(O)NH(R⁴²)，其中，R⁴² 基團各

獨立地為氫、烷基、環烷基或芳基，如本文所定義，其可選擇地如本文定義被經取代。

『羧基』指根基- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

『羧基胺基』指根基- $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

『環烷基』指具有 3 至約 10 個碳原子之環狀碳氫基基團，且具有單圓環或多聚環，包括稠環或橋聯環系統，其可選擇地以 1 至 3 個烷基基團取代。如此環烷基基團包括，舉例而言，單環結構，例如環丙基、環丁基、環戊基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基以及類似者，與多環結構，例如金剛烷基 (adamantanyl) 以及類似者。

『經取代環烷基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指具有以下者的環烷基基團：一或多個取代基，例如，1 至 5 個取代基，特別地指 1 至 3 個取代基，其係選自由鹼基、鹼基胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫醇基、烷基- $\text{S}(\text{O})$ -、芳基- $\text{S}(\text{O})$ -、烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -與芳基- $\text{S}(\text{O})_2$ -組成之群。

『環烷氧基』指基團- OR^{43} ，其中 R^{43} 為環烷基。如此環烷氧基基團包括，舉例而言，環戊氧基、環己氧基以及類似者。

『環烯基』指具有 3 至約 10 個碳原子之環狀碳氫基基團且具有單圓環或多聚環，包括稠環或橋聯環系統，且具有至少一個或特別地 1 至 2 個不飽和烯烴位置。如此環烯基基團包括，舉例而言，單環結構，例如環己烯基、環戊烯基、環丙烯基以及類似者。

『經取代環烯基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地具有以下者之環烯基基團：一或多個取代基，例如，1 至 5 個取代基，特別地 1 至 3 個取代基，其係選自由鹼基、鹼基胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

『經稠合的環烯基』指一環烷基，其兩個環碳原子與一第二脂肪環或芳香環共用，且其烯烴不飽和位置給予環烯基環芳香性。

『氰氧基』指根基-OCN。

『氰基』指根基-CN。

『二烷基胺基』意指根基-NR⁴⁴R⁴⁵，其中 R⁴⁴ 與 R⁴⁵ 獨立地代表如本文所定義之烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環雜烷基、經取代環雜烷基、雜芳基或經取代雜芳基基團。

『乙烯基』指經取代的或未經取代的 $-(C=C)-$ 。

『伸乙基』指經取代的或未經取代的 $-(C-C)-$ 。

『乙炔基』指 $-(C\equiv C)-$ 。

『鹵』或『鹵素』指氟、氯、溴與碘。較佳的鹵基團係氟或氯。

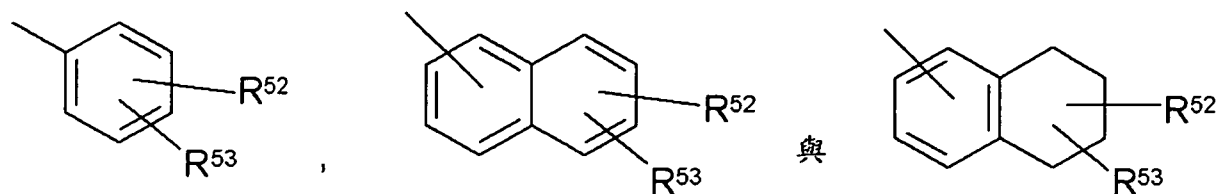
『羥基』指根基 $-OH$ 。

『硝基』指根基 $-NO_2$ 。

『經取代的』指其中一或多個氫原子各獨立地被相同或不同的取代基所替代之基團。典型的取代基包括但不限於 $-X$ 、 $-R^{46}$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^{46}$ 、 $-SR^{46}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{46}R^{47}$ 、 $=NR^{46}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R^{46}$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{46}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^{46})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{46})(OR^{47})$ 、 $-C(O)R^{46}$ 、 $-C(S)R^{46}$ 、 $-C(O)OR^{46}$ 、 $-C(O)NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^{46}$ 、 $-NR^{48}C(O)NR^{46}R^{47}$ 、 $-NR^{48}C(S)NR^{46}R^{47}$ 、 $-NR^{49}C(NR^{48})NR^{46}R^{47}$ 、與 $-C(NR^{48})NR^{46}R^{47}$ ，其中 X 獨立地為鹵素； R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 與 R^{49} 各獨立地為氫、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代烷基、環烷基、經取代烷基、環雜烷基、經取代環雜烷基、雜烷基、經取代雜烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基、經取代雜芳基烷基， $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C(O)R^{50}$ 或 $-S(O)_2R^{50}$ 或 R^{50} 與 R^{51} 選擇地與其共同連結之原子形成環雜烷基或經取代環雜烷基環；且 R^{50} 與 R^{51} 獨立地為氫、烷基、經取代烷基、芳基、經取代烷基、芳基烷基、經取代烷基、環烷基、

經取代烷基、環雜烷基、經取代環雜烷基、雜烷基、經取代雜烷基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳基烷基或經取代雜芳基烷基。

代表性經取代芳基之例子包括下列，



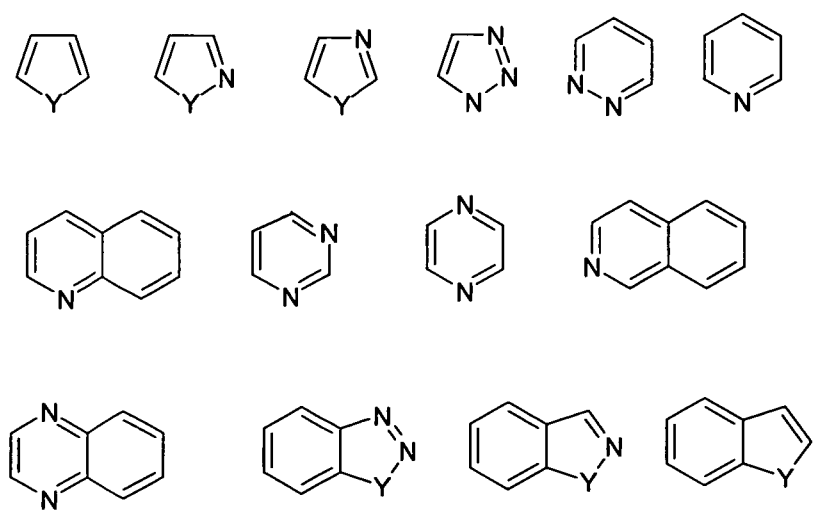
在該些化學式中， R^{52} 與 R^{53} 可為氫且 R^{52} 與 R^{53} 之中至少一為獨立選自烷基、烯基、炔基、環雜烷基、烷醯基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、 $NR^{54}COR^{55}$ 、 $NR^{54}SOR^{55}$ 、 $NR^{54}SO_2R^{57}$ 、COO 烷基、COO 芳基、 $CONR^{54}R^{55}$ 、 $CONR^{54}OR^{55}$ 、 $NR^{54}R^{55}$ 、 $SO_2NR^{54}R^{55}$ 、S-烷基、S-芳基、SO 烷基、 SO_2 烷基、S 芳基、SO 芳基、 SO_2 芳基；或 R^{52} 與 R^{53} 可結合形成 5 至 8 原子之（飽和或不飽和）圓環，選擇地含有一或多選自於 N、O 或 S 基團之雜原子。 R^{54} 、 R^{55} 與 R^{56} 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、全氟烷、環烷基、環雜烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代或雜烷基或以及類似者。

當『雜』用以敘述一化合物或出現在化合物上之基團時，意指化合物或基團中之一或多個碳原子被氮、氧或硫雜原子替換。雜可以應用於任一上述之烴基基團，譬如烷基，例雜烷基、環烷基，例環雜烷基、芳基，例雜芳基、環烯基、環雜烯基以及類似者，具有 1 至 5 及特別地 1 至

3 雜原子。

『雜芳基』指自母雜芳香環系統之單一原子移除一氫原子衍生之單價雜芳香基團。典型之雜芳基基團包括但不限於自吡啶、砷啉 (arsindole)、呋唑、 β -呋啉、吡啶、吡啶烯、呋啉、呋喃、咪唑、吡唑、吡啶、吡啶啉、吡啶、異苯并呋喃、異吡啶烯、異吡啶、異吡啶啉、異噻啉、異噻唑、異噻唑、噻啉、噻二唑、噻唑、噻吩、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、噻吡啶以及類似者衍生之基團。較佳地，雜芳基基團為介於 5 至 15 員之雜芳基，以 5 至 10 員之雜芳基為特佳。特別的雜芳基基團為自噻吩、吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃、吡啶、吡啶、噻啉、咪唑、噻唑與吡啶衍生者。

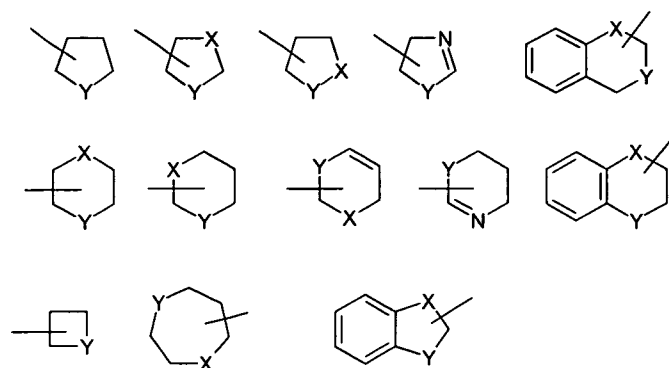
代表性雜芳基之例子包括下列，



其中，Y 係選自羰基、N、NR⁵⁸、O 與 S；且 R⁵⁸ 獨立地為氫、烷基、環烷基、環雜烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或

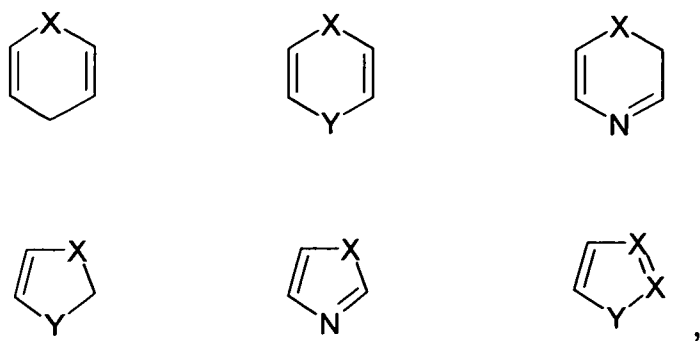
以及類似者。

如本文所使用，名詞『環雜烷基』指穩定的非芳香雜環與稠合環，含有一或多個獨立地選自 N、O 與 S 之雜原子。稠合雜環系統可包括碳環且只需包括一個雜環。雜環的例子包括但不限於六氫吡咩基、高六氫吡咩基、哌啶基與嗎福啉基，且於以下代表性例子顯示：



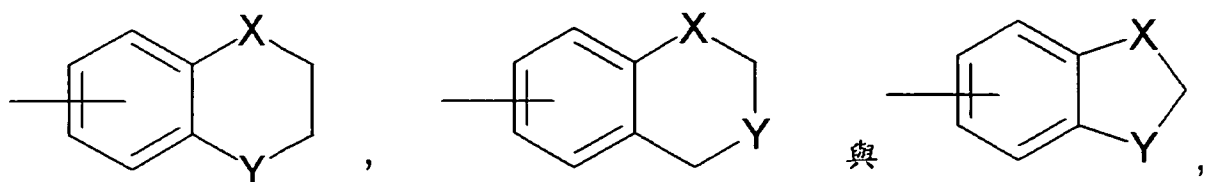
其中，X 係選自 CR^{58}_2 、 NR^{58} 、O 與 S；且 Y 係選自 NR^{58} 、O 與 S；且 R^{58} 獨立地為氫、烷基、環烷基、環雜烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或以及類似者。此等環雜烷基環可以選擇地以一或多個基團經取代，其係選自於鹼基、鹼基胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。取代基團包括羰基或硫羰基，其提供（例如）內鹼胺與尿素衍生物。

環雜烯基之代表性例子包括下列：



其中每個 X 係選自 CR^{58}_2 、 NR^{58} 、O 與 S；且每個 Y 係選自羰基、N、 NR^{58} 、O 與 S；且 R^{58} 獨立地為氫、烷基、環烷基、環雜烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或以及類似者。

具有含取代之雜原子的代表性芳基之例子包括下列：



其中每個 X 係選自 CR^{58}_2 、 NR^{58} 、O 與 S；且每個 Y 係選自羰基、 NR^{58} 、O 與 S；且 R^{58} 獨立地為氫、烷基、環烷基、環雜烷基、芳基、雜芳基、雜烷基或以及類似者。

『雜取代基』指含鹵素、O、S 或 N 原子官能基，其可以 R^4C 基團中之 R^4 呈現，或以直接在本發明化合物之 A、B、W、Y 或 Z 上之取代基呈現，或可以在出現於化合物中之『經取代』芳基與脂肪基團之取代基呈現。雜取代基之例子包括：

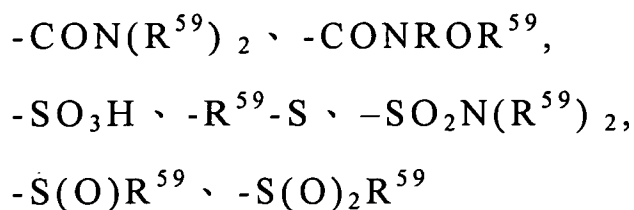
鹵、

$-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{59}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{59})_2$ ，

$-\text{NRCOR}$ 、 $-\text{NR}^{59}\text{SOR}^{59}$ 、 $-\text{NR}^{59}\text{SO}_2\text{R}^{59}$ 、OH、CN、

$-\text{CO}_2\text{H}$ ，

$-\text{R}^{59}-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{59}$ 、 $-\text{COOR}^{59}$ ，



，其中， R^{59} 獨立地為芳基或脂肪族，選擇地具經取代。在含 R^{59} 基團之取代基中，較佳者為該等具有如本文所定義之芳基與烷基 R^{59} 基團之物質。較佳的取代基為上所列者。

『氫鍵供體』基團指含 O-H 或 N-H 官能基之基團。『氫鍵供體』基團之例子包括 -OH 基、 $-\text{NH}_2$ 與 $-\text{NH}-\text{R}^{59a}$ ，且其中 R^{59a} 為烷基、鹼基、環烷基、芳基或雜芳基。

『二羥基磷醯基』指根基 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 。

『經取代二羥基磷醯基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指其一或二個羥基基團被取代之二羥基磷醯基根基。合適的取代基係詳述如下。

『胺基羥基磷醯基』指根基 $-\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$ 。

『經取代胺基羥基磷醯基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指胺基基團被一或二個取代基取代之胺基羥基磷醯基。合適的取代基係詳述如下。在特定具體態樣中，羥基基團亦可被取代。

『硫烷氧基』指基團 $-\text{SR}^{60}$ ，其 R^{60} 為烷基。

『經取代硫烷氧基』包括本文『經取代』之定義中所述之基團，且特別地指具有以下者之硫烷氧基基團：一或多個取代基，例如，1 至 5 個取代基，特別地 1 至 3 個取代基，其係選自由鹼基、鹼基胺基、鹼氧基、烷氧基、經

取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)₂-與芳基-S(O)₂-組成之群。

『硫烷基』指根基 HS-。『經取代硫烷基』指譬如 RS-之根基，其中 R 為本文所述之任一取代基。

『磺醯基』指二價根基-S(O)₂-。『經取代磺醯基』指譬如 R⁶¹-(O₂)S-之根基，其中 R⁶¹ 為本文所述之任一取代基。

『胺基磺醯基』或『磺醯胺基』指根基 H₂N(O₂)S-，且『經取代胺基磺醯基』或『經取代磺醯胺基』指譬如 R⁶²₂N(O₂)S-之根基，其中各 R⁶² 獨立地為本文所述之任一取代基。

『磺』指基團-SO₂R⁶³。在特別的具體態樣中 R⁶³ 係選自 H、低碳烷基、烷基、芳基與雜芳基。

『硫芳氧基』指基團-SR⁶⁴，其中 R⁶⁴ 為芳基。

『硫酮基』指基團=S。

『硫醇基』指基團-SH。

在有機合成之技藝中具有通常知識者將認可不管是芳香或非芳香性，在一穩定、化學可行的雜圓環之最大雜原子數量係由環之大小、不飽和程度與雜原子之價數決定。一般而言，只要雜芳香環為化學可行與穩定的，雜圓環可

具有一至四個雜原子。

『醫藥上可接受的』意指由聯邦或州政府管理機構核可或美國藥典或其他一般認可之藥典所列，動物用且更特別的為人類用者。

『醫藥上可接受的鹽』指其係醫藥上可接受的且擁有母化合物想要之藥理活性的本發明化合物之鹽。如此鹽包括：(1)酸加成鹽，使用如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、以及類似者之無機酸形成；或使用如醋酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基二環〔2.2.2〕-辛-2-炔-1-羧酸、葡萄糖庚酸、3-苯丙酸、三甲基乙酸、第三丁乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、己二烯二酸、以及類似者之有機酸形成；或(2)當呈現在母化合物中的酸性質子被金屬離子（例鹼金屬離子、鹼土金屬離子、或鋁離子）取代；或與有機鹼（譬如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺以及類似者）配位時所形成之鹽。鹽類更包括，僅舉例而言，鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷銨、以及類似者；以及當化合物含鹼性官能基時，非毒性有機或無機酸（譬如氫氯酸、氫溴酸、酒石酸、甲磺醯酸(mesylate)、醋酸、順丁烯二酸、草酸以及類似者）之鹽。名詞『醫藥上可接

受的陽離子』指酸性官能基團之非毒性、可接受之陽性離子反離子。如此陽離子例如為鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷銨陽離子、以及類似者。

『醫藥上可接受的載體』指稀釋劑、佐劑、賦形劑、或載劑，而投藥本發明化合物使用其投藥。

『防止』或『預防』指降低獲得疾病或異常之風險。(即，在可能已暴露至某疾病或易患有該疾病但尚未經歷或顯示該疾病的症候之受藥者中造成該疾病的至少一臨床徵候不發展)。

『前藥』指一些化合物(包括本發明化合物衍生物)，其具有可切割的基團且藉溶劑分解作用或在生理條件下成為活體中醫藥上活化之本發明化合物。如此例子包括，但不限於膽鹼酯衍生物以及類似者，N-烷基嗎福啉酯以及類似者。

『溶劑合物』指(通常以溶劑分解反應)與溶劑結合之化合物形式。常見的溶劑包括水、乙醇、醋酸以及類似者。本發明化合物可(例如)製備成結晶形式及可溶合或水合。合適的溶劑合物包括醫藥上可接受之溶劑合物，例如水合物，且更包括化學計量水合物與非化學計量水合物兩類。

『受藥者』包括人類。名詞『人類』、『病患』及『受藥者』於本文中係交互使用。

『治療有效量』意指化合物之量，其當投藥至受藥者以治療疾病時，足以造成對該疾病之治療。『治療有效量』

可依化合物、疾病與其嚴重性及欲治療的受藥者之年齡、體重等而異。

任一疾病或異常之『處理』或『治療』指（在一具體態樣中）改善疾病或異常（即，阻止或減輕疾病或其至少一臨床症候之發展）。在另一具體態樣中『處理』或『治療』指改善至少一可能不被受藥者察覺之身體特徵。在又另一具體態樣中，『處理』或『治療』指緩和疾病或異常，可以是身體上（例如，穩定可察覺之徵候）、生理上（例如，穩定身體特徵），或兩者的。在另一具體態樣中『處理』或『治療』指延遲疾病或異常之開始。

本發明化合物之其他衍生物在酸與酸衍生物形式中皆具活性，但在酸敏感性形式中通常提供之溶解性、組織相容性或在哺乳動物中延遲釋放之優勢（見 Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985）。前藥包括從事該項技藝者所熟知之酸衍生物，譬如，舉例而言，由母酸與合適之醇反應製備之酯，或由母酸化合物與經取代或未經取代胺所製備之醯胺、或酞、或混合酞。自本發明化合物伸出的酸性基團衍生之簡單脂肪或芳香酯、醯胺與酞為較佳之前藥。在某些案例中製備雙酯形式類型前藥（例如（醯氧基）烷基酯或（（烷氧基羰基）氧基）烷基酯）可能係所欲的。較佳為本發明化合物之 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、芳基、 C_7 - C_{12} 經取代芳基、與 C_7 - C_{12} 芳基烷基之酯。

如本文中所用，名詞『同位素變異體』指在構成該化

合物之一或多個原子上含有非自然比例之同位素的化合物。例如，化合物之『同位素變異體』可含有一或多個非放射性同位素，舉例而言，氘(^2H 或 D)，碳-13(^{13}C)，氮-15(^{15}N)，或類似者。應瞭解的是，在有如此同位素替代之化合物中，以下原子（當出現時）可不同，因此例如，任何氘可為 $^2\text{H}/\text{D}$ ，任何碳可為 ^{13}C ，或任何氮可為 ^{15}N 且該些原子之出現或位置可在技藝範圍內決定。同樣地，本發明可包含以放射同位素製備同位素變異體，舉實例而言，其中所得化合物可用於藥物與/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚，即 ^3H 與碳-14，即 ^{14}C ，有鑑於其併入之容易性及可探知之簡單方法，在此目的上特別有用。另外，可以製備以正子放射同位素取代（例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 與 ^{13}N ）之化合物，且其於用以檢驗受質受體佔有之正子斷層掃描（Positron Emission Topography, PET）研究會係有用的。

本文提供之所有本化合物之同位素變異體，無論具不具有放射性，將為本發明範圍含括之內。

應瞭解的是，具有相同分子式但在其等原子鍵結之本性或順序或其等原子空間排列不同之化合物係稱為『異構物』。原子在空間上排列不同之異構物稱為『立體異構物』。

彼此為非鏡像之立體異構物稱為『非鏡像異構物』，且彼此為不可重疊鏡像之立體異構物稱為『鏡像異構物』。當一化合物具有不對稱中心（例如，其與四個不同之基團連結）時，一對鏡像異構物為可能的。鏡像異構物之特徵為其不對稱中心之絕對結構，且以 Cahn 與 Prelog 之 R 與

S 定序規則描述，或以分子旋轉極化光平面之方式敘述並命名為右旋或左旋（即，分別為(+)或(-)-異構物）。對掌性化合物可以個別的鏡像異構物或混合物存在。含有相等比例鏡像異構物之混合物稱為消旋混合物。

『互變異構物』指為特殊化合物結構之可交互替換形式，且在氫原子與電子之取代不同的化合物。因此，兩結構可由 π 電子與原子（同常為 H）之移動而平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構物，因其藉由酸或鹼處理可快速交互轉化。另一互變異構之例為苯基硝基甲烷之酸-與硝基-形式，其同樣地藉由酸或鹼處理形成。

互變異構物形式可與本發明化合物之理想化學反應性及生物活性之達成有關。

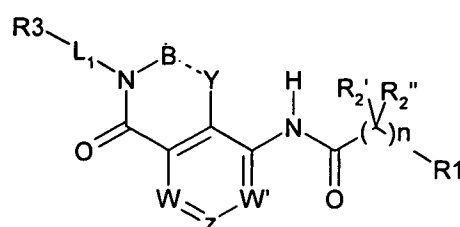
本發明化合物可擁有一或多個不對稱中心，如此化合物因此可以個別的(R)-或(S)-立體異構物或以其混合物之形式製造。除非另行指出，在本說明書以及申請專利範圍中特定化合物之敘述或名稱意指包括其個別鏡像異構物與混合體、消旋體或其他。判定立體化學與分離立體異構物之方法為該技藝所熟知。

化合物

本發明提供雙環雜芳基化合物，其可用於預防及/或治療哺乳動物中與 P2X₇ 受體活性異常相關之廣大範圍的症狀，包括風濕性關節炎、巴金森氏症、葡萄膜炎、氣喘、心血管症狀，包括心肌梗塞、疼痛症候群（急性與慢性或神經病性）之治療與預防、創傷性腦損傷；急性脊椎損傷；

神經退化性疾病；發炎性腸疾病以及免疫功能異常，例如自體免疫疾病或症狀。

本發明第一方面，揭露雙環雜芳基化合物，其可在活體內調節 $P2X_7$ 受體活性，具有化學式(I)：



I

其中，B 與 Y 係獨立選自 CR^{2a} 與 $CR^{2a}R^{2b}$ ；

W、W' 與 Z 係獨立選自 CR^4 與 N，其限制條件為 W、W' 與 Z 三者不同時為 N；

L^1 為經取代或未經取代 C_1 - C_5 伸烷基；

n 為 0，1，2，3 或 4；

R^1 係選自經取代或未經取代之 5-13 員芳基與雜芳基；

每一 R^{2a} ， R^{2b} ， $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 係獨立選自氫、鹵素、經取代或未經取代之 C_1 - C_6 烷基；或任一 $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 結合形成 3-7 原子之環烷基或環雜烷基環；

R^3 為氫鍵供體基團；

每一 R^4 係獨立選自 H、烷基、經取代烷基、鹼基、經取代鹼基、經取代或未經取代鹼基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷基硫基、經取代或未經取代烷氧基、烷氧基羰基、經取代烷氧基羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、

胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺醯基、經取代或未經取代芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷醯基、經取代或未經取代胺基二羥基磷醯基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基、與硫基；

並且該點鍵結為單鍵或雙鍵；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

以及其立體異構物、同位素變異體與互變異構物。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，n 為 0-4。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基基團，其被一或多個選自烷基、側氧基、芳基、羥基與羥烷基之取代基所經取代。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基基團，其以兩個烷基取代，且其中在同一碳原子上之任兩個烷基可以結合形成 3-7 原子之環烷基或環雜烷基環。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基基團，且 R^3 為氫鍵供體基團。在一具體態樣中， R^3 為 -OH。在另一具體態樣中， R^3 為 -NH₂。在再一

具體態樣中， R^3 為 $-NH-R^{3'}$ 且 $R^{3'}$ 為烷基、環烷基或芳基。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為以側氧基經取代之 C_1-C_5 伸烷基基團；且 R^3 為氫鍵供體基團。在一具體態樣中， R^3 為 $-OH$ 。在另一具體態樣中， R^3 為 NH_2 。在再一具體態樣中， R^3 為 $-NH-R^{3'}$ 且 $R^{3'}$ 為烷基、環烷基或芳基。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基；且 R^3 為含 $-NH-$ 之雜環烷基。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 係獨立選自 CR^{2a} 與 $CR^{2a}R^{2b}$ 。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 係獨立選自 $CR^{2a}R^{2b}$ ，且該點鍵結為單鍵。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 可均代表 CH_2 ，且該點鍵結為單鍵。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 係獨立選自 CR^{2a} ，且該點鍵結為雙鍵。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，B 與 Y 可均代表 CH ，且該點鍵結為雙鍵。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，n 為 0、1 或 2。在一特殊的具體態樣中，n 為 1。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， $\begin{matrix} R_2' & R_2'' \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & (V)_n \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & R_1 \end{matrix}$ 基團之 $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 各為 H 或 Me。在一特殊的具體態樣中，各 $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 為 H。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，

$\text{---}(\text{V})_n\text{---R}^1$ 基團之各 $\text{R}^{2'}$ 與 $\text{R}^{2''}$ 其一可為選自 Me、Et、鹵素與 Cl，且另一為氫。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， R^1 係選自 5-13 員芳基與雜芳基環系統，其係以一或多獨立選自於鹵素、羥基、胺基、氰基、磺酸基、硫烷基、亞磺醯基、醯胺基、羧基、烷氧羰基、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基與磺醯胺基之取代基取代或未經取代。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， R^1 為經取代或未經取代芳基。在一特殊的具體態樣中， R^1 為經取代苯基。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， R^1 為經取代或未經取代萘基。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， R^1 為經取代或未經取代雜芳基。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物， R^1 為經取代或未經取代吡啶基、經取代或未經取代喹啉、經取代或未經取代苯并二𩇓呢、經取代或未經取代苯并二𩇓吡、經取代或未經取代苯并呋喃、經取代或未經取代苯并噻吩、與經取代或未經取代苯并二𩇓呼 (benzodioxepine)。

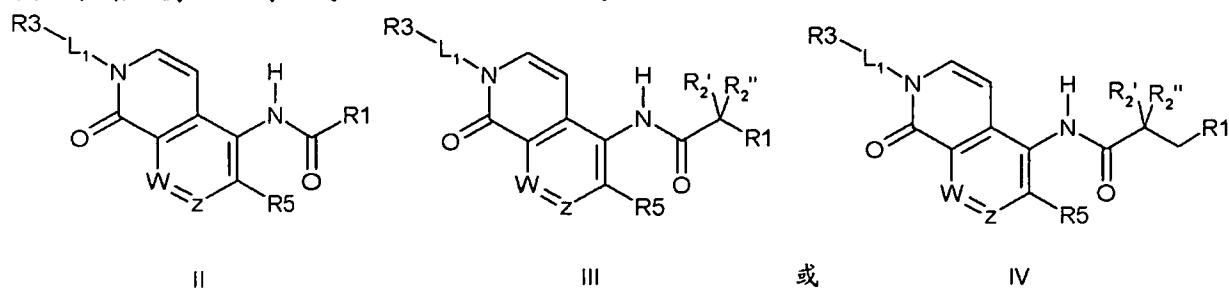
在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，W 與 W' 各為 N。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，W、Z 與 W' 各為 CR^4 。在一特殊的具體態樣中，W、Z 與 W' 各

為 CH。

在進一步的具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，W 與 Z 各為 CR^4 ，W' 為 CR^5 ，且 R^5 係選自 H、環烷基或鹵素。在一具體態樣中， R^5 為鹵素、環烷基或烷基。在一特殊的具體態樣中， R^5 為 H 或鹵素。在再進一步的特殊具體態樣中， R^5 為 H、Cl、F、環基烷或 Me。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，該化合物係根據化學式 I、II、III 或 IV：



其中，W 為 CR^4 ；Z 為 CR^4 ；

L^1 、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 與 R^4 係如對化學式 I 所述；

R^5 係選自 H、烷基、經取代烷基、鹼基、經取代鹼基、經取代或未經取代鹼基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷基硫基、經取代或未經取代烷氧基、烷氧基羰基、經取代烷氧基羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞砜、經取代或未經取代砜、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺鹼基、經取代或未經取代芳基磺鹼基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷鹼基、經取代或未經取代胺基二羥基磷鹼基、疊氮基、羧基、經取代或

未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；
以及其立體異構物、同位素變異體與互變異構物。

在另一具體態樣中，關於化學式 III - IV 之化合物， $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 各為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 III - IV 之化合物， $R^{2'}$ 為鹵素； $R^{2''}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 III - IV 之化合物， $R^{2'}$ 為 Cl 或 F； $R^{2''}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 III - IV 之化合物， $R^{2'}$ 為 Me 或 Et； $R^{2''}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 III - IV 之化合物， $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 各為 Me。

在又一具體態樣中，關於化學式 III - IV 之化合物， $R^{2'}$ 為 Me； $R^{2''}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 II - IV 之化合物， R^1 為經取代或未經取代芳基。

在另一具體態樣中，關於化學式 II - IV 之化合物， R^1 為經取代或未經取代苯基或萘。

在另一具體態樣中，關於化學式 II - IV 之化合物， R^1 為經取代或未經取代萘。

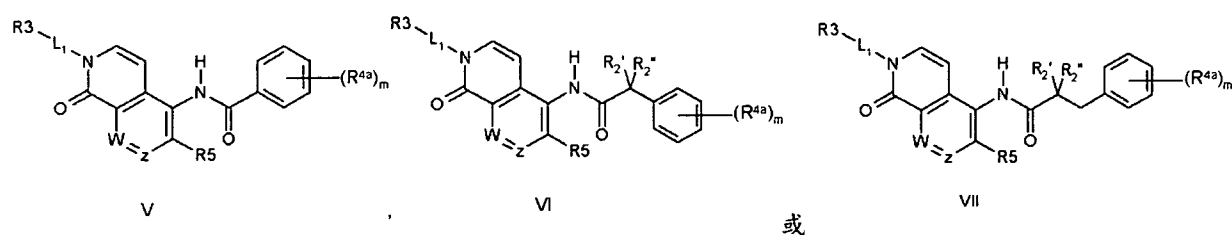
在另一具體態樣中，關於化學式 II - IV 之化合物， R^1 為未經取代苯。

在另一具體態樣中，關於化學式 II - IV 之化合物， R^1 為經取代或未經取代苯基。

在另一具體態樣中，關於化學式 II - IV 之化合物， R^1 為經取代或未經取代雜芳基。

在另一具體態樣中，關於化學式 II - IV 之化合物， R^1 為經取代或未經取代吡啶基、經取代或未經取代喹啉、經取代或未經取代苯并二𩇓𩇓、經取代或未經取代苯并二𩇓𩇓、經取代或未經取代苯并呋喃、經取代或未經取代苯并噻吩與經取代或未經取代苯并二𩇓𩇓。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，該化合物係根據化學式 V、VI 或 VII：



其中， W 為 CR^4 ； Z 為 CR^4 ；

L^1 、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 與 R^4 係如化學式 I 所述； R^5 係如化學式 II - IV 所述；

R^{4a} 係選自 H、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、經取代或未經取代醯基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷基硫基、經取代或未經取代烷氧基、芳氧基、烷氧基羰基、經取代烷氧基羰基、經取代或未經

取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺醯基、經取代或未經取代芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷醯基、經取代或未經取代胺基二羥基磷醯基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；且 m 係選自 0-5；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥；

以及其立體異構物、同位素變異體與互變異構物。

關於本發明化合物，其中如上指出 m 為 0-5，且在本文任一或全部位置，應瞭解當 m 等於 0 時，該環為未經取代。

在一具體態樣中，關於化學式 VI-VII 之化合物， $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 各為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 VI-VII 之化合物， $R^{2'}$ 為鹵素； $R^{2''}$ 為 H。

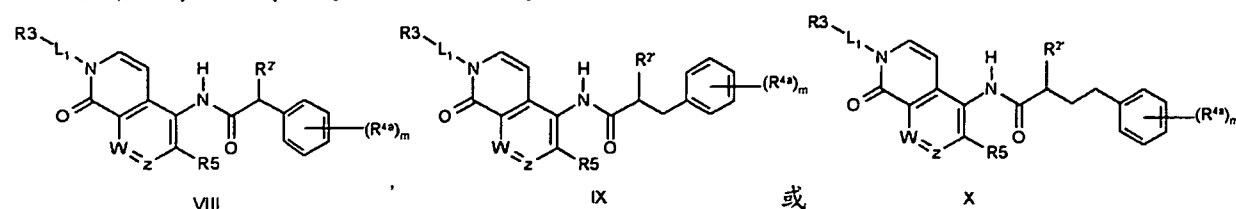
在另一具體態樣中，關於化學式 VI-VII 之化合物， $R^{2'}$ 為 Cl 或 F； $R^{2''}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 VI-VII 之化合物， $R^{2'}$ 為 Me 或 Et； $R^{2''}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 VI-VII 之化合物， $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 各為 Me。

在另一具體態樣中，關於化學式 VI-VII 之化合物， $R^{2'}$ 為 Me； $R^{2''}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，該化合物係根據化學式 VIII、IX 或 X：



且其中 L^1 、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 R^3 與 R^4 係如對化學式 I 所述； R^5 係如對化學式 II-IV 所述；且 R^{4a} 與 m 係如對學式 V-VII 所述。代或未經取代芳基。

在一具體態樣中，關於化學式 V-X 之化合物， $R^{2'}$ 為 H 或 Me；在另一具體態樣中， $R^{2'}$ 為 Me。在一特殊具體態樣中， $R^{2'}$ 為 H。

在另一具體態樣中，關於化學式 V-X 之化合物， m 為 1、2 或 3。

在另一具體態樣中，關於化學式 V-X 之化合物， m 為 1 或 2。在一特殊具體態樣中 m 為 2。

在另一具體態樣中，關於化學式 V-X 之化合物， R^{4a} 各係獨立選自 Me、Et、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、i-Pr、i-Bu、t-Bu、SMe、 $CH=CH-CO_2H$ 、SOMe、 SO_2Me 、 SO_3H 、 SO_3Me 與吡啶基。

在另一具體態樣中，關於化學式 I-X 之化合物， L^1 為

C_1-C_5 伸烷基基團。

在另一具體態樣中，關於化學式 I - X 之化合物， L^1 為 C_1-C_5 伸烷基基團，其以一或多個選自於烷基、羥基、側氧基或羥烷基之取代基取代或未經取代。

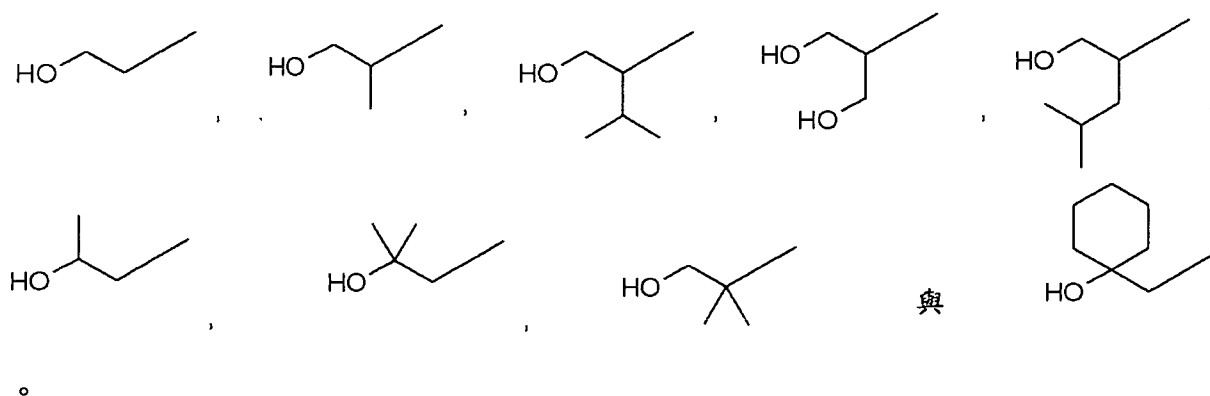
在另一具體態樣中，關於化學式 I - X 之化合物， L^1 為伸乙基，其以一或多個選自於 Me、Et、i-Pr、羥基與羥甲基之取代基取代或未經取代。

在另一具體態樣中，關於化學式 I - X 之化合物， L^1 為伸甲基，其以一或多個選自於 Me、Et、i-Pr 與羥甲基之取代基取代或未經取代。

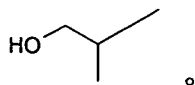
在另一具體態樣中，關於化學式 I - X 之化合物， R^3 為氫鍵供體基團。

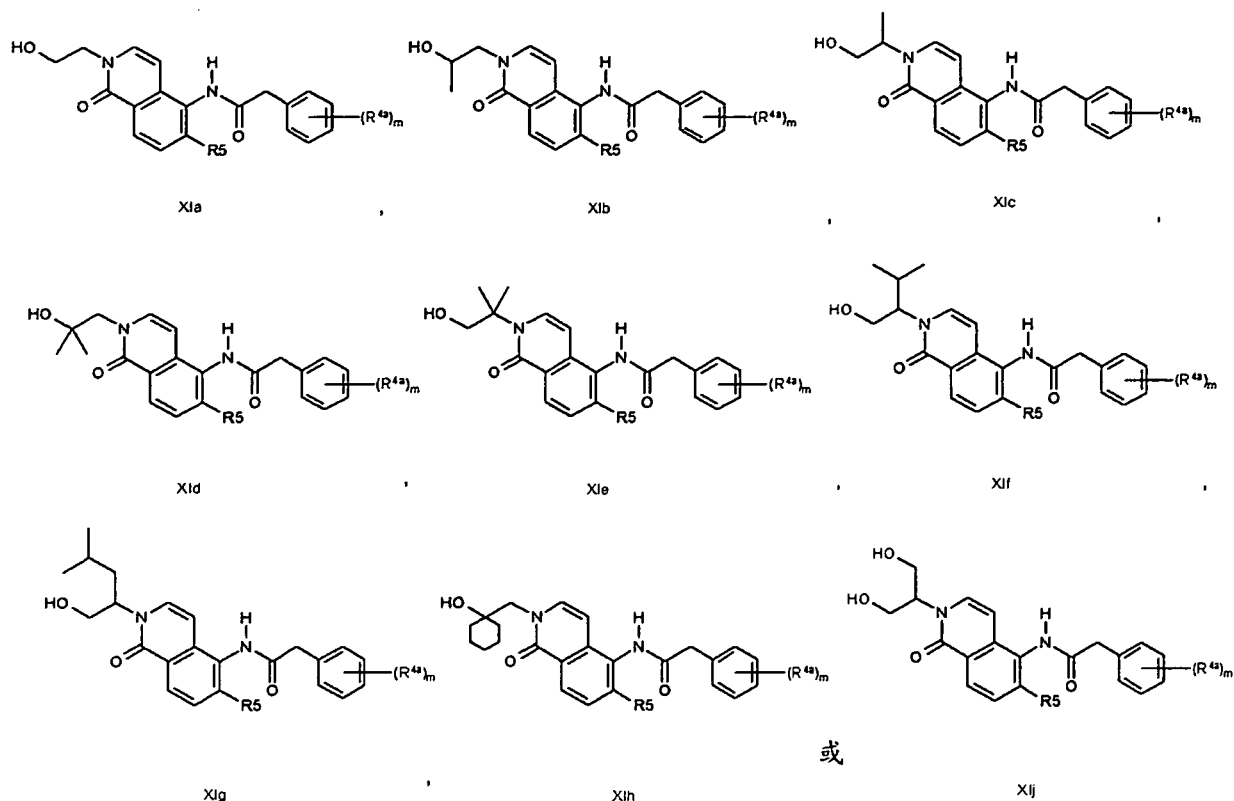
在另一具體態樣中，關於化學式 I - X 之化合物， R^3 係選自羥基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基或胺甲鹽基。

在另一具體態樣中，關於化學式 I - X 之化合物，該 - L_1-R^3 基團係選自



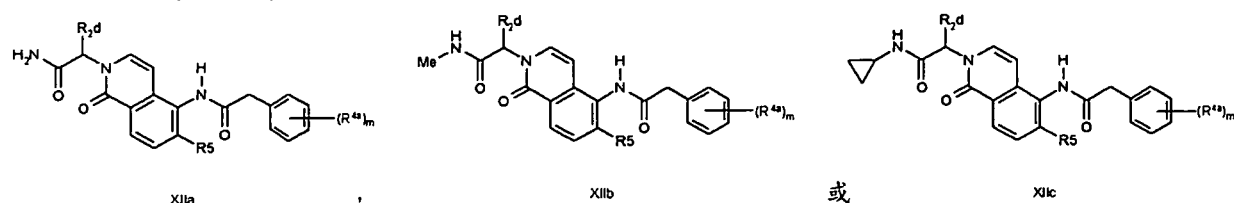
在一特殊具體態樣中，關於化學式 I - X 之化合物，該 - L_1-R^3 基團為





且其中 R⁵ 係如對化學式 II - IV 所述；且 R^{4a} 與 m 係如對化學式 V - VII 所述。

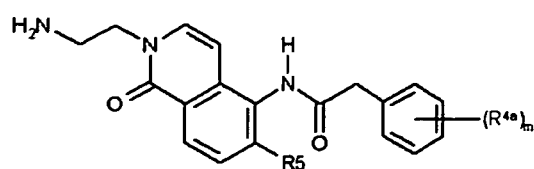
在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，該化合物係根據化學式 XIIa、XIIb 或 XIIc：



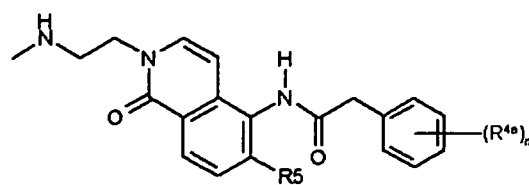
且其中 R⁵ 係如對化學式 II - IV 所述；且 R^{4a} 與 m 係如對化學式 V - VII 所述；且 R^{2d} 係選自氫、烷基、羥烷基、及經取代或未經取代苯基。在一特殊具體態樣中，R^{2d} 為氫、甲基、i-Pr 與羥甲基。在另一特殊具體態樣中，R^{2d} 為苯基。在另一特殊具體態樣中，R^{2d} 為氫。在再另一特殊具體態樣中，R^{2d} 為甲基。

在另一具體態樣中，關於化學式 I 之化合物，該化合物

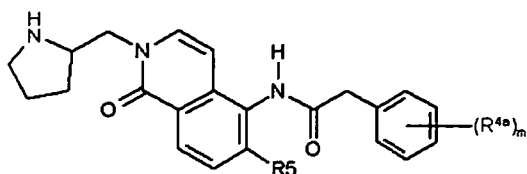
物係根據化學式 XIIIa、XIIIb、XIIIc 或 XIId：



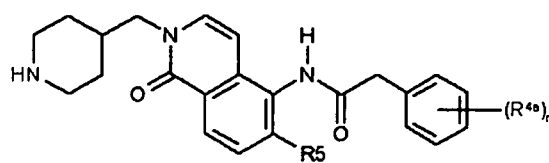
XIIIa



XIIIb



XIIIc



XIId

或

且其中 R^5 係如對化學式 II - IV 所述；且 R^{4a} 與 m 係如對化學式 V - VII 所述。

在一具體態樣中，關於化學式 XIa-XIIId 之化合物， m 為 1、2 或 3。

在另一具體態樣中，關於化學式 XIa-XIIId 之化合物， m 為 1 或 2。在一特殊具體態樣中， m 為 2。

在另一具體態樣中，關於化學式 XIa-XIIId 之化合物， R^{4a} 各係獨立選自 Me、Et、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、i-Pr、i-Bu、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₃H、SO₃Me 與吡啶基。

在另一具體態樣中，關於化學式 V - XIIId 之化合物， m 為 1 且 R^{4a} 為 CF₃。

在另一具體態樣中，關於化學式 V - XIIId 之化合物，

m 為 2 且 R^{4a} 為 氟與 CF_3 。

在另一具體態樣中，關於化學式 V-XIIIId 之化合物， m 為 2 且 R^{4a} 為 F 與 Cl。

在一具體態樣中，關於化學式 I-X 之化合物，W 與 Z 各係獨立為 CR^4 。

在一具體態樣中，關於化學式 I-X 之化合物，W 與 Z 各係獨立為 CH。

在一具體態樣中，關於化學式 I-X 之化合物，W 為 N。

在一具體態樣中，關於化學式 I-X 之化合物，W 為 N 且 Z 為 H。

在一具體態樣中，關於化學式 II-XIIIId 之化合物， R^5 為 H。

在一具體態樣中，關於化學式 II-XIIIId 之化合物， R^5 係選自烷基、經取代烷基、環烷基、經取代環烷基、與鹵素。在一特殊具體態樣中， R^5 係選自 Me、環丙烷、Cl、F 與 CF_3 。

在一具體態樣中，關於化學式 II-XIIIId 之化合物， R^5 為 Me。

在一具體態樣中，關於化學式 II-XIIIId 之化合物， R^5 為 CF_3 。

在一具體態樣中，關於化學式 II-XIIIId 之化合物， R^5 為 F。

在進一步關於化學式 II-XIIIId 之化合物的具體態樣中， R^5 為 Cl。

在一具體態樣中，關於化學式 II-XIIIId 之化合物， R^5 為環丙烷。

在某些方面，本發明提供根據以上化學式化合物之前藥與衍生物。前藥係本發明化合物之衍生物，其具有代謝上可切割的基團且藉溶劑分解作用或在生理條件下成為活體中醫藥上活化之本發明化合物。如此例子包括，但不限於膽鹼酯衍生物以及類似者，N-烷基嗎福啉酯以及類似者。

本發明化合物之其他衍生物在其等酸與酸衍生物形式中皆具活性，但酸敏感形式通常提供溶解性、組織相容性或哺乳動物中延遲釋放之優勢(見 Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前藥包括從事該項技藝人事所熟知之酸衍生物，譬如，舉例而言，由母酸與合適之醇反應以製備之酯，或由母酸化合物與經取代或未經取代胺反應而製備之醯胺、或酞或混合酞。自本發明化合物伸出的酸性基團衍生之簡單脂肪或芳香酯、醯胺與酞為較佳之前藥。在某些案例中製備雙酯類型前藥(例如(醯氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯)係所欲的。較佳為本發明化合物之 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、芳基、 C_7 - C_{12} 經取代芳基，與 C_7 - C_{12} 芳基烷基酯。

醫藥組合物

當作為醫藥品使用時，本發明化合物係典型地以醫藥組合物之形式投藥。如此組合物可以醫藥技藝所習知之方式製備且含有至少一活性化合物。

通常地，本發明化合物係以投藥醫藥上有效量投藥。化合物實際上投藥藥的量將典型地由醫師，鑑於相關情況（包括欲治療之病症、所選之投藥路徑、投藥藥的實際化合物、個別病患的年紀、體重、以及反應、病患症狀之嚴重性、以及類似者之情況）決定。

本發明之醫藥組合物可以多種途徑投藥藥，包括口服、直腸、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內以及鼻內。依希望的輸送途徑而定，本發明化合物較佳地調配成可注射或口服組合物或呈皆用於經皮投藥之軟膏或以洗劑或以貼片。

用以口服投藥藥之組合物可為散裝液狀溶液或懸浮液或散裝粉末形式。更通常地，然而，該組合物以單位劑量形式呈現以促進精確給藥。名詞『單位劑量形式』指物理上不連續之單位，其適合作為用於人類受藥者與其他哺乳動物之單一劑量，每一單位含有經計算可產生所欲療效之預先決定量的活性物質，結合合適的醫藥賦形劑。典型單位劑量形式包括液狀組合物之預充式、預量式安瓿或注射器，或固態組合物之藥丸、錠劑、膠囊或類似者。在如此組合物中，呋喃磺酸化合物通常為次要組分（重量百分比自約 0.1 至約 50 或較佳地重量百分比自約 1 至約 40），而剩下者為各種載體或載劑以及有助於形成所欲劑量之加工輔劑。

合適用於口服投藥之液態形式可包括具緩衝液、懸浮劑與分散劑、著色劑、調味劑與以及類似者之水或非水載

體。固態形式包括，舉例而言，下列任一成份或本質相似之化合物：黏合劑，例如微晶纖維素、特拉卡甘膠或明膠；賦形劑，例如澱粉或乳糖；崩解劑，例如海藻酸、派磨膠(primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；滑動劑，例如膠態二氧化矽；甜味劑，例如蔗糖或糖精；或調味劑，例如薄荷、柳酸甲酯或甜橙調味劑。

可注射劑組合物典型地為基於可注射之無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或其他技藝習知之可注射載劑。如前，在組合物中之活性化合物典型地為較小的組份，通常重量百分比為自約 0.05 至 10，其餘為可注射載劑以及類似者。

經皮組合物典型地為調配成含活性成份之局部軟膏或乳霜，而活性成份通常量自約 0.01 至約 20 重量%，較佳地自約 0.1 至約 20 重量%，較佳地自約 0.1 至約 10 重量%，且更佳地自約 0.5 至約 15 重量%。當調配為軟膏時，活性成份典型地會與石蠟或水混可溶性軟膏基底混合。或者，該活性成份可以，舉例而言水包油乳霜基底調配於乳霜中。如此經皮調配物為該技藝所熟知且通常地包括添加成份以增加活性成份或調配物之皮膚穿透穩定性。所有此等已知之經皮調配物與成份係於本發明範圍含括之內。

本發明之化合物亦可以經皮裝置投藥。因此，經皮投藥可利用儲存或多孔膜類型或固體基質種類之貼片完成。

上述用於口服投藥、可注射或可局部投藥藥組合物之組份僅為代表性。其他材料以及方法技術以及類似者在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985,

Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 之 Part 8 提出，其係以引用方式納入本文中。

本發明之化合物亦可以持續釋放形式或持續釋放藥物傳輸系統投藥藥。代表性之持續釋放材料之敘述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 找到。

下列調配物例子說明本發明之代表性醫藥組合物。本發明然而並不限於下列醫藥組合物。

調配物 1 - 錠劑

本發明化合物係呈乾粉與乾明膠黏合劑以接近 1:2 之重量比例摻合。添加少量硬脂酸鎂當潤滑劑。在錠劑擠壓後該混合物形成 240-270 毫克之錠劑(每一顆錠劑含 80-90 毫克之活性醯胺化合物)。

調配物 2 - 膠囊

本發明化合物係呈乾粉與澱粉稀釋劑以接近 1:1 之重量比例摻合。混合物被裝填成 250 毫克之膠囊中(每一顆膠囊含 125 毫克之活性醯胺化合物)。

調配物 3 - 液體

將本發明化合物(125 毫克)，蔗糖(1.75 克)與三仙膠(4 毫克)混合，通過 10 號篩孔 U.S 過濾器，而後與前製之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉溶液(11:89,50 毫克)於水中混合。苯甲酸钠(10 毫克)、調味劑與著色劑以水稀釋而後攪拌加入。而後加入足夠的水以產生總體積 5 毫升。

調配物 4 - 錠劑

本發明化合物係呈乾粉與乾明膠黏合劑以接近 1:2 之

重量比例摻合。添加少量硬脂酸鎂當潤滑劑。在錠劑擠壓後該混合物形成 450-900 毫克之錠劑(含 150-300 毫克之活性醯胺化合物)。

調配物 5 - 注射劑

本發明化合物係溶於或懸浮於緩衝無菌鹽水可注射水介質中至濃度接近 5 毫克/毫升。

調配物 6 - 局部

在約 75°C 下熔化硬脂醇(250 克)與白凡士林(250 克)而後加入溶於水中(約 370 克)之本發明化合物(50 克)、對羥苯甲酸甲酯(0.25 克)、對羥苯甲酸丙酯(0.15 克)、十二烷基硫酸鈉(10 克)、丙二醇(120 克)混合物，接著攪拌產生的混合物直至凝結。

治療方法

本發明化合物係用以作為治療藥劑，以用於治療哺乳動物中由異常 $P2X_7$ 受體活性所引起或歸因於其之症狀。於是，本發明之化合物與醫藥組合物於預防及/或治療哺乳動物中（包括人類）之自體免疫、發炎與心血管症狀之治療法有用。

治療方法方面，本發明提供一治療易患或受與關節炎、葡萄膜炎、氣喘、心肌梗塞、創傷性腦損傷、急性脊椎損傷、發炎性腸疾病與自體免疫疾病相關症狀折磨的哺乳動物之方法，該方法包含投藥有效量之一或多個剛提及之醫藥組合物。

在另一治療方法方面，本發明提供一治療易患或受引

起疼痛反應或與在感覺神經基礎活性之維持的不平衡相關之症狀折磨的哺乳動物之方法。本發明胺類具有作為用於治療各種起源或病源之疼痛之鎮痛劑之用途，舉例而言，急性、發炎性疼痛（例如與骨關節炎與風濕性關節炎相關之疼痛）；各種神經病性疼痛症候群（例如皰疹後神經痛、三叉神經性神經痛、反射性交感神經失養症、糖尿病神經病變、吉-巴氏綜合症、纖維肌痛症、幻肢疼痛、乳房切除後疼痛、周圍神經系病、HIV 神經病變與化療所致及其他醫源性神經病變）；內臟疼痛（例如與胃食道逆流疾病、腸躁症、發炎性腸疾病、胰臟炎與各種婦科及泌尿科疾病相關之疼痛）；牙痛與頭痛（例如偏頭痛、叢集性頭痛與緊張性頭痛）。

在額外的治療方法方面，本發明提供一治療易患或受以下神經退化疾病與異常折磨的哺乳動物之方法，譬如，舉例而言，巴金森氏症、多發性硬化症；由神經發炎介導或導致其之疾病或異常，例如，舉例而言，創傷性腦損傷與腦炎；中樞介導性神經精神病學疾病與異常，例如，舉例而言，躁鬱、雙極性疾病、焦慮、精神分裂症、進食異常、睡眠異常及認知異常；癲癇及發作異常；前列腺、膀胱及腸功能異常，例如，舉例而言，小便失禁、小便遲滯、直腸過敏、大便失禁、良性前列腺肥大及發炎性腸疾病；呼吸及氣道疾病與異常，例如，舉例而言，過敏性鼻炎、氣喘、反應性氣道疾病及慢性阻塞性肺病；由發炎介導性或導致其之疾病與異常，例如，舉例而言，風濕性關節炎

及骨關節炎、心肌梗塞、各種自體免疫疾病與異常、葡萄膜炎、及動脈粥狀硬化；癬/搔癢病，例如，舉例而言，牛皮癬；肥胖症；脂質異常；癌症；血壓；脊椎損傷；及腎臟異常，該方法包含投藥症狀治療或症狀預防有效量之一或多個剛提及之醫藥組合物。

本發明之進一方面，提供本發明的化合物以用於醫藥，特別地在治療或預防前述之症狀與疾病。本文亦提供本化合物用於製造用於治療或預防前述之一症狀與疾病之醫藥品的用途。

注射劑量水平範圍自約 0.1 毫克/公斤/小時至至少 10 毫克/公斤/小時，均自約 1 至約 120 小時且特別地 24 至 96 小時。自約 0.1 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤或更多之預裝載球劑 (bolus) 亦可投藥以達到適當穩定狀態水平。40 至 80 公斤之人類病患，最大總劑量不期待超過約 2 毫克/天。

針對治療與/或預防長期症狀，例如神經退化與自體免疫症狀，治療之攝生法通常延續許多月或年，因此口服給藥於病患之便利與耐受性方面較佳。對於口服給藥，代表性攝生法為每天一至五且特別地為二至四且典型地為三次口服劑。使用該些給藥模式，每劑提供自約 0.01 至約 20 毫克/公斤之本發明化合物，較佳劑量每一次提供自約 0.1 至約 10 毫克/公斤，且特別地約 1 至約 5 毫克/公斤。

經皮劑通常為經挑選以提供與使用注射劑所達到之相似或較低血液水平。

當用以預防神經退化、自體免疫或發炎症狀之發生時，將投藥具發展症狀風險之病患本發明之化合物，典型地在醫師之指導與監督下，使用上述劑量水平。具發展特定症狀風險之病患通常包括該些具有該症狀家族史、或該些已經基因檢測或掃描確認為特別地可能會發展症狀之病患。

本發明之化合物可以唯一的活性藥劑投藥或可與其他藥劑，包括其他顯示相同或相似治療活性以及被判定對如此混合投藥為安全、有效之化合物組合投藥。

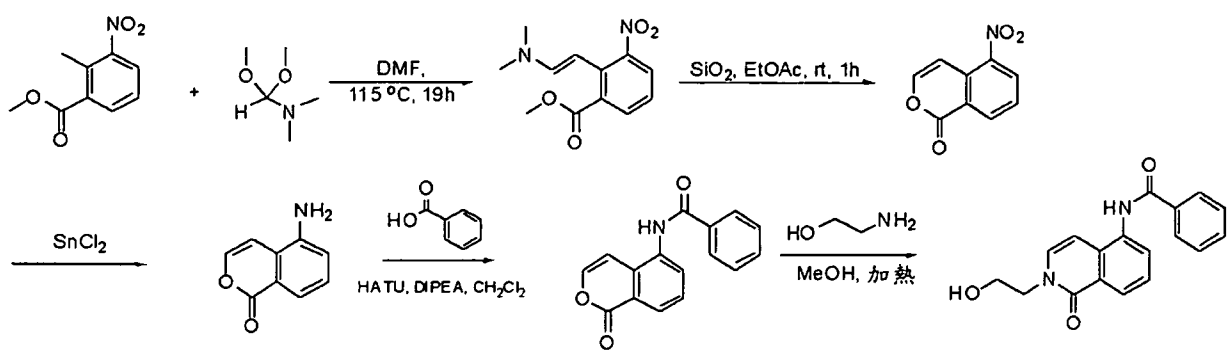
一般合成步驟

本發明之雙環雜芳基化合物可自可輕易或得之起始原料，以下列通常方法與步驟製備。應瞭解的是雖然本文提供典型的或較佳的方法條件(即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比率、溶劑、壓力等)，其他方法情況除非另行指出以亦可使用。最理想的反應條件可依所使用之特定反應物或溶劑而不同，但如此條件可由熟習技藝人士依例行最佳化步驟判定。

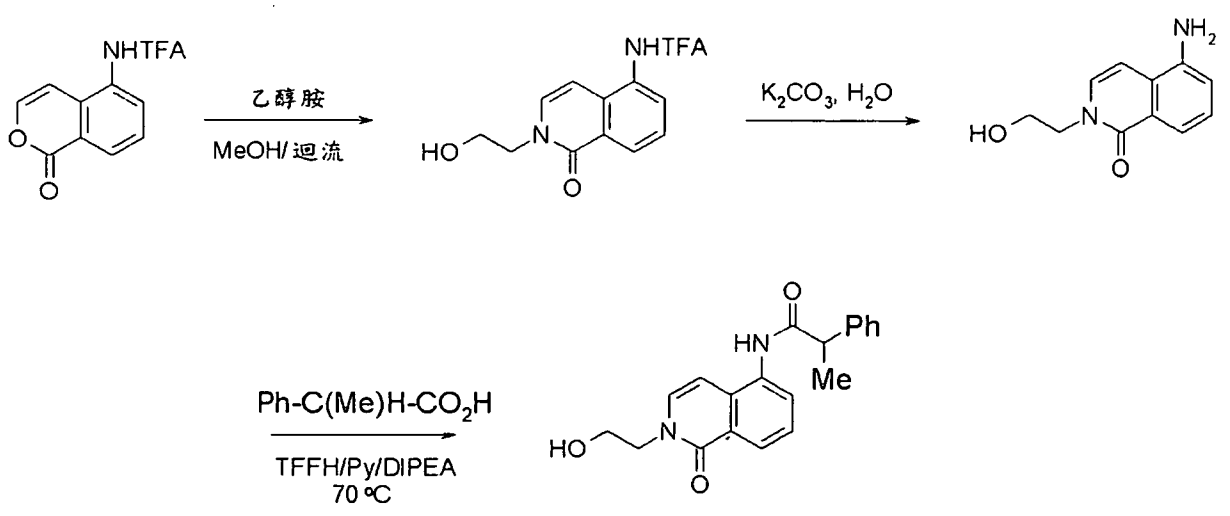
此外，如熟習技藝人士會明瞭的，常見的保護基團可為防止特定功能基團經歷不想要之反應所必須。用於特定功能基團之合適保護基團的選擇以及用於保護、去保護之合適條件為該技藝所熟知。舉例而言，許多保護基團與其等之導入及移除，敘述於 T. W. Greene 與 P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991，且以及其中之引用文獻中。

下列流程圖係呈現已於前文列舉之代表性雙環雜芳基之製備細節，本發明之化合物可自己知或商業上可得之起始原料與試劑由習知有機合成技藝人士製備。

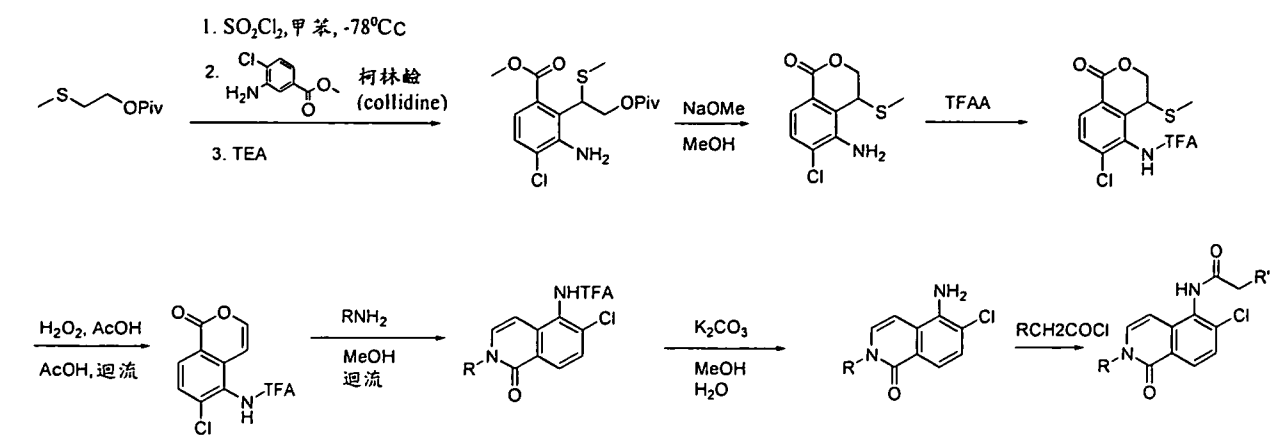
代表性流程圖 1



代表性流程圖 2

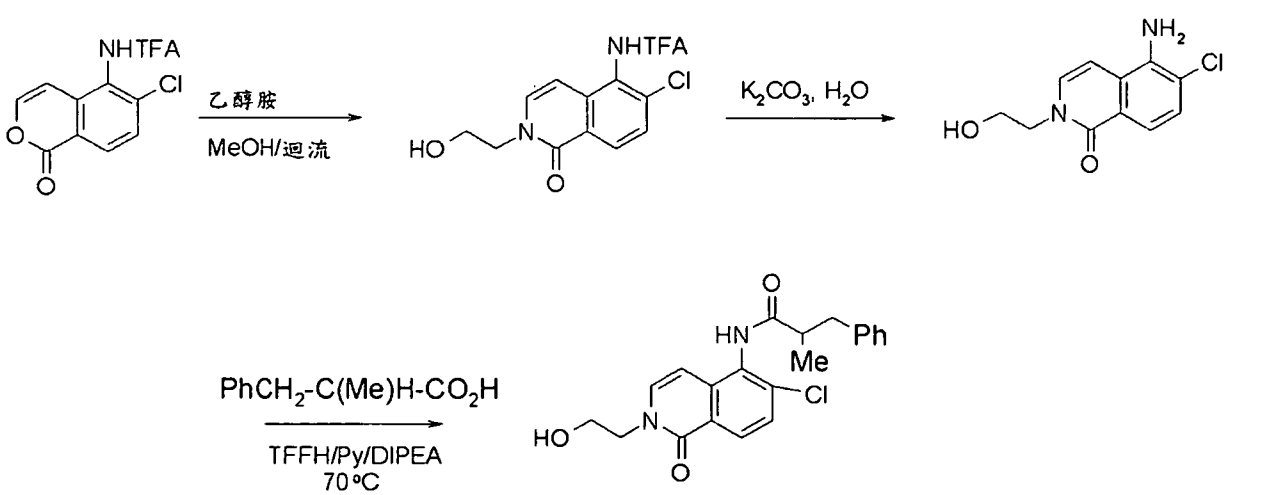


代表性流程圖 3

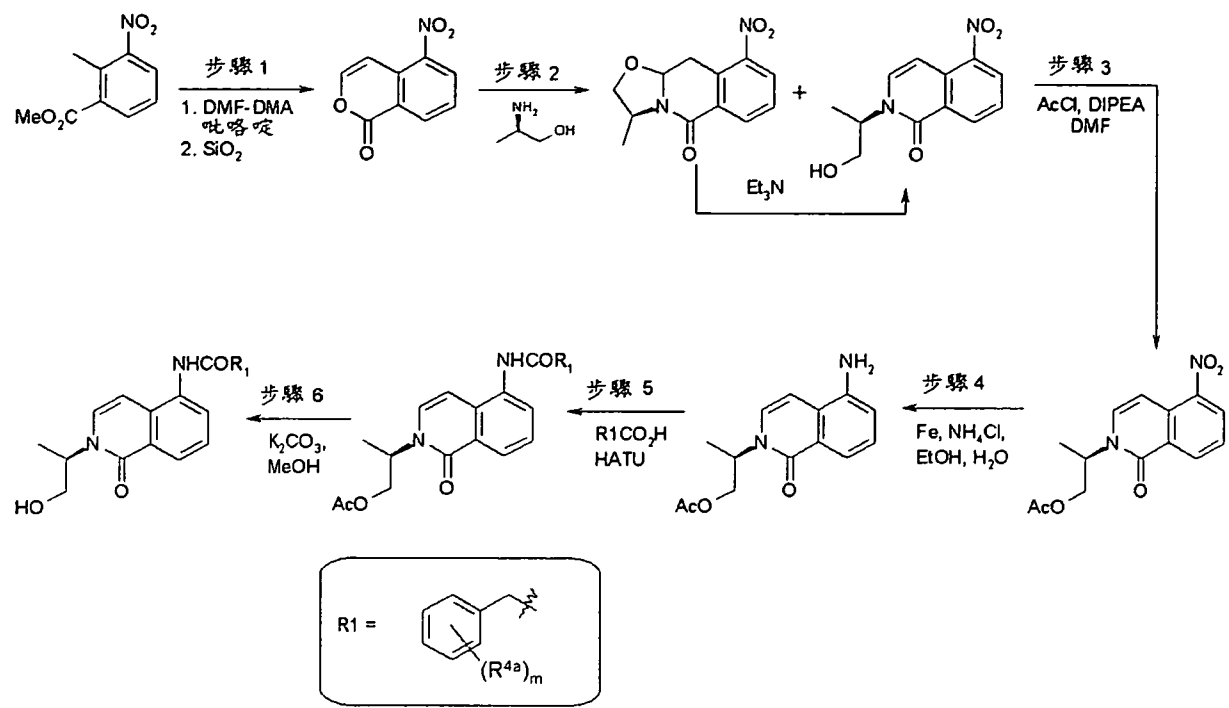


其中， R' 等於 R 且 R 等於 $-\text{L}-\text{R}^3$ 。

代表性流程圖 4



代表性流程圖 5

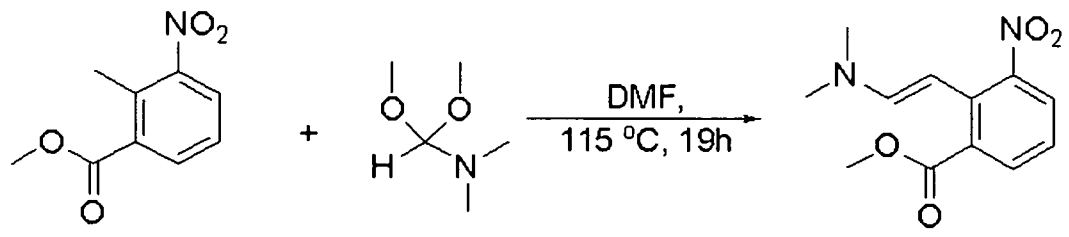


中間產物之合成

中間產物 1

(E)-甲基 2-(2-(二甲基胺基)-乙烯基)-3-硝基苯甲酸酯之製

備



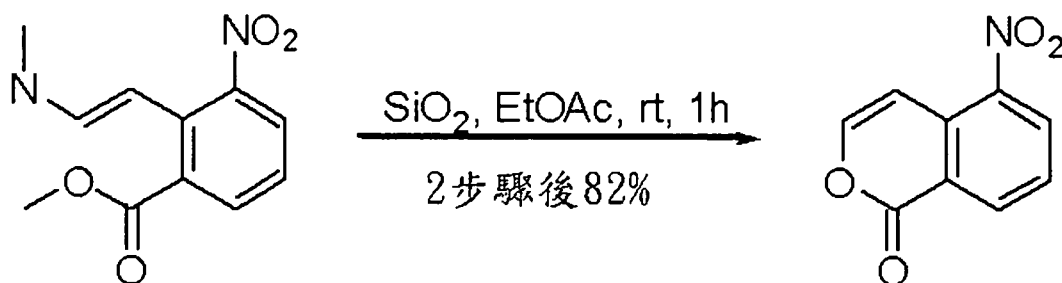
甲基 2-甲基-3-硝基苯甲酸酯(5.0 克，25.6 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛(9.18 克，77 毫莫耳)於 DMF(30 毫升)之混合物，在 115°C 攪拌 17 小時，減壓移除揮發物質以產生棕色油狀(E)-甲基 2-(2-(二甲基胺基)-乙烯

基)-3-硝基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.82 (s, 6H)。

中間產物 2

5-硝基-1 H-異吡啶烯-1-酮之製備



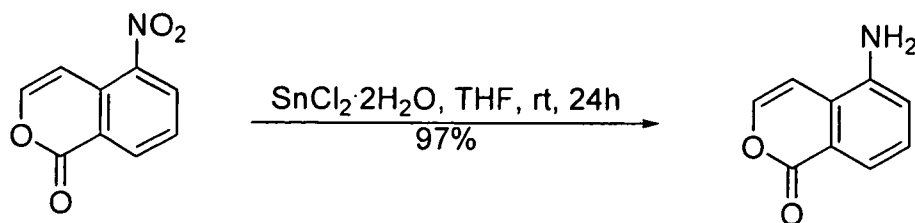
將 (E)-甲基 2-(2-(二甲基氨基)-乙烯基)-3-硝基苯甲酸酯溶於 EtOAc (200 毫升)，而後加入矽膠 (200 克)。產生之懸浮液在常溫下攪拌 1 小時。濾除 EtOAc 溶液，以 EtOAc (2X150 毫升) 清洗矽膠，並且將混合的有機物質在減壓下揮發與乾燥以產生棕色油狀 5-硝基-1 H-異吡啶烯-1-酮 (4.0 克，21 毫莫耳，在兩步驟後為 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H). HPLC 滯留時間 1.72 分, 10-100% CH_3CN , 3.5 分梯度; ESI-MS m/z 192.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

額外的資訊可於 McDonald, M. C. 等人. British J. Pharmacol. 2000, 130, 843 找到，其以參照方式併入本文中。

中間產物 3

5-胺基-1H-異吡啶烯-1-酮之製備



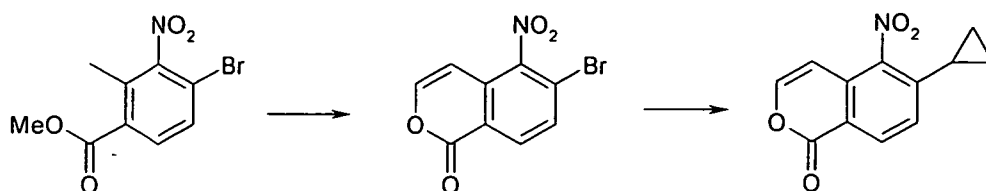
將二水合氯化錫(II)(41.9 克, 185.7 毫莫耳)加入於無水 THF(120 毫升)中攪拌之 5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮(7.1 克, 37.1 毫莫耳)溶液。該反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。產生之混合物以 EtOAc (400 毫升)稀釋且以飽和碳酸氫鈉水溶液處理至 pH 為 10。加水(100 毫升)後分層。以乙酸乙酯(2X150 毫升)萃取水層, 且將結合的有機部分以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並揮發以產生黃色固態之 5-胺基-1H-異吡啶烯-1-酮(5.8 克, 36.0 毫莫耳, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H). HPLC 滯留時間 1.16 分, 10-100% CH_3CN , 3.5 分梯度; ESI-MS m/z 162.3

($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。額外的資訊可於 Lee, B. S.; 等人. J. Org. Chem. 2004, 69, 3319555 找到, 其以參照方式併入本文中。

中間產物 4

6-甲基-5硝基-1H-異吡啶烯-1-酮之製備



a. (E)-第三-丁基 2-(5-硝基-1-側氧基-1H-異吡啶烯-6-基)乙酸

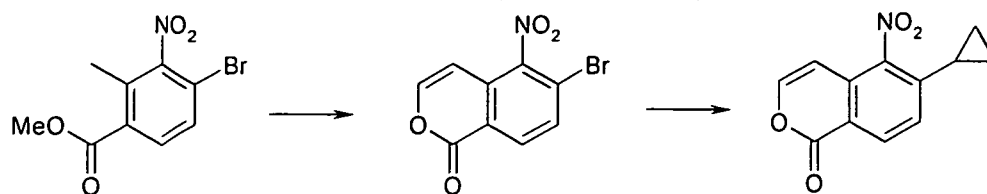
圓底燒瓶以第三丁氧基鉀(4.4 克, 0.039 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(30 毫升, 0.4 莫耳)(5 毫升, 0.06 莫耳)填充並在 -20°C 下於 40 分鐘內緩緩加入於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升, 0.06 莫耳)醋酸、氯-1,1-二甲基乙基乙酯溶液(2.5 毫升, 0.017 莫耳)與 5-硝基-異吡啶烯-酮(3.00 克, 0.0157 莫耳)且反應在相同溫度下另攪拌 45 分鐘。將反應混和物倒入 4 毫升鹽酸與 80 毫升水中, 而後以 DCM 萃取, 且以鹽水清洗並以 Na₂SO₄ 乾燥之。在減壓下移除溶劑且以快速層析法 (flash chromatography) 純化殘留物以得到明亮濃油產物。MS m/z=306.4(M+H)。

b. 6-甲基-5 硝基-1H-異吡啶烯-1-酮

微波玻璃瓶以第三丁基 2-(5-硝基-1-側氧基-1H-異吡啶烯-6-基)乙酸(800.0 毫克, 0.002620 莫耳)、三氟乙酸(2 毫升, 0.02 莫耳)填充, 而後在 100°C 微波 20 分鐘。起始材料開始轉化為對應酸。TFA 在減壓下移除且將殘留物再次至入微波管中, 加入喹啉後(2 毫升, 0.02 莫耳)在 120°C 下加熱 20 分鐘。該反應跑完後加入乙酸乙酯(50 毫升)並且以 6 當量之 HCl 10 毫升清洗。HCl 層以乙酸乙酯(50 毫升)萃取, 而後結合的有機層以水、鹽水清洗並乾燥。溶劑移除後以快速層析法純化棕色固體殘留物以得到白色固體純產物。MS m/z= 206.4 (M+H) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.29 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 6.57 (d, J=6.02 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

中間產物 5

6-環丙基-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮之製備



a. 6-溴-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮

壓力試管(150 毫升)以甲基 4-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸酯(2.1 克, 0.0077 莫耳)、1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(3.6 毫升, 0.027 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升, 0.06 莫耳)填充並且在 120°C 下加熱 20 小時。該反應得到多種產物。溶劑移除後將殘留物溶解在乙酸乙酯(100 毫升, 1 莫耳)中。接著加入矽膠(20 克, 0.3 莫耳)並且在室溫下攪拌該反應物 12 小時。過濾該反應物並移除溶劑, 而後以快速層析法純化殘留物。MS $m/z = 271.2 (M + H)$ 。

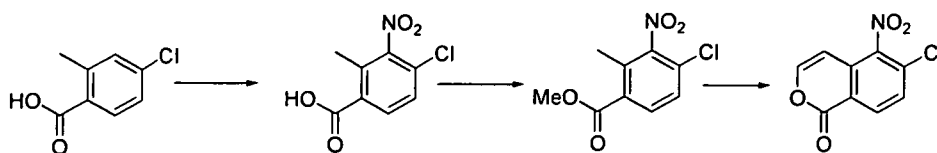
b. 6-環丙基-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮

微波玻璃瓶以 6-溴-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮(500.000 毫克, 0.0018516 莫耳)、環丙硼酸(206.8 毫克, 0.002407 莫耳)、乙酸鈹(12 毫克, 0.000092 莫耳)、三環己基膦(52 毫克, 0.00018 莫耳)、磷酸鉀(1376 毫克, 0.006481 莫耳)、甲苯(10 毫升, 0.09 莫耳)與水填充, 並且以微波在 100°C 加熱 30 分鐘。反應混合物接著以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。混合之有機層以鹽水清洗, 並且揮發乾燥。結果殘留物以快速層析法純化以獲得產物。該產物純度僅為 65%, 並且無進一步純化用以合成本發明 6-環丙基化合物。MS $m/z = 232.3 (M + H)$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (d,

$J=8.63$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=5.85$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.47$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=6.05$ Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 2H, 0.97-0.93 (m, 2H)。

中間產物 6

6-氯-5硝基-1H-異吡啶烯-1-酮之製備



a. 4-氯-2-甲基-3-硝基-苯甲酸

圓底燒瓶以 4-氯-2-甲基苯甲酸酯(200 毫克, 0.001 莫耳)、硫酸(1 毫升, 0.02 莫耳)填充。於 -20°C 加入發煙硝酸(0.05 毫升, 0.001 莫耳), 該反應在 70°C 攪拌 1 小時後倒入冰冷水, 其中 2-與 4-硝基化合物之混合沈澱出來。過濾沈澱物並將其溶解在乙酸乙酯(30 毫升)中並以飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗, 而後以硫酸鈉乾燥。減少 1/4 溶劑體積, 藉此將不想要的異構物沈澱出來。過濾該沈澱物, 乾燥濾液以得到白色固體之 1:1 異構物混合物。MS $m/z = 214.5$ (M - H)。

b. 甲基 4-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸酯

圓底燒瓶以 4-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸酯(11.00 毫克, 0.05102 莫耳)、甲醇(110 毫升, 2.7 莫耳)填充, 在 0°C 時加入亞硫醯氯(4.5 毫升, 0.061 莫耳), 而後將反應以 75°C 加熱 3 小時。減壓移除溶劑並且將殘留物溶於乙酸乙酯(300 毫升)中, 而後以碳酸氫鈉水溶液、水與鹽水清洗。有機萃取物以硫酸鈉乾燥並且移除溶劑以回收酯類。MS $m/z =$

230.3 (M + H)。

c. 6-氯-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮

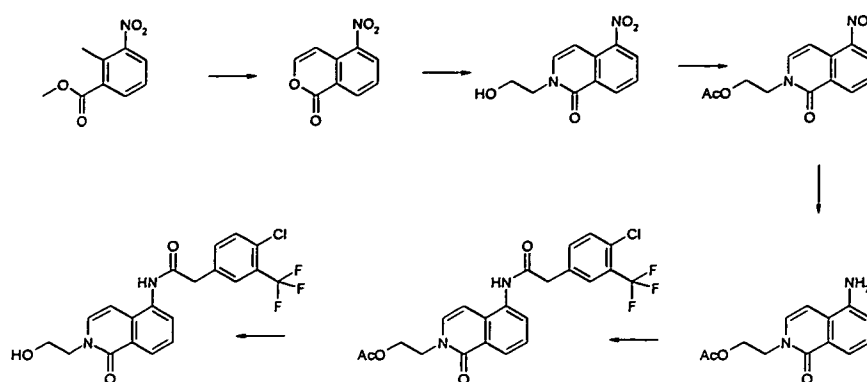
壓力試管以甲基 4-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸酯(13 克, 57 毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升, 200 毫莫耳)與 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(26.5 毫升, 200 毫莫耳)填充, 且將反應加熱至 120°C, 20 小時。將溶劑移除並且將棕色殘留產物溶於乙酸乙酯(600 毫升, 6000 毫莫耳)中, 接著加入 130-270 mesh 60A 矽膠(500 克, 6000 毫莫耳)並以機械攪拌器攪拌該反應物 8 小時。濾除矽膠, 以乙酸乙酯(400 毫升)清洗, 並且在真空下移出有機物質, 而後以快速層析法(330 克, 2-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘留物以得到產率為 14%, 純度各將近 98%之二異構物。MS m/z = 226.2 (M + H)。 ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8.35 (d, $J=8.63$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.63$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=5.91$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=6.04$ Hz, 1H)。

代表性合成方法

方法 A

(化合物 65)

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基]-乙醯胺



a. 5-硝基-異吡啶烯-1-酮

將甲基-2-甲基-3-硝基苯甲酸酯(5 克, 0.02 莫耳)與 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(10 毫升, 0.07 莫耳)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(30 毫升, 0.4 莫耳)中。該混合物在 115°C 下攪拌 17 小時。揮發物質在離心蒸餾機(rotovapor)中移除。殘留物溶於乙酸乙酯(400 毫升)並且加入矽膠(400 克)。該混合物在室溫下攪拌 3 小時。過濾後以乙酸乙酯(400 毫升 X3)潤洗。混合濾液濃縮至乾燥以得到棕色固體(3.6g)。MS $m/z=192.0(M+1)$ 。

b. 2-(2-羥基乙基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮

5-硝基-異吡啶烯-1-酮(3.6 克, 0.0170 莫耳)懸浮在甲醇(40 毫升)中, 加入乙醇胺(3.11 克, 0.0508 莫耳)而後反應混合物在一大氣壓氮氣、70°C 下攪拌 2 小時。混合物冷卻至室溫並且加入三乙胺(5 毫升), 而後將反應混合物在室溫下攪拌 2 天。濾出產生之固體(所得之黃色固體為想要的產物, 0.9 克)。濃縮濾液且將殘留物溶於乙酸乙酯中, 以水與鹽水清洗, 以硫酸鈉乾燥。溶劑移除後得到黃色固體產物(1.3 克)。MS $m/z=235.1(M+1)$ 。

c. 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯

將 2-(2-羥基乙基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮 (2.2 克, 0.0089 莫耳) 溶於二氯甲烷 (20 毫升) 與 N, N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 混合液中, 加入 N, N-二異丙基乙胺 (2.33 毫升, 0.0134 莫耳) 與乙醯氯 (1.06 克, 0.0134 莫耳), 並且將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將揮發物質移除, 並且將殘留物以水後以二乙醚清洗得到淺黃色固體產物 (2.45 克)。
MS m/z = 277.0 ($M + 1$)。

d. 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯

將 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯 (2.45 克, 0.00842 莫耳) 溶於甲醇 (100 毫升) 中, 加入於 10% 炭之鈰, 並且將反應混合物在一大氣壓氫氣攪拌 1 小時。該混合物以矽藻土過濾並將溶劑移除。得到淺橘色固體產物 (1.98 克)。MS m/z = 246.5 ($M + 1$)。

e. 乙酸 2-5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基-乙酯

在 60°C 下攪拌於亞硫醯氯 (5 毫升) 之 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸 (131 毫克, 0.000548 莫耳) 溶液 1 小時。移除亞硫醯氯, 且將殘留物溶於四氫呋喃 (5 毫升) 中。加入 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯 (100.0 毫克, 0.0003655 莫耳) 與 N, N-二異丙基乙胺 (95.5 微升, 0.000548 莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將揮發物質移除, 殘留物溶於乙酸乙酯中, 以水、稀 HCl 與鹽水清洗, 並以管柱純化。得到米黃色固體產物 (65 毫克)。MS m/z = 467.4 ($M + 1$)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 10.11(s, 1 H), 8.08(d,

$J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.90(s, 1 H), 7.84(d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.75-7.65 (m, 2 H), 7.55-7.42(m, 2 H), 6.69(d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.33(t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2 H), 4.20(t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2 H), 3.92(s, 2 H), 1.96(s, 3 H)。

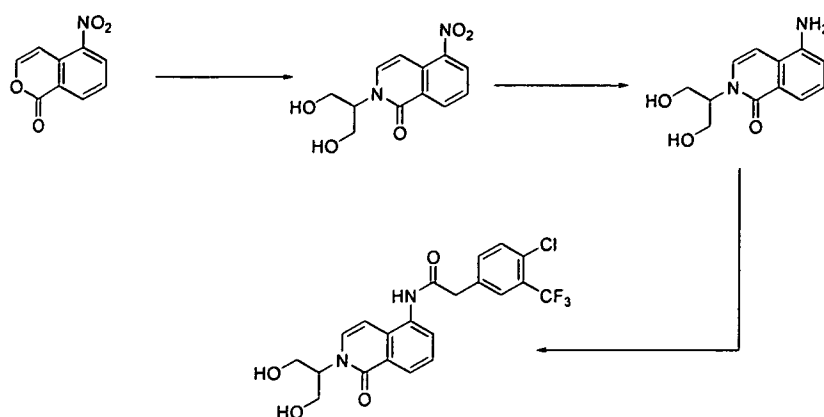
f.2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N-(1,2-二氫-2-(2-羥基乙基)-1-側氧基異喹啉-5-基)-乙醯胺

將乙酸 2-5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基-乙酯(55.0 毫克, 0.000111 莫耳)溶於甲醇(5 毫升)中, 並且加入 2 當量氫氧化鈉溶液(5 毫升), 並且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。移除甲醇, 而將因此形成之固體濾出, 以水清洗並在真空箱中乾燥。得到米黃色固體產物(45 毫克)。MS $m/z = 425.2 (M + 1)$ 。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 10.10(s, 1 H), 8.08(d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.89(s, 1 H), 7.82(d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.78-7.62 (m, 2 H), 7.55-7.40(m, 2 H), 6.65(d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.89(s, 1 H), 4.02(t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2 H), 3.92(s, 2 H), 3.67(t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2 H)。

方法 B

(化合物 81)

2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺



a. 2-(1,3-二羥基丙-2-基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮

將 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(4.2 克，0.022 莫耳)與絲胺醇(Serinol，2.0 克，0.022 莫耳)於甲醇(40 毫升，1 莫耳)中回流 1 小時。TLC 顯示所有起始材料耗盡。加入三乙胺(5 毫升，0.04 莫耳)至混合物中並且將反應混合物整夜回流。以離心蒸餾機移除揮發物質並且以快速層析法(矽膠 40 克，0-50% EtOAc/己烷)純化殘留物，而後產生黃綠色固體。MS $m/z = 264.7$ ($M + 1$)。

b. 5-胺基-2-(1,3-二羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮

在氫(氣球)中，室溫下，將 2-(1,3-二羥基丙-2-基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮(1.2 克，0.0045 莫耳)與占重量百分比 10 在碳酸鈣(0.1 克，0.0005 莫耳)上之鈀於甲醇(100 毫升，2 莫耳)中攪拌超過 1 小時。將催化劑過濾，濃縮濾液至乾燥以得到淺綠色油。MS $m/z = 235.0$ ($M + 1$)。

c. 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N-(2-(1,3-二羥基丙-2-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙醯胺

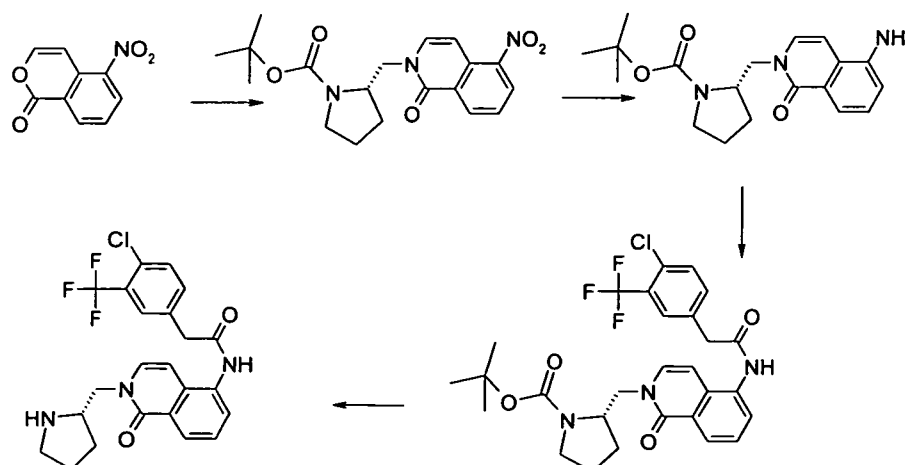
將 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(378.0 毫克，0.001584 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(448.0 毫克，0.001178 莫耳)與 N,N-二異

丙基乙胺(600.0 微升, 0.003445 莫耳)加入於 N,N-二甲基甲醯胺(8 毫升, 0.1 莫耳)之 5-胺基-2-(1,3-二羥基丙-2-基)異喹啉-1(2H)-酮(100.0 毫克, 0.0004055 莫耳)溶液中。反應混合物在 50℃下攪拌 16 小時。在大部分之 DMF 離心蒸餾 (rotovap)後, 將 MeOH(20 毫升)與 2 當量之 NaOH(5 毫升)加入殘留物中。將溶液在室溫下攪拌 1 小時。離心蒸餾 MeOH 後加入 EtOAc(100 毫升), 並且將產生之溶液接著以水(2X100 毫升)、飽和 NaHCO₃、水與鹽水清洗。EtOAc 層以 MgSO₄ 乾燥並且離心蒸餾。產生之溶液以 DCM 清洗然後以矽膠純化。得到固體最終產物。MS m/z = 455.1 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) 10.09(s, 1 H), 8.09(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.89(s, 1 H), 7.80(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.75 – 7.65(m, 2 H), 7.55-7.40(m, 2 H), 6.63(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.98-4.85(m, 3 H), 3.92(s, 2 H), 3.85 – 3.65 (m, 4 H)。

方法 C

(化合物 232)

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-(1-側氧基-2-(S)-1 吡咯啉-2-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺



a. (S)-第三丁基-2-((5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸酯

將 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(3.50 克, 0.0165 莫耳)、(S)-第三丁基-2-(胺基甲基)吡咯啉-1-羧酸酯(4.12 克, 0.0206 莫耳)與甲醇(100.0 毫升, 2.469 莫耳)混合裝入圓底燒瓶中。混合物加熱回流 2 小時。使混合物冷卻並在減壓下將揮發物質移除。粗油以二氯甲烷: 甲醇(0-10%)梯度層析。結合之純餾份在真空中還原產生黃色固體之標題化合物。

b. (S)-第三丁基-2-((5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸酯

將(S)-第三丁基-2-((5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸酯(1.54 克, 0.00412 莫耳)、於 C 上之鈹(0.04 克, 0.0004 莫耳)與甲醇(60 毫升, 1 莫耳)混合裝入圓底燒瓶中。燒瓶以氫清洗並抽空三次。使混合物在室溫, 1 大氣壓下攪動 3 小時。將混合物通過矽藻土床過濾並且濾液在真空中還原以產生淺棕色油, 其係利用二氯甲烷: 甲醇(0-10%)梯度以矽膠管柱層析純化。結合之純餾份在真空中還原產生棕褐色固體。

c. (S)-第三丁基-2-((5-(2-(4-氯-3(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸酯

將 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)乙酸(350.0 毫克, 0.001467 莫耳)、N,N,N'.N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(530.0 毫克, 0.001394 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(488.0 微升, 0.002802 莫耳)加入於 N,N-二甲基甲

醯胺(10 毫升, 0.1 莫耳)之(S)-第三丁基-2-((5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸酯(248.0 毫克, 0.0006860 莫耳)溶液中。反應混合物在 50°C 下攪拌 16 小時。檢查 LC/MS 並且顯示反應完成。加入 EtOAc(100 毫升)並且將產生之溶液以水(2X100 毫升)、飽和 NaHCO₃, H₂O 與鹽水清洗。EtOAc 層以 MgSO₄ 乾燥並且離心蒸餾。以矽膠管柱純化黃色殘留物。

d. 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N-(1,2-二氫-1-側氧基-2-(((S)-吡咯啉-2-基)甲基)異喹啉-5-基)乙醯胺

將(S)-第三丁基-2-((5-(2-(4-氯-3(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)吡咯啉-1-羧酸酯(20 毫克, 0.0000355 莫耳)與 1,4-二噁啉(5 毫升, 0.06 莫耳)混合在 20 毫升之反應容器中。滴加入 2.0M 之於醚氯化氫(0.016 克, 0.00044 莫耳)溶液。使反應攪動過夜。將形成之白色沈澱過濾, 以醚清洗並乾燥。將產物溶於二乙胺與 DMSO(1 毫升), 並在 pH=10 使用 Phenomenex AXIA 裝填之 C18 管柱(100X21.2 10 微米)以 HPLC 純化。結合之純餾份在真空中還原產生白色固體之標題化合物。LC/MS M+H= 464.2。

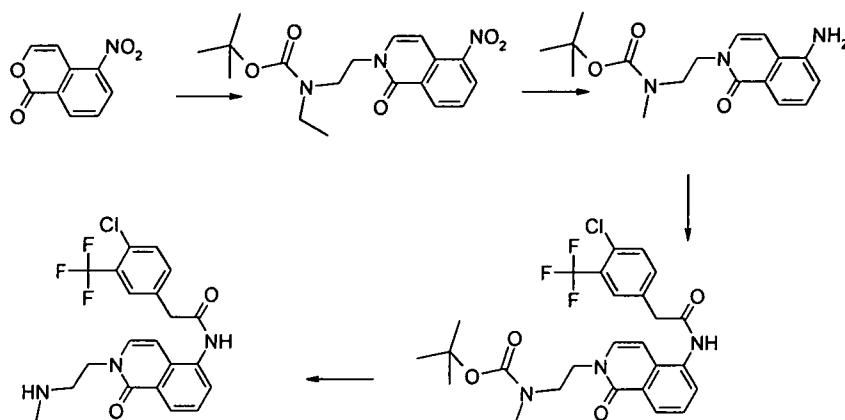
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.98 (d, 1H, J= 93.24 Hz), 8.10 (d, 1H, J= 8.03 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J= 7.85 Hz), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J= 7.67 Hz), 7.50 (t, 1H, J= 7.96 Hz), 6.76 (d, 1H, J= 7.65 Hz), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (br 's', 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H),

1.99-1.86 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H)。

方法 D

(化合物 235)

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-甲基氨基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺



a. 第三丁基-甲基 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙基胺甲酸酯

將 5-硝基-異吡啶啉-1-酮(5.00 克, 0.0235 莫耳)、第三丁基-2-胺基乙基甲基胺甲酸酯(7.18 克, 0.0412 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(4.92 毫升, 0.0282 莫耳)與甲醇(150 毫升, 3.7 莫耳)混合裝入圓底燒瓶中。混合物加熱回流 3 小時。使內容物冷卻, 真空中還原, 並在二氯甲烷(250 毫升)取出並且以等量的水與鹽水清洗。分離有機層, 以硫酸鈉乾燥, 並在真空中還原。混合物利用甲醇: 二氯甲烷(0-5%)梯度以管柱層析純化。結合之純餾份在真空中還原產生橘色固體之標題化合物。

b. 第三丁基 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙基(甲基)胺甲酸酯

將第三丁基-甲基 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)

乙基胺甲酸酯(4.25 克, 0.0122 莫耳)、甲醇與於 C 上之鈀(0.1 克, 0.001 莫耳)混合裝入 500 毫升圓底燒瓶中。燒瓶以氫清洗並抽空三次。混合物在室溫, 1 大氣壓氫氣下攪動。將燒瓶抽空並將內容物以矽藻土過濾。濾液在真空中還原以產生橘色油。該油利用甲醇: 二氯甲烷(0-5%)之梯度以管柱層析純化。結合之純餾份在真空中還原產生淺橘色固體之標題化合物。

c. (2-5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基-乙基)-甲基-胺甲酸-第三-丁酯

將第三丁基 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙基(甲基)胺甲酸酯(150 毫克, 0.00045 莫耳)、2-(4-氯-3-三氟甲基)苯基)-乙酸(0.214 克, 0.000898 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(427 毫克, 0.00112 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(391 微升, 0.00224 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(0.03 毫升, 0.0004 莫耳)混合裝入 20 毫升反應容器中。混合物在 50°C 下加熱 2 小時。使之冷卻並倒入飽和碳酸氫鈉(200 毫升)。混合物以二氯甲烷萃取(3X100 毫升)。結合的萃取物以硫酸鈉乾燥並在真空中還原。混合物藉逆相製備 HPLC 於 pH10 以乙腈: 水梯度純化。在真空中還原結合的純餾份以產生灰白之固體化合物。

d. 鹽酸 2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-甲基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基] 乙醯胺

將(2-5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧

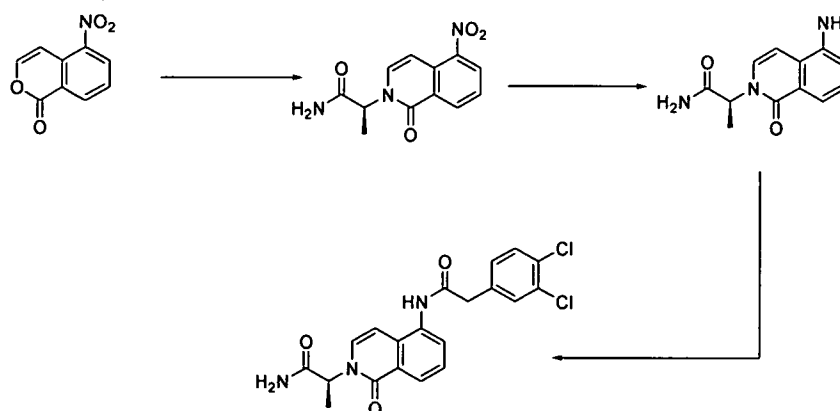
基-1H-異喹啉-2-基-乙基)-甲基-胺甲酸-第三-丁酯(126 毫克, 0.000234 莫耳)與 1,4-二噁吡(5 毫升, 0.06 莫耳)混合在 20 毫升之反應容器中。滴加入 2.0M 之於醚氯化氫(20 克, 0.00054 莫耳)溶液。使反應攪動過夜。將形成之白色沈澱過濾, 以醚清洗並乾燥以得到標題化合物。LC/MS M+H= 438.2。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 10.22 (s, 1H), 8.64 (br 's', 1H), 8.09 (d, 1H, $J= 8.14$ Hz), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J= 7.76$ Hz), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, 7.57 Hz), 4.26 (t, 2H, $J= 5.74$ Hz), 3.94 (s, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.57 (t, 3H, $J= 5.28$)

方法 E

(化合物 236)

(S)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺



a. (S)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

將三乙胺(2 毫升, 0.02 莫耳)與氫溴酸(S)-2-胺基丙醯胺(1.6 克, 0.0094 莫耳)加入於甲醇(20 毫升, 0.4 莫耳)之 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(1.5 克, 0.0078 莫耳)中, 且產生之混

合物在 50°C 下加熱整夜。反應混合物冷卻至室溫，產物於其中沈澱出來。過濾沈澱物並且乾燥以產生黃色固體純產物。MS $m/z = 262.2$ (M + H)。

b.(S)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-yl)丙醯胺

將在炭(0.2 克，0.001 莫耳)上之鈀加入於甲醇(40 毫升，1 莫耳)與二氯甲烷(5 mL)之(S)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(1.3 克，0.0050 莫耳)溶液並且在氫氣下(一大氣壓)攪拌 2 小時。反應混合物以矽藻土過濾並且減壓移除濾液以產生灰白固體之純產物。MS $m/z = 232.5$ (M + H)。

c.(S)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

將(S)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(0.10 克，0.00043 莫耳)加入於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升，0.06 莫耳)之 3,4-二氯苯基乙酸(0.12 克，0.00056 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.3 克，0.0009 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(0.2 毫升，0.0009 莫耳)之攪動溶液中。反應於室溫攪拌 16 小時。反應以於水終止，以二氯甲烷萃取，以 2 當量之 HCl、飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗並以硫酸鈉乾燥。減壓移除溶劑並且以快速層析法(12 克，0-10% MeOH/DCM)純化殘留物以產生白色固體產物。

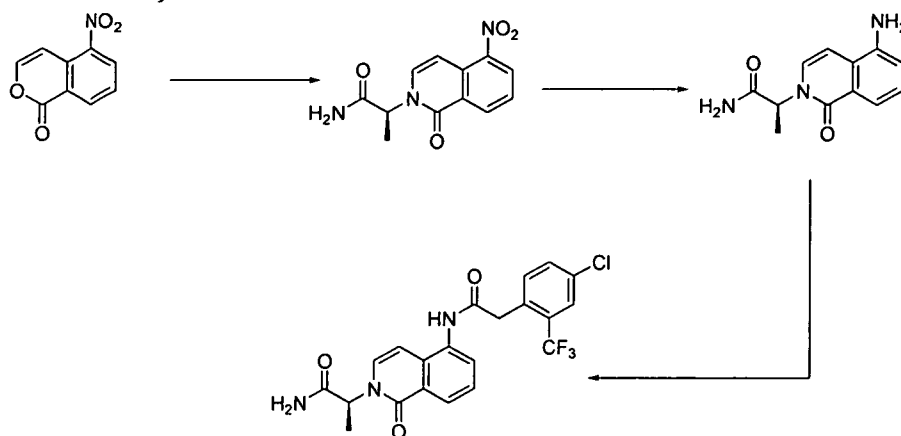
MS $m/z = 419.2$ (M + H). ^1H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.42 Hz, 1H), 7.82 (d,

$J=8.42$ Hz, 1H) 7.66-7.61 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.38 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 7.23 (bs, 1H), 6.67 (d, $J=8.42$ Hz, 1H), 5.50-5.45 (q, $J=7.24$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.54 (d, $J=7.50$ Hz, 3H)。

方法 F

(化合物 237)

(S)-2-{5-[2-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺



a. (S)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(1.5 克, 0.0078 莫耳)、甲醇(20 毫升, 0.4 莫耳)、三乙胺(2 毫升, 0.02 莫耳)與氫溴酸(S)-2-胺基丙醯胺(1.6 克, 0.0094 莫耳)填充並且反應在 50°C 下加熱整夜。反應混合物冷卻至室溫, 產物於其中沈澱出來。過濾沈澱物並且乾燥以產生黃色固體純產物。MS $m/z = 262.2$ ($M + H$)。

b. (S)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以 (S)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(1.3 克, 0.0050 莫耳)、甲醇(40 毫升, 1 莫耳)、二氯甲烷(5 毫升)填充, 並且加入在炭上之鈹(0.2 克, 0.001

莫耳)，且混合物在氫氣下(一大氣壓)攪拌 2 小時。反應混合物以矽藻土過濾並且減壓移除溶劑以產生灰白固體之純產物。MS $m/z = 232.5$ (M + H)。

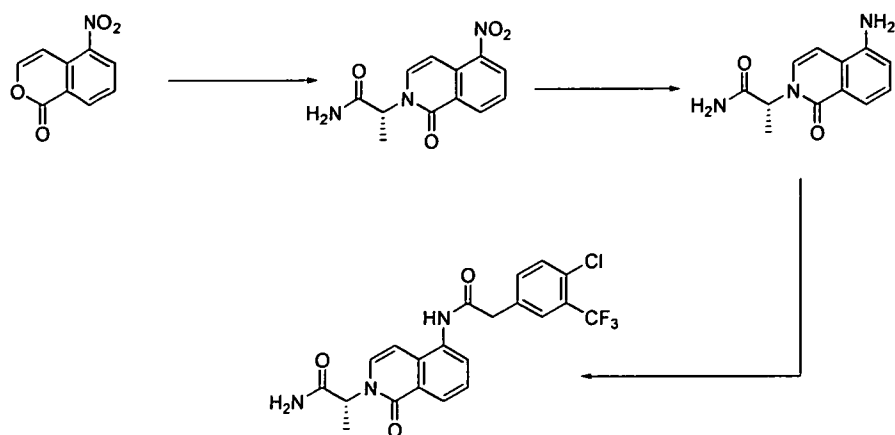
c. (S)-2-(5-(2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以 2-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)乙酸(0.13 克，0.00056 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.3 克，0.0009 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.2 毫升，0.0009 莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升，0.06 莫耳)與(S)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(0.1 克，0.0004 莫耳)填充，且反應於室溫攪拌 16 小時。反應以水終止，並以二氯甲烷萃取，以 2 當量之 HCl、飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗並以硫酸鈉乾燥。減壓移除溶劑並且以快速層析法(12 克，0-10% MeOH/DCM)純化殘留物以產生白色固體產物。MS $m/z = 452.4$ (M + H)。 ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 3H) 7.64-7.60 (m, 2H), 7.49 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 (bs, 1H), 6.71 (d, $J=7.77$ Hz, 1H), 5.50-5.45 (q, $J=7.24$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.55 (d, $J=7.54$ Hz, 3H)。

方法 G

(化合物 238)

(R)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺



a. (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(2 克, 0.01 莫耳)、
 甲醇(40 毫升, 1 莫耳)、鹽酸(R)-2-胺基丙醯胺(2.0 克, 0.016
 莫耳)與三乙胺(2.6 毫升, 0.019 莫耳)填充並且在 52°C 下攪
 拌 3 小時。產物(黃色固體)沈澱出來, 其係經過濾並且不經
 任何進一步之純化繼續至下一反應。MS $m/z = 262.3$ (M +
 H)。

b. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以 (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)
 丙醯胺(5.0 克, 0.0018 莫耳)、在炭上之鈀(10%)(0.3 克, 0.003
 莫耳)與甲醇(200 毫升, 5 莫耳)以及乙酸乙酯(80 毫升)填
 充。反應混合物在氫氣下(一大氣壓), 室溫攪拌 40 分鐘。
 混合物以矽藻土過濾, 移除溶劑以產生淺黃色固體產物。
 MS $m/z = 232.3$ (M + H)。

c. (R)-2-(5-(2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基
 異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

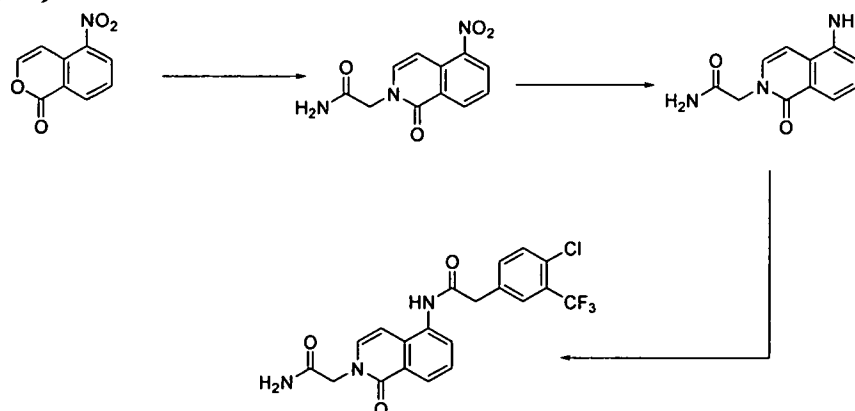
圓底燒瓶以 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(0.13 克,
 0.00056 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)

脲六氟磷酸酯(0.3 克, 0.0009 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.2 毫升, 0.0009 莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升, 0.04 莫耳)與(R)-2-(5-氨基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(0.1 克, 0.0004 莫耳)填充。反應於室溫攪拌 16 小時。減壓移除溶劑並且以快速層析法(12 克, 0-10% MeOH/DCM)純化殘留物以產生白色固體產物。MS $m/z = 451.8(M + H)$ 。 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 10.10 (s, 1H), 8.07(d, $J=8.42$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.47$ Hz, 1H) 7.73-7.68 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.57$ Hz, 2H), 7.23 (bs, 1H), 6.68 (d, $J=8.02$ Hz, 1H), 5.50-5.45 (q, $J=7.24$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.54 (d, $J=7.66$ Hz, 3H)。

方法 H

(化合物 249)

2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-乙醯胺



a. 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺

圓底燒瓶以 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(2.5 克, 0.013 莫耳)、甲醇(50 毫升, 1 莫耳)、鹽酸甘胺醯胺(3.0 克, 0.027 莫耳)與三乙鋁(4.4 毫升, 0.033 莫耳)填充並且在 85°C 下加

熱 3 小時。減壓移除溶劑以得到黃色固體產物。MS m/z = 248.2 (M + H)。

b. 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺

圓底燒瓶以 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺(0.98 克, 0.0040 莫耳)、甲醇(200 毫升, 4 莫耳)填充並加入占重量百分比 10 炭上之鈹(0.1 克, 0.001 莫耳), 而後反應在氫氣下(一大氣壓)攪拌 1 小時。反應混合物經過濾並減壓移除溶劑並以快速層析法(40 克, 0-10% MeOH/DCM)純化殘留物以產生灰白固體產物。MS m/z = 218.3 (M + H)。

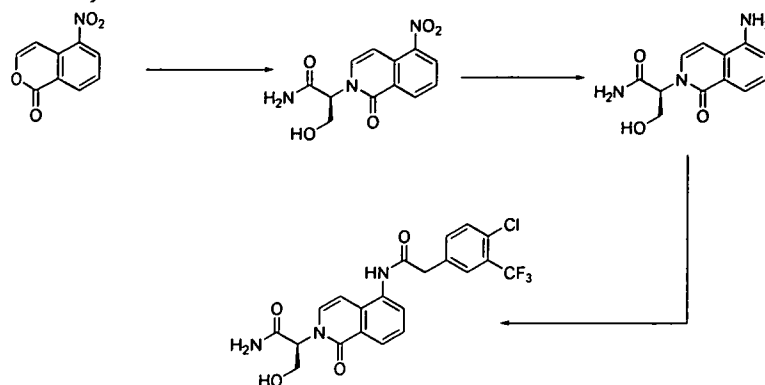
c. N-(2-(2-胺基-2-側氧基乙基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺

圓底燒瓶以 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(170 毫克, 0.00072 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(400 毫克, 0.001 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.2 毫升, 0.001 莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升, 0.03 莫耳)與 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙醯胺(120 毫克, 0.00055 莫耳)填充。反應於室溫攪拌 16 小時, 並且移除溶劑並以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以產生白色粉狀產物。MS m/z = 437.8 (M + 1)。 ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.04 (d, J =8.07 Hz, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.83 (d, J =8.07 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.46 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J =7.76 Hz, 1H), 7.19 (bs, 1H), 6.64 (d, J =7.70 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.92 (s, 2H)。

方法 J

(化合物 250)

(S)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-丙醯胺



a. (S)-3-羥基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以 5-硝基-異吲哚烯-1-酮(2 克, 0.01 莫耳)、甲醇(40 毫升, 1 莫耳)、鹽酸(S)-2-胺基-3-羥基丙醯胺(2.2 克, 0.016 莫耳)與三乙胺(2.55 毫升, 0.0183 莫耳)填充並且在 52°C 下攪拌整夜。產物沈澱出來, 並經過濾與乾燥以產生黃色固體純產物。MS $m/z = 278.3$ (M + H)。

b. (S)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-羥基丙醯胺

圓底燒瓶以 (S)-3-羥基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(0.2 克, 0.0007 莫耳)與甲醇(20 毫升, 0.5 莫耳)填充並加入占重量百分比 10 炭上之鈀(0.02 克, 0.0001 莫耳), 而後藉助真空機將燒瓶抽空空氣且藉助氫氣球反應在氫氣下(一大氣壓)攪拌。反應攪拌 45 分鐘, 於期間內反應完成。反應經過濾並減壓移除溶劑以產生淺黃色固體純產物。MS $m/z = 248.3$ (M + H)。

c. (S)-2-5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-側氧基

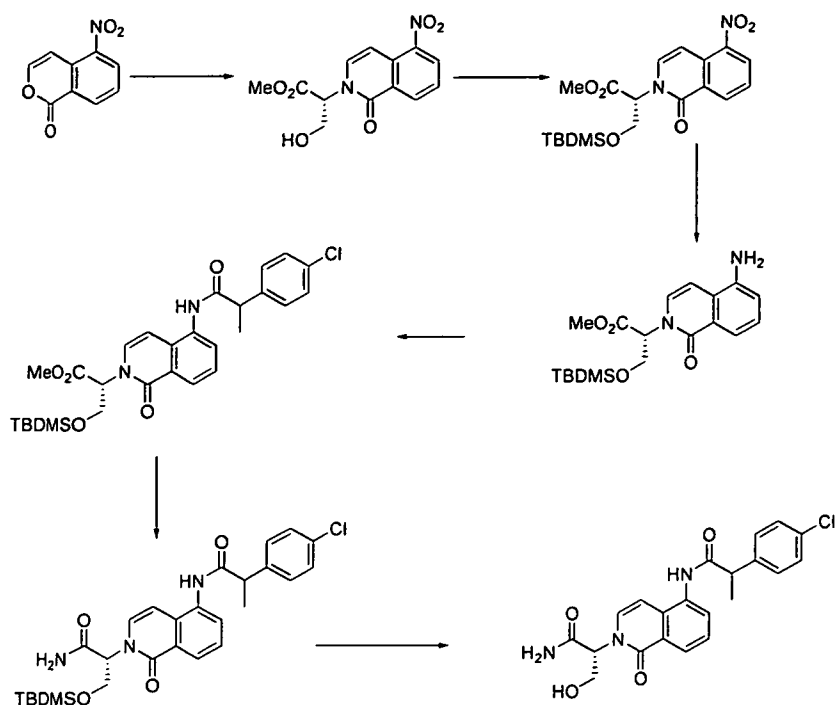
-1H-異喹啉-2-基-3-羥基-丙醯胺

圓底燒瓶以 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(0.12 克, 0.00052 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.3 克, 0.0008 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.1 毫升, 0.0008 莫耳)與(S)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-羥基丙醯胺(0.1 克, 0.0004 莫耳)填充。反應於室溫攪拌 16 小時, 並且移除溶劑並以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以產生白色粉狀產物。MS $m/z = 468.3(M + H)$ 。 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 10.09 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.81 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.53 (d, $J=8.21$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.88$ Hz, 1H), 7.30 (bs, 1H), 6.64 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 5.50 (t, $J=6.69$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J=5.48$ Hz, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 2H)。

方法 K

(化合物 252)

(R)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-丙醯胺



a. (R)-甲基 3-羥基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯

圓底燒瓶以 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(10 克, 0.05 莫耳)、甲醇(200 毫升, 5 莫耳)、三乙胺(18 毫升, 0.13 莫耳)與鹽酸(R)-甲基 2-胺基-3-羥基丙酯(9.8 克, 0.063 莫耳)填充, 反應藉以變均質。反應接著在 70℃下加熱整夜。移除溶劑並以快速層析法(120 克, 0-10% MeOH/DCM)純化殘留物以產生黃色固體產物。MS $m/z = 293.5(M + H)$ 。

b. (R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯

圓底燒瓶以(R)-甲基 3-羥基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯(4 克, 0.01 莫耳)、二氯甲烷(40 毫升, 0.5 莫耳)與 1H-咪唑(1.6 克, 0.023 莫耳)填充, 在 0℃加入第三-丁基二甲基矽烷氯化物(2.3 克, 0.015 莫耳)並使反應在室溫回溫而後攪拌 16 小時。反應混合物以水中止並以二氯甲烷萃取。減壓下移除溶劑以產生純產物。MS $m/z = 407.5 (M$

+ H)。

c. (R)-甲基 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)丙酯

圓底燒瓶以 (R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯 (5.5 克, 0.014 莫耳) 與 甲醇 (100 毫升, 2 莫耳) 填充, 加入 占重量百分比 10 炭上之鈹 (0.3 克, 0.003 莫耳), 而後反應在氫氣下 (一大氣壓) 攪拌 2 小時。反應以矽藻土過濾且減壓下移除溶劑並以快速層析法 (40 克, 0-10% MeOH/DCM) 純化殘留物以產生黃色黏稠團之產物。MS $m/z = 377.5$ (M + H)。

d. (2R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯

圓底燒瓶以 (R)-甲基 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)丙酯 (500 毫克, 0.001 莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升, 0.03 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺 (0.5 毫升, 0.003 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氯苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯 (1 克, 0.003 莫耳) 與 2-(4-氯苯基)丙酸 (340 毫克, 0.0018 莫耳) 填充, 且反應於室溫攪拌整夜後另攪拌 12 小時。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以產生白色固體產物。MS $m/z = 545.4$ (M + H)。

e. (2R)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-丙醯胺

圓底燒瓶以 (2R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基

基)-2-(5-(2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯(200 毫克, 0.00032 莫耳)與於甲醇之 5 毫升氨水(2M)填充, 並且將反應在封管中加熱至 70°C 整夜。反應僅部分完成。減壓下移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以產生淡黃色油產物。MS m/z = 529.2 ($M + H$)。

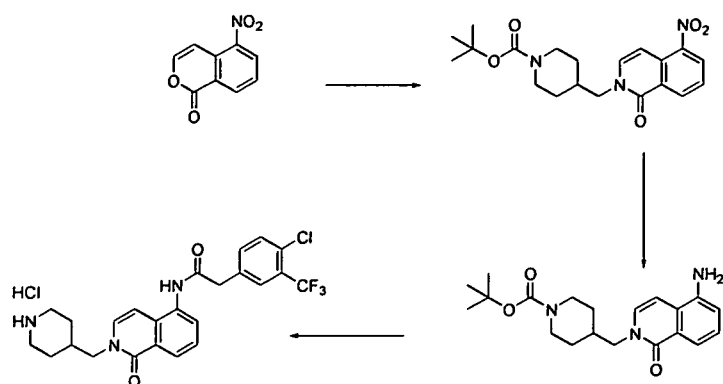
f. N-(2-((R)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯苯基)-丙醯胺

(2R)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-丙醯胺(60 毫克, 0.0001 莫耳)、四氫呋喃(3 毫升, 0.04 莫耳)與氟化四-正丁基-銨(0.037 毫升, 0.00012 莫耳)之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 反應於期間完成。減壓下移除溶劑並以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以產生白色固體產物。MS m/z = 414.3 ($M + H$)。 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 9.98 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49(m, 6H), 7.29 (s, 1H), 6.46-6.43 (dd, $J=4.61\&3.42$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J=6.03$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.06-4.01 (q, $J=6.64$ Hz, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 1.45 (d, $J=7.14$ Hz, 3H)。

方法 L

(化合物 257)

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-(1-側氧基-2-六氫吡啶-4-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺



a. 4-(5-硝基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸-第三-丁酯

將 5-硝基-異吲哚烯-1-酮(2.0 克，0.0094 莫耳)、鹽酸第三-丁基 4-(胺基甲基)六氫吡啶-1-羧酸酯(4.7 克，0.019 莫耳)與甲醇(80 毫升，2 莫耳)混合置入圓底燒瓶中。混合物加熱回流 1.5 小時。混合物在室溫下冷卻並整夜攪拌。LC-MS 顯示起始材料完全耗盡。移除揮發物質並且將產生之油於甲醇:二氯甲烷(0-10%)之梯度以矽膠純化。將含想要產物之餾份(以 TLC 與 LC-MS 判定)混合、濃縮以產生黃色固體(3.22 克)。MS $m/z = 388.1 (M + 1)$ 。

b. 第三-丁基 4-((5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸酯

將 4-(5-硝基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸-第三-丁酯(3.22 克，0.00790 莫耳)、在 C 上之鈀(0.48 克，0.0045 莫耳)與甲醇(100 毫升，2 莫耳)混合置入圓底燒瓶中。反應混合物在氫氣球、室溫下攪拌 1 小時。混合物經矽藻土過濾、移除 MeOH 並且得到固體產物(2.86 克)。 $m/z = 357.9 (M + 1)$ 。

c. 鹽酸 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N-(1-側氧基-2-(六氫吡

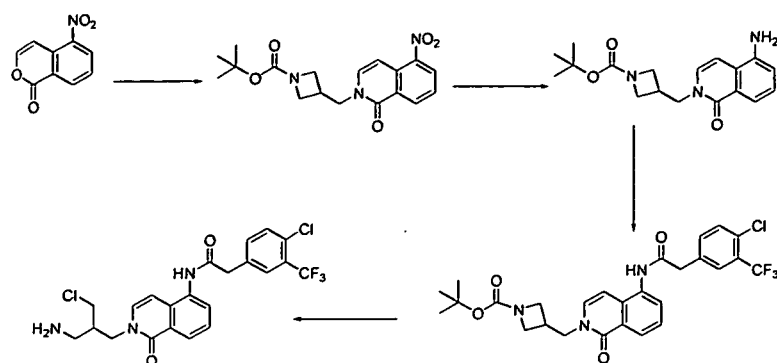
啉-4-基甲基)-1, 2-二氫異喹啉-5-基)乙醯胺

於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升, 0.06 莫耳)之第三-丁基 4-((5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸酯(100.0 毫克, 0.0002658 莫耳)溶液加入 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(143 毫克, 0.0005994 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(360.0 毫克, 0.0009468 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(305.0 微升, 0.001751 莫耳)。反應混合物於 50°C 攪拌 12 小時。經 LC/MS 檢查且反應完成。將 EtOAc(100 毫升)加入且混合物以水(2X100 毫升)、飽和 NaHCO₃, H₂O 與鹽水清洗。EtOAc 層以硫酸鎂乾燥並離心蒸餾。以矽膠管柱純化黃色殘留物, 並且得到 Boc 保護之純產物。在 2 毫升二噁呋之 Boc 保護產物溶液中加入 2M 於 EtOEt(15 毫升)之 HCl。混合物接著在室溫攪拌 2 小時以產生淺色固體之最終化合物(65.3 毫克)。MS m/z = 478.2 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) 10.25(s, 1 H), 8.83(s, 1 H), 8.08(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.91(s, 1 H), 7.82(d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.72(bs, 2 H), 7.55-7.40(m, 2 H), 6.71(d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.20-3.80(m, 4 H), 3.28-3.15(m, 2 H), 2.90-2.70(m, 2 H), 2.10(bs, 1 H), 1.80-1.60(m, 2 H), 1.52-1.35(m, 2 H)。

方法 M

(化合物 258)

N-[2-(3-胺基-2-氯甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺



a. 第三-丁基 3-((5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)四氫氮唉-1-羧酸酯

將 5-硝基-異喹啉烯-1-酮(0.5 克, 0.002 莫耳)、第三-丁基 3-(胺基甲基)四氫氮唉-1-羧酸酯(0.975 克, 0.00523 莫耳)與甲醇(15 毫升, 0.37 莫耳)混合置入圓底燒瓶中且混合物加熱回流 2 小時。混合物在室溫下冷卻。LC-MS 顯示起始材料完全耗盡。移除揮發物質並且將產生之油在甲醇:二氯甲烷(0-10%)之梯度與在 EtOAc:己烷(30-80%)以矽膠純化二次。得到淺黃色固體(0.56 克)。m/z = 360.0 (M + 1)。

b. 3-(5-胺基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基甲基)-四氫氮唉-1-羧酸-第三-丁酯

將第三-丁基 3-((5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)甲基)四氫氮唉-1-羧酸酯(0.56 克, 0.0015 莫耳)、在 C 上之鈹(0.16 克, 0.0015 莫耳)與甲醇(50 毫升, 1 莫耳)混合置入圓底燒瓶中。反應混合物在氫氣球、室溫下攪拌整夜。混合物經矽藻土過濾, 移除 MeOH 並且以矽膠管柱純化兩次(DCM:MeOH 與 EtOAc:己烷)。得到白色固體(190 毫克)。MS m/z = 330.0 (M + 1)。

c. N-(2-(3-胺基-2-(氯甲基)丙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺

於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升, 0.06 莫耳)之 3-(5-胺基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基甲基)-四氫氮呋-1-羧酸-第三-丁酯(96.0 毫克, 0.000277 莫耳)溶液加入 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(150 毫克, 0.0006287 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(230.0 毫克, 0.0006049 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(215 微升, 0.00123 莫耳)。反應混合物於 50°C 攪拌 16 小時。經 LC/MS 檢查且發現反應完成。將 EtOAc(100 毫升)加入且混合物以水(2X100 毫升)、飽和 NaHCO₃, H₂O 與鹽水清洗。EtOAc 層以硫酸鎂乾燥並離心蒸餾。以矽膠管柱純化黃色殘留物以得到 Boc 保護之純產物。

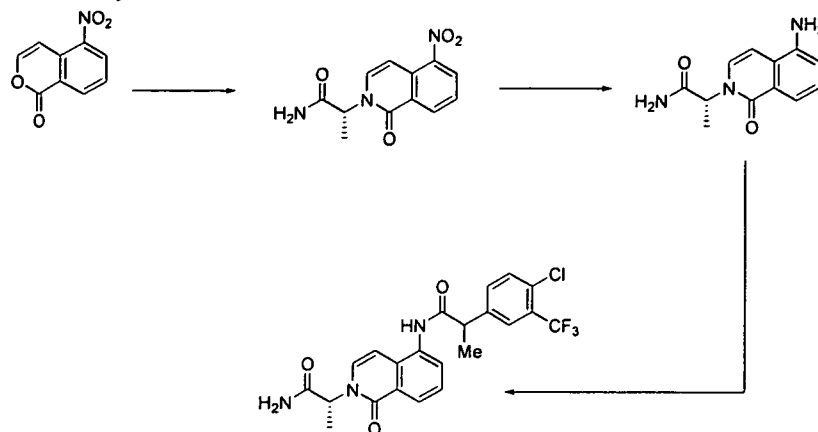
在 2 毫升二噁呋之 Boc 保護產物溶液中加入 2M 於 EtOEt(15 毫升)之 HCl, 且在室溫攪拌 2 小時以得到標題產物, 其以 HPLC 純化。MS $m/z = 487.2 (M + 1)$ 。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) . 10.15(s, 1 H), 8.08(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.90(s, 1 H), 7.84(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.75-7.65(m, 2 H), 7.55-7.42(m, 2 H), 6.73(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.30-4.30(bs, 2H), 4.08(dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 1 H), 3.97(dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1 H), 3.93(s, 2 H), 3.80(dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1 H), 3.73(dd, J = 11.2, 5.1 Hz, 1 H), 2.67(d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.45-2.30 (m, 1 H)。

方法 N

(化合物 267)

(R)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基

-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺



a. (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

於甲醇(40 毫升, 1 莫耳)之 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(2 克, 0.01 莫耳)溶液加入鹽酸(R)-2-胺基丙醯胺(2.0 克, 0.016 莫耳)與三乙胺(2.6 毫升, 0.019 莫耳)並在 52°C 攪拌 3 小時。產物(黃色固體)沈澱出來且經過濾繼續至下一反應。MS m/z = 262.1 ($M + 1$)。

b. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

將(R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(5.0 克, 0.018 莫耳)、在 C 上之鈀(0.3 克, 0.003 莫耳)與甲醇(200 毫升, 5 莫耳)(加入約 80 毫升 EtOAc 以溶解反應物)混合置入圓底燒瓶中。反應混合物在氫氣球、室溫下攪拌 40 分鐘。混合物經矽藻土過濾, 移除 MeOH 並且得到固體(4.02 克)。MS m/z = 232.4 ($M + 1$)。

c. N-(2-((R)-1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺

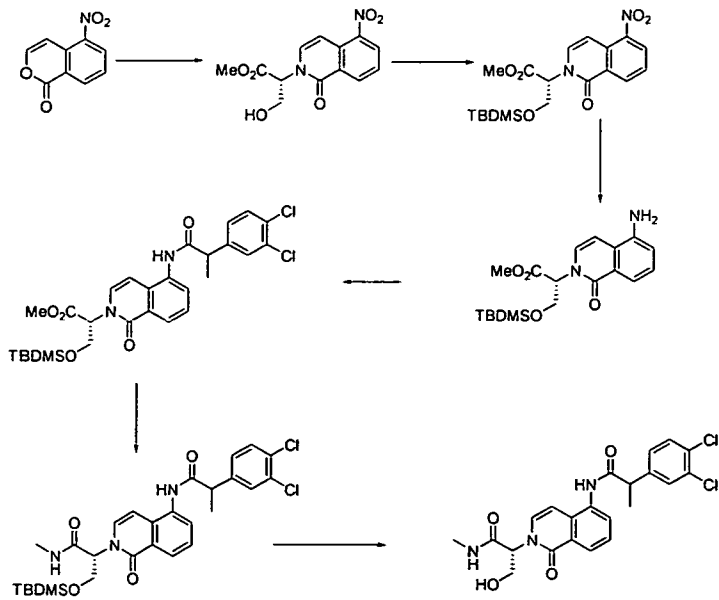
於 N,N-二甲基甲醯胺(6 毫升, 0.08 莫耳)之(R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(183.1 毫克, 0.0007522 莫耳)溶液加入 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)丙酸

(110.0 毫克，0.0004137 莫耳)、N,N,N',N' -四 甲 基 -O-(7-偶 氮 苯 并 三 唑 -1-基)脲 六 氟 磷 酸 酯 (360 毫克，0.00095 莫耳) 與 N,N-二 異 丙 基 乙 胺 (305 微 升，0.00175 莫耳)。反應混合 物 於 50℃攪 拌 整 夜。經 LC/MS 檢 查 且 反 應 完 成。收 集 時， 加 入 EtOAc(100 毫 升)至 反 應 溶 液，且 溶 液 以 水 (2X100 毫 升)、飽 和 NaHCO₃, H₂O 與 鹽 水 清 洗。混 合 物 以 MgSO₄ 乾 燥 並 濃 縮。以 HPLC 純 化 殘 留 物。回 收 到 固 體 產 物。MS m/z = 466.1 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) 10.08(s, 1 H), 8.07(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.92(s, 1 H), 7.80-7.0(m, 3 H), 7.63(s, 1 H), 7.50-7.40(m, 2 H), 7.23(s, 1 H), 6.51(dd, J=7.6,4.8 Hz, 1 H), 5.47(q, J=7.2Hz, 1 H), 4.16(q, J=7.0 Hz, 1 H), 1.58-1.45(m, 6 H)。

方 法 O

(化 合 物 270)

(R)-2-{5-[2-(3,4-二 氯 - 苯 基)-丙 醯 基 胺 基]-1-側 氧 基 -1H-異 喹 啉 -2-基 }-3-羥 基 -N-甲 基 -丙 醯 胺



a. (R)-甲基 3-羥基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酸

圓底燒瓶以 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(10 克, 0.05 莫耳)、甲醇(200 毫升, 5 莫耳)、三乙胺(18 毫升, 0.13 莫耳)與鹽酸(R)-甲基 2-胺基-3-羥基丙酯(9.8 克, 0.063 莫耳)填充, 藉此, 反應變均質。反應接著在 70°C 下加熱整夜。移除溶劑並以快速層析法(120 克矽膠, 0-10 % MeOH/DCM)純化殘留物以獲得黃色固體產物。MS $m/z = 293.5(M + H)$ 。

b. (R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酸

圓底燒瓶以(R)-甲基 3-羥基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯(4 克, 0.01 莫耳)、二氯甲烷(40 毫升, 0.5 莫耳)與 1H-咪唑(1.6 克, 0.023 莫耳)填充, 在 0°C 加入氯化第三-丁基二甲基矽烷(2.3 克, 0.015 莫耳)並使反應在室溫回溫並攪拌 16 小時。反應混合物以水中止並以二氯甲烷萃取。減壓下移除溶劑以回收橘色固體純產物。MS $m/z = 407.5(M + H)$ 。

c. (R)-甲基 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)丙酯

圓底燒瓶以(R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯(5.5 克, 0.014 莫耳)與甲醇(100 毫升, 2 莫耳)填充, 加入占重量百分比 10 炭上之鈀(0.3 克, 0.003 莫耳), 而後反應在氫氣下(一大氣壓)攪拌 2 小時。反應以矽藻土過濾且減壓下移除溶劑並以快速層析法(40 克矽膠, 0-10% MeOH/DCM)純化殘留物以產

生黃色黏稠團之產物。MS $m/z = 377.5$ ($M + H$)。

d. (2R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯

圓底燒瓶以(R)-甲基 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)丙酯(300 毫克, 0.0008 莫耳)、2-(3,4-二氯苯基)丙酸(200 毫克, 0.00092 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(600 毫克, 0.002 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.3 毫升, 0.002 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升, 0.03 莫耳)填充, 且反應於室溫攪拌整夜。反應並未完成。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以得到固體產物。MS $m/z = 578.3$ ($M + H$)。

e. (2R)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N-甲基丙醯胺

將 (2R)-甲基 3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酸(200 毫克, 0.0003 莫耳)、5 毫升甲基胺與四氫呋喃(2M)之混合物於封管中加熱至 70°C 整夜。反應僅部分完成。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以得到淺淡黃色油產物。MS $m/z = 577.4$ ($M + H$)。

f. (2R)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-羥基-N-甲基丙醯胺

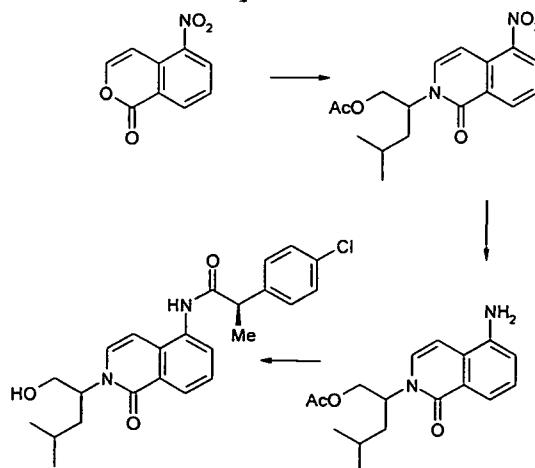
圓底燒瓶以 (2R)-3-(第三-丁基二甲基矽烷氧基

基)-2-(5-(2-(3,4-二氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N-甲基丙醯胺(60 毫克, 0.0001 莫耳)、四氫呋喃(3 毫升, 0.04 莫耳)與氟化四-正丁基-銨(0.037 毫升, 0.00012 莫耳)填充, 且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 反應於期間完成。減壓下移除溶劑並以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以產生白色固體產物。MS $m/z = 463.3$ ($M + H$)。 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 10.02 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, $J=8.26$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.29$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.43$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=7.97\&3.17$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.37 (dd, $J=5.04\&2.04$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J=6.94$ Hz, 1H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.05 (q, $J=7.24$ Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 2.57 (d, $J=4.25$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J=7.22$ Hz, 3H)。

方法 P

(化合物 273)

(R)-2-(4-氯-苯基)-N-[(R)-2-(1-羥基甲基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺



a. (R)-4-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)戊基乙酯

將 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(5.5 克, 0.0259 莫耳)、(R)-2-氨基-4-甲基戊-1-醇(6.07 克, 0.0518 莫耳)與甲醇(160 毫升, 4.1 莫耳)混合置入圓底燒瓶, 混合物加熱回流 3 小時。使混合物冷卻, 在真空中還原並在高度真空中乾燥將近 1 小時。加入二氯甲烷(200 毫升, 3 莫耳)與氯化乙醯(4.1 克, 0.052 莫耳)且混合物在 50℃下加熱 3 小時。產生的溶液在真空中還原並且純化。混合物藉管柱層析以甲醇: 二氯甲烷(0-3%)之梯度純化。結合之純餾份在真空中還原, 以產生深黃色固體之標題化合物, 其不經進一步純化拿到下一步驟。

b. (R)-2-(5-氨基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-4-甲基戊基乙酯

將 (R)-4-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)戊基乙酯(3.00 克, 0.00903 莫耳)、在 C 上之鈀(0.1 克, 0.0009 莫耳)與甲醇(170 毫升, 4.1 莫耳)混合置入圓底燒瓶。反應混合物在氫氣、室溫下攪拌並且監控進展。在 40 分鐘時, 藉 LC-MS 分析, 不存在任何起始材料而反應完成。混合物利用乾盤(DryDisk)系統移除催化劑過濾兩次。揮發物質在真空中移除並且藉管柱層析以乙酸乙酯: 己烷(0-100%)之梯度純化混合物。結合之純餾份在真空中還原, 以產生黃色油狀之標題化合物。

c. (R)-2-(4-氯-苯基)-N-[2-((R)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺

將 (R)-2-(5-氨基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-yl)-4-甲基戊基乙酯(0.23 克, 0.00076 莫耳)、(R)-2-(4-氯苯基)丙酸(0.175

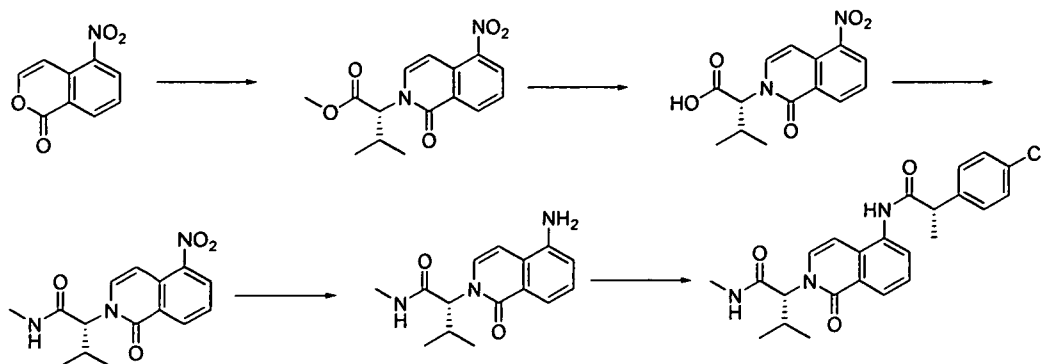
克，0.000949 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.58 克，0.0015 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.26 毫升，0.0015 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(4 毫升，0.06 莫耳)混合置入 20 毫升反應容器中。混合物於 50°C 加熱 3 小時。並使冷卻至室溫。混合物倒入飽和碳酸氫鈉(200 毫升)並以乙酸乙酯(3X100 毫升)萃取。結合之萃取物以硫酸鈉乾燥且真空中還原以產生淺棕色油。以甲醇(10 毫升)取出該油，並加入 2N NaOH(10 毫升)。使混合物攪拌整夜。移除揮發物質且以二氯甲烷(2X20 毫升)萃取混合物。結合之萃取物在真空中還原，且以逆相製備 HPLC，於 pH10 利用乙腈：水梯度純化混合物。結合之純餾份在真空中還原，以產生黃色固體之標題化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.97 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J= 7.93 Hz), 7.23 (d, 1H, J= 7.67 Hz), 7.48-7.41 (m, 6H), 6.47 (t, 1H, J= 7.57 Hz), 4.81 (m, 1H), 4.63 (br 's', 1H), 4.03 (q, 1H, J= 6.95 Hz), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.45 (dd, 3H, J= 7.03 Hz), 1.03 (d, 3H, J= 6.45 Hz), 0.66 (d, 3H, J= 6.67 Hz)。

方法 Q

(化合物 276)

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺基]-1-側氧基-1H-異噻啉-2-基}-3,N-二乙基-丁醯胺



a. (R)-甲基 3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酯

5-硝基-異吡啶烯-1-酮(5 克, 0.03 莫耳)、鹽酸 D-纈胺酸甲酯(5 克, 0.03 莫耳)與三乙胺(5 克, 0.05 莫耳)於甲醇(40 毫升, 1 莫耳)中回流 2 小時。以離心蒸餾機移除揮發物質, 且以快速管柱層析法(40 克矽膠, 0-30 % EtOAc/己烷)純化殘留物產生棕色油。MS $m/z = 305.2(M + H)$ 。

b. (R)-3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酸

在 0 °C, (R)-甲基 3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酯(0.6 克, 0.002 莫耳)與於第三丁醇(4 毫升, 0.04 莫耳)之氫氧化鋰(0.09 克, 0.004 莫耳)及水(2 毫升, 0.1 莫耳), 攪拌 3 小時。加入 1N HCl 直到 pH 小於 7, 接著以 CH_2Cl_2 (40 毫升 X3)萃取反應混合物。有機層以硫酸鎂乾燥, 經過濾, 以快速層析法(12 克矽膠, 0-50 % EtOAc/己烷)純化以產生黃油。MS $m/z = 291.0(M + H)^+$ 。

c. (R)-3, N-二甲基-2-(5-硝基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯胺

將(R)-3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酸(2 克, 0.007 莫耳)、甲胺(7 毫升, 0.01 莫耳)、水合 1-羥基苯并三唑(2 克, 0.01 莫耳)、鹽酸 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(3 克, 0.01 莫耳)與 N,N-二異丙基乙

胺(4 克 0.03 莫耳)室溫下在二氯甲烷(20 毫升, 0.3 莫耳)中攪拌 16 小時。反應混合物以 CH_2Cl_2 (200 毫升)稀釋, 以飽和 NaHCO_3 清洗, 以 MgSO_4 乾燥, 經過濾, 以快速層析法(40 克矽膠, 0-50 % EtOAc/己烷)純化以產生黃色固體。 $m/z = 304.2(\text{M} + \text{H})^+$ 。

d. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N, 3-二甲基丁醯胺

在氫氣(球)、室溫下將(R)-3,N-二甲基-2-(5-硝基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基)-丁醯胺(1.4 克, 0.0045 莫耳)與占重量百分比在碳酸鈣上之鈀(1.4 克, 0.00068 莫耳)於甲醇中(100 毫升, 2 莫耳)攪拌超過 1 小時。過濾催化劑, 濃縮濾液至乾燥以產生黃色固體。MS m/z 273.9 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

e. (R)-2-(5-((S)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N, 3-二甲基丁醯胺

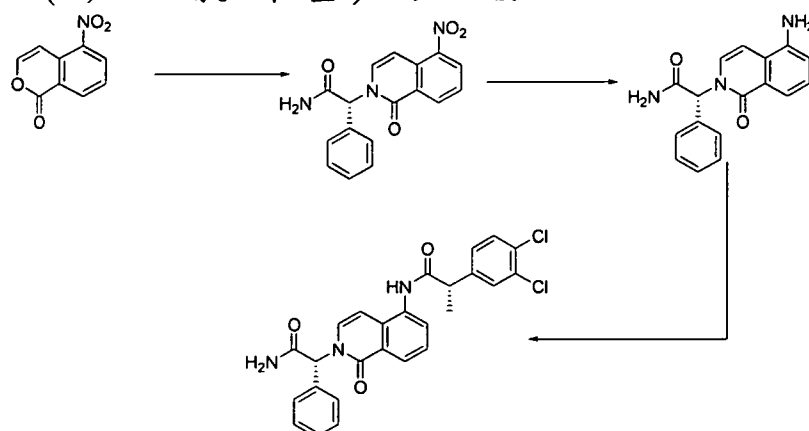
在室溫下將(R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N,3-二甲基丁醯胺(0.2 克, 0.0007 莫耳)、(S)-2-(4-氯苯基)丙酸(0.16 克, 0.00088 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.56 克, 0.0015 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.4 克, 0.003 莫耳)在二氯甲烷(3 毫升, 0.05 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升, 0.01 莫耳)中攪拌超過一週末。反應混合物以 CH_2Cl_2 (100 毫升)稀釋, 以 NaHCO_3 (20 毫升 X3)清洗, 以 MgSO_4 乾燥, 以快速層析法(12 克矽膠, 0-90 % EtOAc/己烷)純化, 接著以製備 HPLC 產生白色固體。 ^1H NMR δ (CDCl_3) δ : 9.23 (d, $J = 8.1$ Hz,

1H), 8.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52-7.36 (m, 6H), 7.04 (br, 1H), 6.17 (br, 1H), 6.03-6.00 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.82 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.65 (dd, $J = 1.8, 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.75 (dd, $J = 2.6, 6.6$ Hz, 3H). MS m/z 440.0 ($M + H$)⁺.

方法 R

(化合物 278)

(S)-N-[2-((R)-胺甲醯基-苯基-甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯胺



a. (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-苯基乙醯胺

圓底燒瓶以 5-硝基-異吡啶啉-1-酮(2 克, 0.01 莫耳)、甲醇(20 毫升, 0.5 莫耳)、三乙胺(3 毫升, 0.02 莫耳)與鹽酸(R)-2-胺基-2-苯基乙醯胺(2.3 克, 0.012 莫耳)填充, 且反應在 50°C 加熱 3 小時。起使物質消失且在減壓下移除溶劑並且以快速層析法(40 克矽膠, 0-10 % MeOH/DCM)純化殘留物以產生棕色固體產物。MS $m/z = 324.3$ ($M + H$)⁺。

b. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-苯基乙醯胺

圓底燒瓶以 (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-

基)-2-苯基乙醯胺(2.3 克, 0.0071 莫耳)與甲醇(30 毫升, 0.7 莫耳) 填充並加入占重量百分比 10 在炭上之鈦(110 毫克, 0.00090 莫耳), 且將燒瓶抽空空氣, 並在氫氣下(1 大氣壓) 攪拌 1.5 小時。反應混合物經矽藻土過濾且在壓力下移除溶劑。以快速層析法(40 克矽膠, 0-10 % MeOH/DCM)純化殘留物以得到淺黃色固體產物。MS $m/z = 294.5$ ($M + H$)。

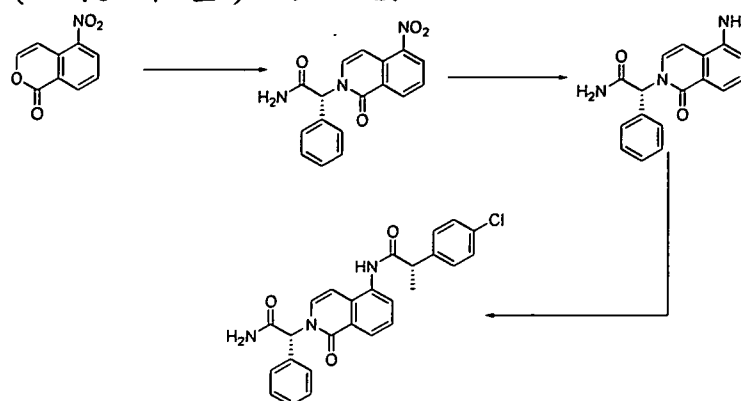
c. (S)-N-(2-((R)-2-胺基-2-側氧基-1-苯基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(3, 4-二氯苯基)丙醯胺

圓底燒瓶以(R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-苯基乙醯胺(120 毫克, 0.00041 莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(1.5 毫升, 0.019 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.1 毫升, 0.0008 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.3 克, 0.0008 莫耳)與(S)-2-(3, 4-二氯苯基)丙酸(0.11 克, 0.00049 莫耳)填充且反應室溫下攪拌整夜。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物, 且再次以製備 HPLC(逆相)純化以得到白色固體產物。MS $m/z = 495.2$ ($M + H$)。 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 9.98 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, $J=8.37$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, $J=7.90$ Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, $J=2.06$ Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 6H), 7.00-6.98 (d, $J=8.02$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39-6.37 (d, $J=8.02$ Hz, 1H), 4.02-3.96 (q, $J=7.01$ Hz, 1H), 1.45-1.43 (d, $J=7.55$ Hz, 3H)。

方法 S

(化合物 279)

(S)-N-[2-((R)-胺甲醯基-苯基-甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺



a. (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-苯基乙醯胺

圓底燒瓶以 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(2 克, 0.01 莫耳)、甲醇(20 毫升, 0.5 莫耳)、三乙胺(3 毫升, 0.02 莫耳)與鹽酸(R)-2-胺基-2-苯基乙醯胺(2.3 克, 0.012 莫耳)填充, 且反應在 50℃加熱 3 小時。起使物質消失且在減壓下移除溶劑並且以快速層析法(40 克矽膠, 0-10 % MeOH/DCM)純化殘留物以產生棕色固體產物。MS $m/z = 324.3$ (M + H)。

b. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-苯基乙醯胺

圓底燒瓶以 (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-苯基乙醯胺(2.3 克, 0.0071 莫耳)與甲醇(30 毫升, 0.7 莫耳)填充並加入占重量百分比 10 炭上之鈹(110 毫克, 0.00090 莫耳), 且將燒瓶抽空空氣, 並在氫氣下(1 大氣壓)攪拌 1.5 小時。反應混合物經矽藻土過濾且在壓力下移除溶劑。以快速層析法(40 克矽膠, 0-10 % MeOH/DCM)純化殘留物以得到淺黃色固體產物。MS $m/z = 294.5$ (M + H)。

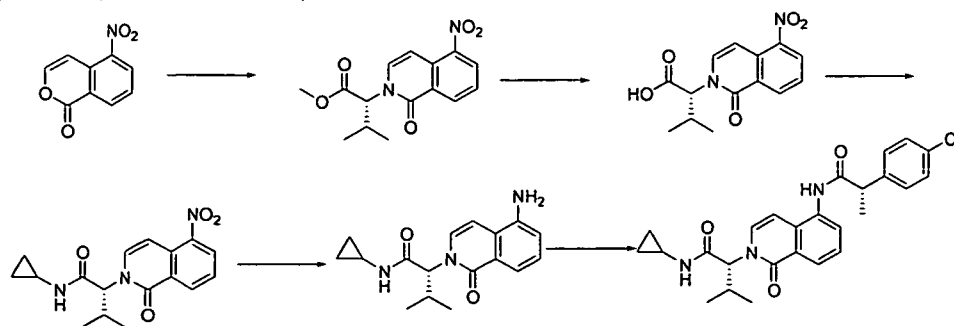
c. (S)-N-(2-((R)-2-胺基-2-側氧基-1-苯基乙基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯苯基)丙醯胺

使(R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-苯基乙醯胺(120 毫克, 0.00041 莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(1.5 毫升, 0.019 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.1 毫升, 0.0008 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.3 克, 0.0008 莫耳)與(S)-2-(4-氯苯基)丙酸(0.091 克, 0.00049 莫耳)之混合物於室溫下攪拌整夜。移除溶劑並以快速層析法(12 克矽膠, 0-10% MeOH/DCM)純化殘留物, 且再次以製備 HPLC(逆相)純化以得到灰白色固體產物。MS m/z = 460.3 ($M + H$)。 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 9.95 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, $J=7.99$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.71-7.69 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.32 (m, 10H), 6.99-6.97 (dd, $J=7.89\&1.86$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39-6.37 (d, $J=8.02$ Hz, 1H), 4.00-3.94 (q, $J=6.97$ Hz, 1H), 1.44-1.41(d, $J=7.11$ Hz, 3H)。

方法 T

(化合物 281)

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-N-環丙基-3-甲基-丁醯胺



a. (R)-甲基 3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁醯

5-硝基-異吡啶烯-1-酮(5 克, 0.03 莫耳)、鹽酸 D-纈胺

酸甲酯(5 克, 0.03 莫耳)與三乙胺(5 克, 0.05 莫耳)於甲醇(40 毫升, 1 莫耳)中回流 2 小時。以離心蒸餾機移除揮發物質, 且以快速管柱層析法(40 克矽膠, 0-30 % EtOAc/己烷)純化殘留物產生棕色油。MS $m/z = 305.2(M + H)^+$ 。

b. (R)-3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酸

在 0 °C, (R)-3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酯(0.6 克, 0.002 莫耳)與第三丁醇(4 毫升, 0.04 莫耳)之氫氧化鋰(0.09 克, 0.004 莫耳)及水(2 毫升, 0.1 莫耳), 攪拌 3 小時。加入 1N HCl 直到 pH 小於 7, 接著以 CH₂Cl₂ (40 毫升 X3)萃取反應混合物。有機層以 MgSO₄ 乾燥, 經過濾, 以快速層析法(12 克矽膠, 0-50 % EtOAc/己烷)純化且回收黃油產物。MS $m/z = 291.0(M + H)^+$ 。

c. (R)-N-環丙基-3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-丁醯胺

將(R)-3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酸(4 克, 0.01 莫耳)、水合 1-羥基苯并三唑(2.5 克, 0.016 莫耳)、鹽酸 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(3.2 克, 0.016 莫耳)、環丙胺(0.91 克, 0.016 莫耳)室溫下在二氯甲烷 (100 毫升, 2 莫耳)中攪拌 16 小時。反應混合物以 CH₂Cl₂ (200 毫升)稀釋, 以飽和 NaHCO₃ 清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 經過濾, 以快速層析法(40 克矽膠, 0-50% EtOAc/己烷)純化並產生黃色固體。MS $m/z = 330.3(M + H)^+$ 。

d. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N-環丙基-3-甲基丁醯胺

在氫氣(球)、室溫下將(R)-N-環丙基-3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-丁醯胺(1.3 克, 0.0039 莫耳)與占重量百分比 10 在碳酸鈣上之鈀(0.2 克, 0.0001 莫耳)於甲醇(60 毫升, 1 莫耳)中攪拌 1 小時。過濾催化劑且濃縮濾液至乾燥以產生棕色油。MS m/z 301.1 ($M + H$)⁺。

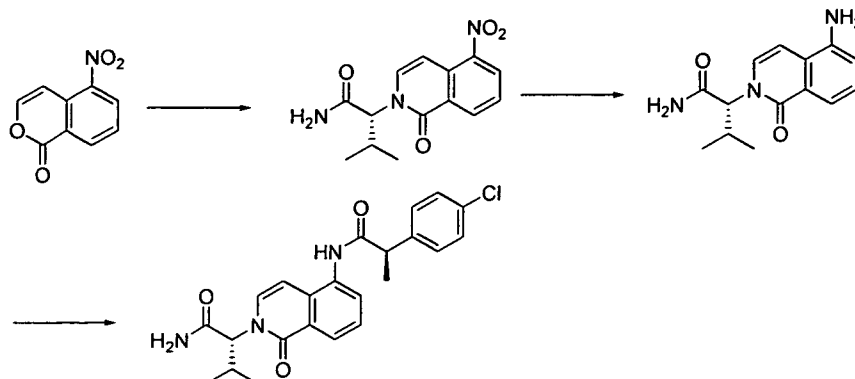
e. (R)-2-(5-((S)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N-環丙基-3-甲基丁醯胺

在室溫下將(R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N-環丙基-3-甲基丁醯胺(0.2 克, 0.0007 莫耳)、(S)-2-(4-氯苯基)丙酸(0.16 克, 0.00088 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.56 克, 0.0015 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.4 克, 0.003 莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升, 0.04 莫耳)中攪拌超過一週末。反應混合物以 CH₂Cl₂ (100 毫升)稀釋, 以 NaHCO₃ (20 毫升 X3)清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 以快速層析法(12 克矽膠, 0-90 % EtOAc/己烷)純化, 接著以製備 HPLC 產生白色固體。¹H NMR δ (CDCl₃) δ : 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 6H), 7.14 (br, 1H), 6.35 (br, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 5.01 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 1H), 1.64 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90-0.67 (m, 5H), 0.51-0.41 (m, 2H). MS m/z 465.8 ($M + H$)⁺。

方法 U

(化合物 284)

(R)-2-{5-[(R)-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-甲基-丁醯胺



a. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁醯胺

5-硝基-異喹啉烯-1-酮 (2 克, 0.01 莫耳) 與 H-D-Val-NH₂HCl (1.9 克, 0.012 莫耳) 與三乙胺 (5 克, 0.05 莫耳) 於甲醇 (40 毫升, 1 莫耳) 中回流 2 小時。以離心蒸餾機移除揮發物質, 且以快速管柱層析法 (40 克矽膠, 0-30 % EtOAc/己烷) 純化殘留物以產生黃色固體。MS m/z = 290.2 (M + H)⁺。

b. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁醯胺

在氫氣(球), 室溫下, (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁醯胺 (1.38 克, 0.00477 莫耳) 與占重量百分比 10 在碳酸鈣上之鈀 (0.2 克, 0.0001 莫耳) 於甲醇 (60 毫升, 1 莫耳) 中攪拌超過 1 小時。過濾催化劑, 濃縮濾液至乾燥以產生棕色固體。 m/z 260.2 (M + H)⁺。

c. (R)-2-(5-((R)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁醯胺

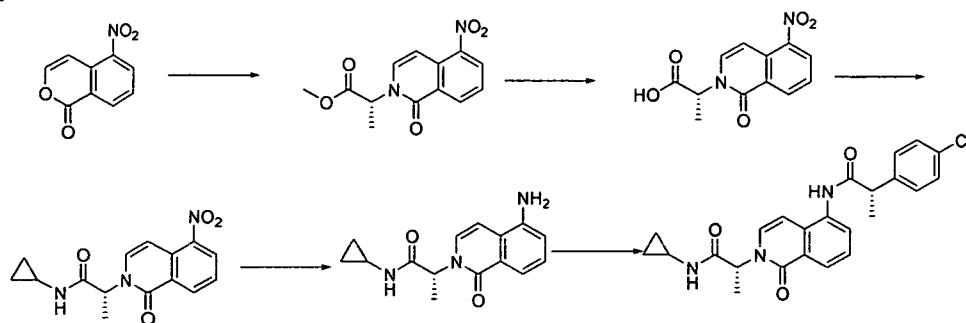
在室溫下將 (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁醯胺 (0.2 克, 0.0007 莫耳)、(R)-2-(4-氯苯基)

丙酸(0.16 克, 0.00088 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.33 克, 0.00088 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.4 克, 0.003 莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升, 0.04 莫耳)中攪拌超過一週末。反應混合物以 CH₂Cl₂ (100 毫升)稀釋, 以 NaHCO₃ (20 毫升 X3)清洗, 以 Na₂SO₄ 乾燥, 以快速層析法(12 克矽膠, 0-90 % EtOAc/己烷)純化, 接著以製備 HPLC 產生白色固體。¹H NMR δ (CDCl₃) δ : 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.33 (m, 6H), 7.07 (br, 1H), 6.26 (br, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 5.31 (br, 1H), 5.14 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 1.62 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 3H). MS m/z 426.2 (M + H) +。

方法 V

化合物 308

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-N-環丙基-丙醯胺



a. (R)-甲基 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯

5-硝基-異吡啶烯-1-酮(5 克, 0.03 莫耳)、D-丙胺酸甲酯(4 克, 0.04 莫耳)於甲醇(40 毫升, 1 莫耳)中回流 2 小時。

以離心蒸餾機移除揮發物質，且以快速管柱層析法(330 克矽膠，0-50% EtOAc/己烷)純化殘留物以產生黃色固體。MS $m/z = 277.2(M + H)^+$ 。

b. (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酸

(R)-甲基 2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯(5.2 克，0.019 莫耳)與碘化鋰(10 克，0.08 莫耳)於乙酸乙酯(200 毫升，2 莫耳)中回流 64 小時。過濾固體，且濃縮濾液並產生棕色固體。MS $m/z = 264.1(M + H)^+$ 。

c. (R)-N-環丙基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-丙醯胺

將(R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酸(3 克，0.01 莫耳)、水合 1-羥基苯并三唑(2.1 克，0.014 莫耳)、鹽酸 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(2.6 克，0.014 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(4 克，0.03 莫耳)於室溫下在二氯甲烷(100 毫升，2 莫耳)中攪拌 16 小時。反應混合物以 CH_2Cl_2 (200 毫升)稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥，經過濾，以快速層析法(40 克矽膠，0-50% EtOAc/己烷)純化並產生黃色固體。MS $m/z = 302.3(M + H)^+$ 。

d. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N-環丙基丙醯胺

在氫氣(球)、室溫下將(R)-N-環丙基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-丙醯胺(0.6 克，0.002 莫耳)與占重量百分比 10 在碳酸鈣上之鈀(0.1 克，0.00005 莫耳)於甲醇(30 毫升，0.7 莫耳)中攪拌超過 1 小時。過濾催化劑，濃縮濾液至乾燥以產生棕色固體。MS $m/z = 271.7 (M + H)^+$ 。

e. (S)-2-(4-氯苯基)-N-(2-((R)-1-(環丙基胺基)-1-側氧

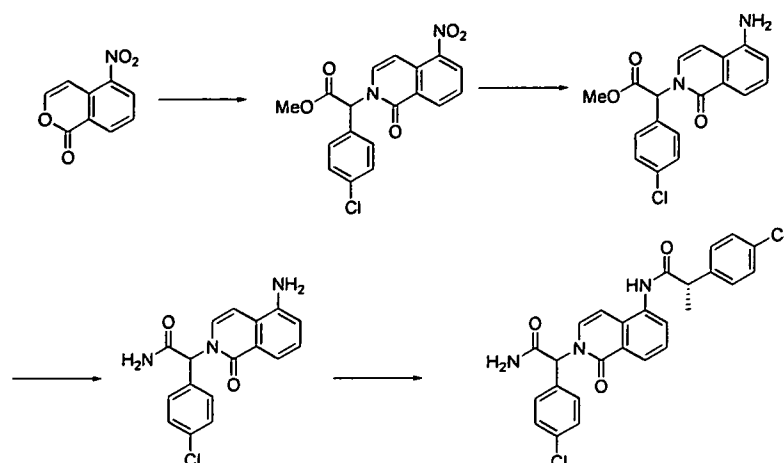
基丙-2-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)丙醯胺

在室溫下將 (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-N-環丙基丙醯胺 (0.2 克, 0.0007 莫耳)、(S)-2-(4-氯苯基)丙酸 (0.16 克, 0.00088 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯 (0.33 克, 0.00088 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺 (0.4 克, 0.003 莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升, 0.04 莫耳) 中攪拌超過一週末。反應混合物以 CH₂Cl₂ (100 毫升) 稀釋, 以 NaHCO₃ (20 毫升 X3) 清洗, 以硫酸鈉乾燥, 以快速層析法 (12 克矽膠, 0-90 % EtOAc/己烷) 純化, 接著以製備 HPLC 產生白色固體。¹H NMR δ (CDCl₃) δ : 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (br, 1H), 6.44 (br, 1H), 6.06-6.03 (m, 1H), 5.58 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.63 (br, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.78-0.67 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 2H). MS m/z 438.3 (M + H) +.

方法 W

(化合物 315)

(S)-N-{2-[胺甲醯基-(4-氯-苯基)-甲基]-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基}-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺



a. 甲基 2-(4-氯苯基)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)

乙酯

圓底燒瓶以 5-硝基-異吲哚烯-1-酮(2.5 克, 0.013 莫耳)、甲醇(40 毫升, 1 莫耳)、三乙胺(4 毫升, 0.03 莫耳)與鹽酸甲基-2-胺基-2-(4-氯苯基)乙酯(4.0 克, 0.017 莫耳)填充且反應在 50°C 加熱 4 小時。移除溶劑並且以快速層析法(40 克矽膠, 0-10 % MeOH/DCM)純化殘留物以產生黃色固體產物。MS $m/z = 373.3$ (M + H)。

b. 甲基-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-(4-氯苯基)

乙酯

圓底燒瓶以甲基 2-(4-氯苯基)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酯(4.2 克, 0.011 莫耳)與乙醇(60 毫升, 1 莫耳)填充且加入於水(60 毫升, 3 莫耳)中之氯化銨(6 克, 0.1 莫耳), 反應在 80°C 下加熱並且鐵(2 克, 0.04 莫耳)分四部分, 間隔 5 分鐘加入。該反應在該溫度另行加熱 1 小時且冷卻至室溫, 並且倒入 200 毫升之二氯甲烷後萃取之。移除溶劑以得到淺棕色固體產物。MS $m/z = 343.0$ (M + H)。

c. 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-(4-氯苯基)乙醯胺

壓力試管以甲基-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-(4-氯苯基)乙酯(1.35 克, 0.00394 莫耳)填充並加入於甲醇(7 毫升, 2M 溶液)之氨且反應在 70°C 加熱 16 小時。反應混合物冷卻至室溫並檢查是否完成。反應僅完成 20%。反應進一步之加熱 6 小時似乎無助於反應進行。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以獲得淺黃色固體。MS m/z = 328.2(M+H)。

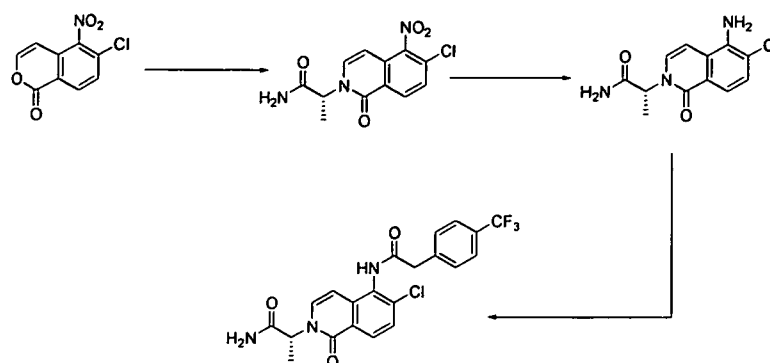
d. (2S)-N-(2-(2-胺基-1-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯苯基)丙醯胺

圓底燒瓶以 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-(4-氯苯基)乙醯胺(100 毫克, 0.3 毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升, 10 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.1 毫升, 0.6 毫莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(200 毫克, 0.6 毫莫耳)與(S)-2-(4-氯苯基)丙酸(68 毫克, 0.37 毫莫耳)填充且反應於室溫下攪拌整夜。移除溶劑並以快速層析法(12 克矽膠, 0-10% MeOH/DCM)純化殘留物接著以製備 HPLC(逆相)純化以得到灰白色固體產物。MS m/z = 477.1 (M + H). ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 9.97 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, J =8.18 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75-7.70 (dd, J =8.18&5.63 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.501-7.34 (m, 9H), 7.03-7.00 (d, J =8.01 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40-6.38 (d, J =8.27 Hz, 1H), 4.00-3.94 (q, J =6.97 Hz, 1H), 1.44-1.41(d, J = 7.11 Hz, 3H)。

方法 X

(化合物 316)

(R)-2-{6-氯-1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙西胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺



a. (R)-2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以 6-氯-5-硝基-異喹啉-1-酮(950 毫克，0.0042 莫耳)、甲醇(30 毫升，0.7 莫耳)、三乙胺(0.64 毫升，0.0046 莫耳)與鹽酸(R)-2-氨基丙醯胺(0.58 克，0.0046 莫耳)填充且反應在 55℃加熱整夜。反應進行至完成 90%。移除溶劑並且以快速層析法(40 克矽膠，0-10 % MeOH/DCM)純化殘留物以得到淺黃色固體純產物。MS m/z = 296.4 ($M + H$)。

b. (R)-2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以(R)-2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(120 毫克，0.00040 莫耳)與乙醇(4 毫升，0.07 莫耳)填充且加入於水(4 毫升，0.2 莫耳)中之氯化銨(200 毫克，0.004 莫耳)且反應在 85℃下加熱並且鐵(90 毫克，0.002 莫耳)分二部分，間隔 5 分鐘加入。該反應在該溫度攪拌 30 分鐘且加入乙酸乙酯並傾析。移除溶劑以得到黃色固體產物。MS m/z = 266.2 ($M + H$)。

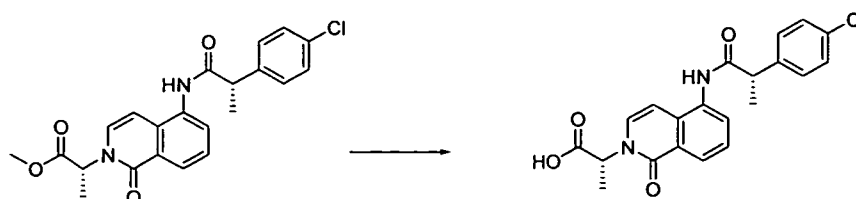
c. (R)-2-(6-氯-1-側氧基-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

圓底燒瓶以(R)-2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(50 毫克, 0.0002 莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升, 0.01 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(60 微升, 0.004 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯與(100 毫克, 0.0004 莫耳)與 2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸(46 毫克, 0.00022 莫耳)填充且反應於室溫下攪拌整夜。反應僅完成 60%。另行攪拌 6 小時並不改善該反應。移除溶劑並以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以得到灰白色固體產物。MS $m/z = 452.2$ (M + H). ^1H NMR (400 MHz; DMF) 10.41 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.71 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.22 Hz, 1H), 7.84 (d, J=10.96 Hz, 1H), 7.80 (t, J=9.13 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.62 (d, J=7.89 Hz, 1H), 5.67-5.61 (q, J=7.24 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.72 (d, J= 7.50 Hz, 3H)。

方法 Y

(化合物 322)

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙酸



a. (R)-2-(5-((S)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉

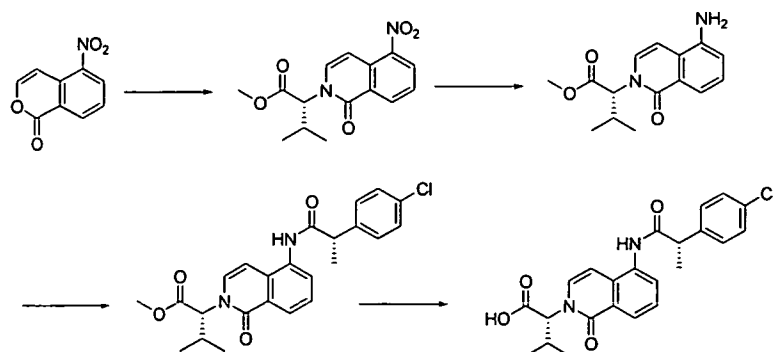
-2(1H)-基)丙酸

在 0 °C , (R)-甲基 2-(5-((S)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙酯(0.23 克, 0.00050 莫耳)與於第三丁醇(4 毫升, 0.04 莫耳)之氫氧化鋰(0.03 克, 0.001 莫耳)與水(2 毫升, 0.1 莫耳)一起攪拌 1 小時。加入 1 N HCl 直到 pH 小於 7 且反應混合物以 CH₂Cl₂ (40 毫升 x 3)萃取。有機層以 MgSO₄ 乾燥, 經過濾, 以快速層析法(12 克矽膠, 0-50% EtOAc/己烷)純化且產生淺黃色固體。¹H NMR δ (CDCl₃) δ: 8.05-8.01 (m, 1H), 7.89-7.62 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 5.348-5.39 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.03-2.88 (m, 6H). MS *m/z* 399.0 (M + H) +。

方法 Z

(化合物 323)

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-甲基-丁酸

a. (R)-甲基 3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酯

5-硝基-異吡啶烯-1-酮(5 克, 0.03 莫耳)、鹽酸 D-纈胺酸甲酯(5 克, 0.03 莫耳)與三乙胺(5 克, 0.05 莫耳)於甲醇

(40 毫升，1 莫耳)中回流 2 小時。以離心蒸餾機移除揮發物質，且以快速管柱層析法(40 克矽膠，0-30 % EtOAc/己烷)純化殘留物並產生棕色油。MS $m/z = 305.2(M + H)^+$ 。

b. (R)-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁酯

在氫氣(球)，室溫下，(R)-甲基 3-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丁酯(2.8 克，0.0091 莫耳)與占重量百分比 10 在碳酸鈣上之鈀(0.23 克，0.00011 莫耳)於甲醇 (40 毫升，1 莫耳)中攪拌超過 1 小時。過濾催化劑，濃縮濾液至乾燥以產生黃色油。MS $m/z = 274.8(M + H)^+$ 。

c. (R)-甲基 2-(5-((S)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁酯

室溫下，將 (R)-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁酯(0.3 克，0.001 莫耳)、(S)-2-(4-氯苯基)丙酸(0.4 克，0.002 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(0.8 克，0.002 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(0.6 克，0.004 莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升，0.04 莫耳)中攪拌超過一週末。反應混合物以 CH_2Cl_2 (100 毫升)稀釋，以 $NaHCO_3$ (20 毫升 X3)清洗，以 $NaSO_4$ 硫酸鈉乾燥，以快速層析法(12 克矽膠，0-90 % EtOAc/己烷)純化，接著以製備 HPLC 產生淺黃色油。MS $m/z = 441.3(M + H)^+$ 。

d. (R)-2-(5-((S)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁酸

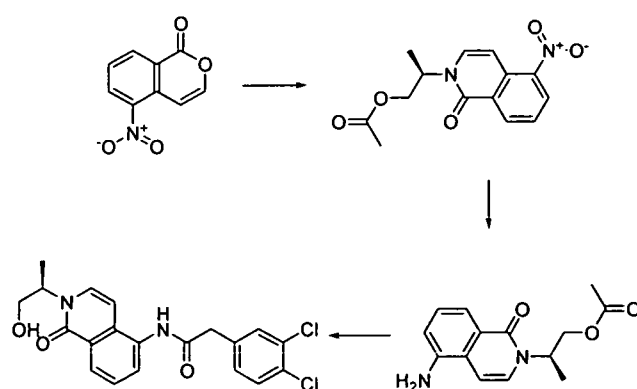
在 $0^\circ C$ ，(R)-甲基 2-(5-((S)-2-(4-氯苯基)丙醯胺基)-1-

側氧基異喹啉-2(1H)-基)-3-甲基丁酯(0.43 克, 0.00088 莫耳)於第三丁醇(6 毫升, 0.06 莫耳)之氫氧化鋰(0.05 克, 0.002 莫耳)及水(3 毫升, 0.2 莫耳)中攪拌 1 小時。加入 1N HCl 直到 pH 小於 7, 接著以 CH_2Cl_2 (40 毫升 X3)萃取反應混合物。有機層以 MgSO_4 乾燥, 經過濾, 以快速層析法(12 克矽膠, 0-50 % EtOAc/己烷)純化且產生淺黃色固體。 ^1H NMR δ (CDCl_3) δ : 8.17 (br, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.52-7.29 (m, 6H), 7.03 (br, 1H), 6.09-6.05(m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS m/z 427.1 ($M + H$) +。

方法 AA1

(化合物 333)

2-(3, 4-二氯-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1, 2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺



a. (R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

將 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(6.81 克, 0.0320 莫耳)、(2R)-2-胺基丙-1-醇(5.0 毫升, 0.064 莫耳)與甲醇(210 毫升, 5.1 莫耳)

耳)之混合物加熱回流 1 小時。加入 10 毫升之三乙胺且反應溫度降低至 60°C 並且在此溫度攪拌 3 小時。LC-MS 分析顯示起始材料耗盡。反應混合物在真空中還原且反應燒瓶至於高度真空中 1 小時。黑色殘留物取至二氯甲烷(200 毫升, 2 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(7.6 毫升, 0.098 莫耳)混合物中。加入氯化乙醯(9.1 毫升, 0.13 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(14 毫升, 0.078 莫耳)且使反應在 40°C 攪拌 5 小時。LS-MS 分析顯示反應未進行完成。加入 2 當量氯化乙醯與 1 當量 N,N-二異丙基乙胺且使反應在室溫攪拌整夜。分析顯示少於 50% 之起始材料耗盡, 加入 4 當量以上之氯化乙醯與 2 當量之 N,N-二異丙基乙胺且反應溫度上升至 40°C。使反應多攪拌 4 小時。LC-MS 分析顯示有將近 5% 之未反應材料。燒瓶冷卻至室溫且在真空中還原。暗黃色殘留物取至 300 毫升之乙酸乙酯中且以 50 毫升之水清洗 3 次。加入飽和氯化鈉溶液以移除任何於層間形成之乳劑。大部分想要的產品停留在有機層, 雖然一小部分在水層。有機層以硫酸鈉乾燥且在真空中還原以產生褐黃色油, 其係利用 120 克正相矽膠管柱及乙酸乙酯: 己烷之梯度(0-60%)以快速層析法純化而得。收集純餾份且在減壓下移除揮發物質以產生黃油。

M+1 = 291.0 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.63 (dq, 1H), 8.48 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8.02 Hz), 7.69 (t, 1H, J = 8.02 Hz), 7.09 (dd, 1H, J = 8.02 Hz), 5.32-5.22 (m, 1H), 4.33 (d, 2H, J = 6.26 Hz), 1.93 (s, 3H), 1.40 (d, 3H, J = 7.11 Hz)。

b. (R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

在於乙醇(100 毫升, 2 莫耳)之(R)-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(5.34 克, 0.0184 莫耳)懸浮液中加入於水(100 毫升, 6 莫耳)中之氯化銨(9.840 克, 0.1840 莫耳)。反應在 85℃下加熱且鐵(4.11 克, 0.0736 莫耳)分成四部份, 間隔 3 分鐘加入。反應開始轉化為深色且完全變成棕色。2 小時候, 燒瓶自油浴中移開且在燒瓶中加入 150 毫升之乙酸乙酯。傾倒有機層, 水層再次以乙酸乙酯萃取。混合之有機層以硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以產生亮黃色油。

M+1 = 261.1 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.43 (d, 1H, J = 7.81 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 7.82 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 7.85 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 7.92 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 5.67 (s, 2H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.29 (d, 2H, J = 6.50 Hz), 1.91 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 7.08 Hz)。

c. (R)-2-(3, 4-二氯苯基)-N-(2-(1-羥丙-2-基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-5-基)-乙醯胺

將 3,4-二氯苯基乙酯(120 毫克, 0.00058 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(360 毫克, 0.00096 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(300 微升, 0.002 莫耳)加入於二氯甲烷(2 毫升, 0.03 莫耳)之(R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(100 毫克, 0.0004 莫耳)溶液中。反應混合物在室溫攪拌整夜。混合物接著利用乙酸乙酯:己烷 (0-40%)之梯度以管柱層析純

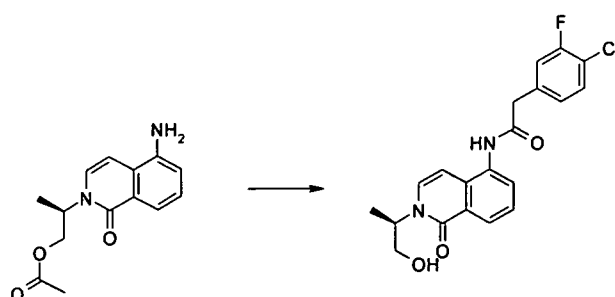
化。結合之純餾份在真空中還原且取至甲醇(3 毫升, 0.07 莫耳)中, 加入碳酸鉀(200 毫克, 0.001 莫耳)與幾滴水, 且反應在室溫下攪拌 1 小時。接著利用管柱層析法(乙酸乙酯: 己烷 0-100%)純化因此產生標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 10.06 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J = 8.03$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 7.84$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 1.87$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 8.21$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.82$ Hz), 7.44 (t, 1H, $J = 7.95$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 8.34$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 7.89$ Hz), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.93 (t, 1H, $J = 5.41$ Hz), 3.81 (s, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 1.29 (d, 3H, $J = 7.00$ Hz)。

方法 AA2

(化合物 330)

2-(4-氯-3-氟苯基)-N-[2-((R)-2-羥-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺



a. (R)-2-(4-氯-3-氟苯基)-N-(2-(1-羥丙-2-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-乙醯胺

將 2-(4-氯-3-氟苯基)乙酸(870 毫克, 0.0046 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(2900 毫克, 0.0077 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(3000 微升, 0.002 莫耳)加入於二氯甲烷(20 毫升, 0.2 莫耳)之

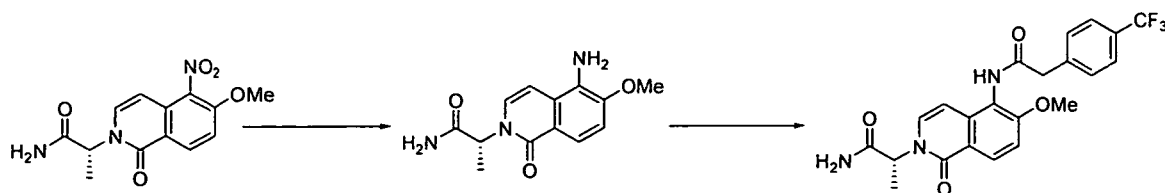
(R)-2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(800 毫克, 0.003 莫耳)溶液中。反應混合物在室溫攪拌整夜且接著濃縮。加入甲醇(20 毫升, 0.6 莫耳)與碳酸鉀(1000 毫克, 0.009 莫耳)且使混合物在室溫下攪拌 1 小時。移除揮發物質且將殘餘物取至二氯甲烷(100 毫升)中。混合物以 NaHCO_3 水溶液(150 毫升)、鹽水(150 毫升)與水(200 毫升)清洗。分層後以硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下濃縮。混合物接著以快速層析法(乙酸乙酯: 己烷 0-40%)純化。結合之純餾份在真空中還原以產生黃色固體標題化合物。 $M+1=389.1$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 10.06 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=7.98$ Hz), 7.79 (dd, 1H, $J=7.94$ Hz), 7.57 (t, 1H, $J=8.15$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=7.85$ Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H, $J=8.25$ Hz), 6.64 (d, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.93 (t, 1H, $J=5.38$ Hz), 3.82 (s, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 1.29 (d, 3H, $J=7.04$ Hz)。

方法 AB

(化合物 344)

(R)-2-{6-甲氧基-1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺



a. (R)-2-(5-胺基-6-甲氧基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

(R)-2-(6-甲氧基-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙

醯胺(200 毫克, 0.0007 莫耳)、甲醇(20 毫升, 0.5 莫耳)與占重量百分比 10 在炭上之鈀(21 毫克, 0.00017 莫耳)之混合物在在氫氣下(1 大氣壓)攪拌 3 小時。反應混合物經矽藻土過濾且移除溶劑以得到棕色固體產物。MS $m/z=263.3(M+H)$ 。

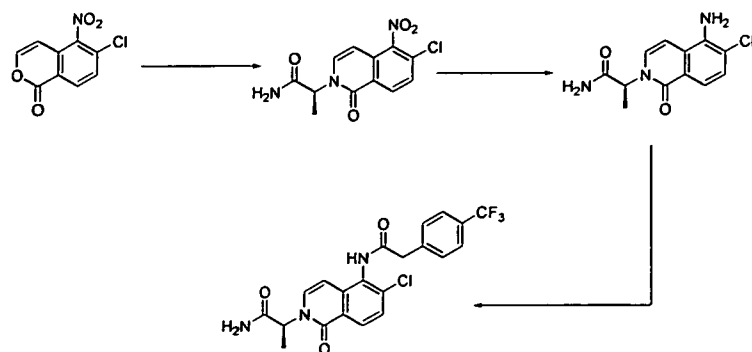
b. (R)-2-(6-甲氧基-1-側氧基-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

將(R)-2-(5-胺基-6-甲氧基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(98.34 毫克, 0.0003764 莫耳)、2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸(115.2 毫克, 0.0005646 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(163.9 微升, 0.0009409 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(357.8 毫克, 0.0009409 莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升, 0.02 莫耳)之混合物於室溫下攪拌整夜。反應僅完成 40%。移除溶劑並以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以獲得淺黃色固體純產物。MS $m/z = 448.3 (M + H)$. 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.87$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=7.76$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.76$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.28 (d, $J=8.48$ Hz, 1H), 5.45 (q, $J=7.07$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.49 (d, $J=7.39$ Hz, 3H)。

方法 AC

(化合物 345)

(S)-2-{6-氯-1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺



a. (S)-2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

將 6-氯-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮(230 毫克，0.00102 莫耳)、鹽酸(R)-2-胺基丙醯胺(127 毫克，0.00102 莫耳)、三乙胺(142 微升，0.00102 莫耳)與甲醇(20 毫升，0.5 莫耳)之混合物在 60℃ 攪拌 3 小時。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以獲得黃色固體產物。MS m/z = 262.3 (M + H)。

b. (S)-2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

(S)-2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(201 毫克，0.000679 莫耳)、乙醇(10 毫升，0.2 莫耳)、氯化銨(363.03 毫克，0.0067868 莫耳)與水(10 毫升，0.2 莫耳)之混合物在 85℃ 下加熱並且鐵(152 毫克，0.00271 莫耳)分三部分，間隔 2 分鐘加入。該反應在該溫度攪拌 1 小時且倒入乙二氯甲烷(150 毫升)接著分層。有機層以鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑以得到淺黃色固體純產物。MS m/z = 232.5 (M + H)。

c. (S)-2-(6-氯-1-側氧基-5-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺

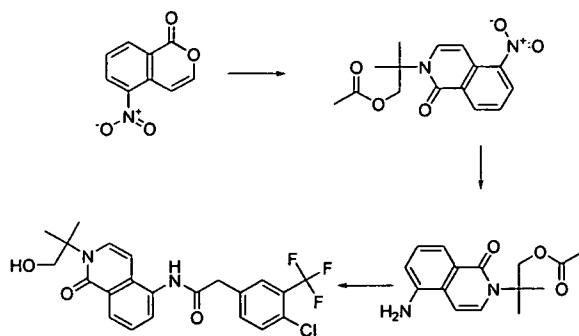
將 (S)-2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙醯胺(100.0 毫克，0.0003764 莫耳)、2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸(115.2 毫克，0.0005646 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(163.9

微升，0.0009409 莫耳)、N,N,N',N' -四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(357.8 毫克，0.0009409 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升，0.02 莫耳)之混合物於 60°C 攪拌 3 天。反應僅完成 40%。移除溶劑並以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以獲得淺黃色固體純產物。MS $m/z = 452.1$ ($M + H$). 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) 10.21 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.68$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.76$ Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.49 (d, $J=7.95$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.43 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 5.47-5.42 (q, $J=7.07$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.53 (d, $J=7.39$ Hz, 3H)。

方法 AD

(化合物 369)

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺



a. 2-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

5-硝基-異吡啶烯-1-酮(1.02 克，0.00480 莫耳)、2-胺基-2-甲基-1-丙醇(0.921 毫升，0.00960 莫耳)與甲醇(23 毫升，0.58 莫耳)與三乙胺(2 毫升，0.01 莫耳)之混合物在 80°C 攪拌整夜。LS-MS 分析顯示想要的產物形成。減壓下移除揮

發物質且殘留物取至二氯甲烷(20 毫升, 0.3 莫耳)與 N,N-二甲基假醯胺(0.85 毫升, 0.011 莫耳)之混合物中。加入氯化乙醯(1.0 毫升, 0.014 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(1.5 毫升, 0.0088 莫耳)。使混合物在 40℃ 攪拌 5 小時。燒瓶冷卻至室溫並在真空中移除溶劑。殘留物取至乙酸乙酯中並以 NaHCO₃ 水溶液清洗二次。有機層以硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。殘留物藉管柱層析以乙酸乙酯: 己烷(0-100%)之梯度純化以得到想要的產物。M+1=263.2。

b. 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丙基乙酯

將於水(20 毫升)中之氯化銨(2.359 克, 0.04410 莫耳)加入於乙醇(20 毫升, 0.4 莫耳)之 2-甲基-2-(5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(1.28 克, 0.00441 莫耳)懸浮液且反應加熱至 85℃ 並將鐵(0.985 克, 0.0176 莫耳)分四部分, 間隔 3 分鐘加入。該反應開始轉化為深色並且完成變成棕色。反應加熱 2 小時且將反應自油浴移除。加入 150 毫升之二氯甲烷至燒瓶中並且將混合物轉換至錐形瓶中, 將大多數之鐵留在反應瓶中。分層後以鹽水清洗有機層兩次。混合之有機層以硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑以產生亮黃色油。

M+1=275.0 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.83 (d, 1H, J= 8.13 Hz), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H, J= 7.71 Hz), 6.42 (d, 1H, J= 8.11 Hz), 4.73 (s, 2H), 4.30 (bs, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

c. 2-(4-氯-3-(三氟甲基)-苯基)-N-(2-(1-羥基-2-甲丙-2-

基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-5-基)乙醯胺

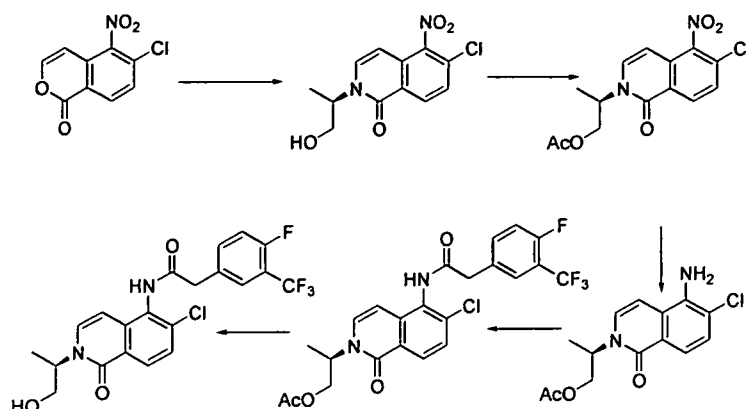
於二氯甲烷(2 毫升, 0.03 莫耳)之 2-(5-胺基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)-2-甲基丙基乙酯(90.0 毫克, 0.000328 莫耳)溶液加入 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(120 毫克, 0.00049 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(310 毫克, 0.00082 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(300 微升, 0.002 莫耳)。反應混合物於室溫攪拌整夜。混合物以 HPLC 純化。結合之純餾份在真空中濃縮且取至甲醇(2 毫升, 0.06 莫耳)中。加入碳酸鉀(136 毫克, 0.000984 莫耳)且混合物在室溫攪拌 1 小時。利用 HPLC 純化因此產生標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 10.06 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.09$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 1.06$ Hz), 7.77 (dd, 1H, $J = 7.79$ Hz), 7.73- 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz), 7.40 (t, 1H, $J = 7.91$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 8.14$ Hz), 4.99 (t, 1H, $J = 5.64$ Hz), 3.91 (s, 2H), 3.88 (d, 2H, $J = 5.69$ Hz), 1.57 (s, 6H)。

方法 AE1

(化合物 377)

N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1, 2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺



a. (R)-6-氯-2-(1-羥丙-2-基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮

微波容器以 6-氯-5-硝基-異吡啶烯-1-酮(80.0 毫克，0.000355 莫耳)、(2R)-2-胺丙基-1-醇(29 毫克，0.00039 莫耳)、三乙胺(0.15 毫升，0.0011 莫耳)與甲醇(4 毫升，0.1 莫耳)填充且在 100℃微波 30 分鐘。反應進行完成除了想要的產物外還有 10%之環化產物。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以得到淺黃色固體產物。MS m/z = 283.2 ($M + H$). 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) . 8.43 (d, $J=8.86$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.86$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.98$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=7.09$ Hz, 1H), 5.03-4.86 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 1.30 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

b. (R)-2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

(R)-6-氯-2-(1-羥丙-2-基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮(750.0 毫克，0.002653 莫耳)、乙酐(0.325 毫升，0.00345 莫耳)、吡啶(0.322 毫升，0.00398 莫耳)與二氯甲烷(20 毫升，0.3 莫耳)之混合物在 45℃加熱整夜。減壓下移除溶劑且乾燥以得到黏稠黃油純產物。MS m/z = 325.4 ($M + H$). 1H NMR (400 MHz; DMSO) . 8.42 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.47 (d,

$J=8.61\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J=8.03\text{ Hz}$, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.96\text{ Hz}$, 3H)。

c. (R)-2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

圓底燒瓶以(R)-2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(160.0 毫克, 0.0004927 莫耳)與乙醇(7 毫升, 0.1 莫耳)填充並且反應在 85°C 加熱。接著加入於水(7 毫升, 0.4 莫耳)之氯化銨(264 毫克, 0.00493 莫耳), 其後鐵(110 毫克, 0.0020 莫耳)分兩部分加入。反應在該溫度另加熱 1 小時。反應混合物倒入二氯甲烷(60 毫升)中並萃取。萃取物以鹽水清洗, 以硫酸鈉乾燥且在減壓下移除溶劑以獲得無色固體產物。MS $m/z = 295.5$ (M + H)。

d. (R)-2-(6-氯-5-(2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

反應容器以(R)-2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(210 毫克, 0.00071 莫耳)、2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(300 毫克, 0.001 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(600 毫克, 0.002 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(600 微升, 0.003 莫耳)充填且反應於 50°C 攪拌 5 天。此刻, 反應僅完成 50%。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以得到淺黃色油產物。MS $m/z = 499.3$ (M + H)。

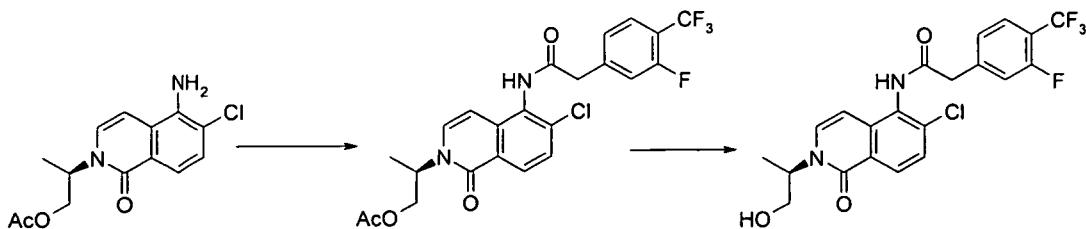
e. (R)-N-(6-氯-2-(1-羥丙-2-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺

圓底燒瓶以 (R)-2-(6-氯-5-(2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯 (250 毫克, 0.00050 莫耳)、碳酸鉀 (100 毫克, 0.00075 莫耳) 與甲醇 (8 毫升, 0.2 莫耳) 及 2 滴水填充。反應在室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物經過濾, 以甲醇清洗。移除溶劑並以製備 HPLC (逆相) 純化殘留物以獲得灰白固體產物 (約 150 毫克)。MS $m/z = 457.4$ ($M + 1$). ^1H NMR (400 MHz; DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.85$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 6.42 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 5.03-4.93 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 1.28 (d, $J=7.63$ Hz, 3H)。

方法 AE2

(化合物 375)

N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺



a. (R)-2-(6-氯-5-(2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

容器以 (R)-2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯 (160 毫克, 0.00054 莫耳)、二氯甲烷 (10 毫升, 0.2 莫耳)、2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酸 (145 毫克, 0.000651 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六

氟磷酸酯(413 毫克, 0.00108 莫耳)與 N,N-二異丙基乙胺(0.189 毫升, 0.00108 莫耳)填充, 且於 40°C 攪拌 2 天。反應僅完成 50%。移除溶劑並以快速層析法(0-75% 乙酸乙酯/己烷)純化殘留物以得到無色油產物。MS m/z = 499.3 (M + H)。

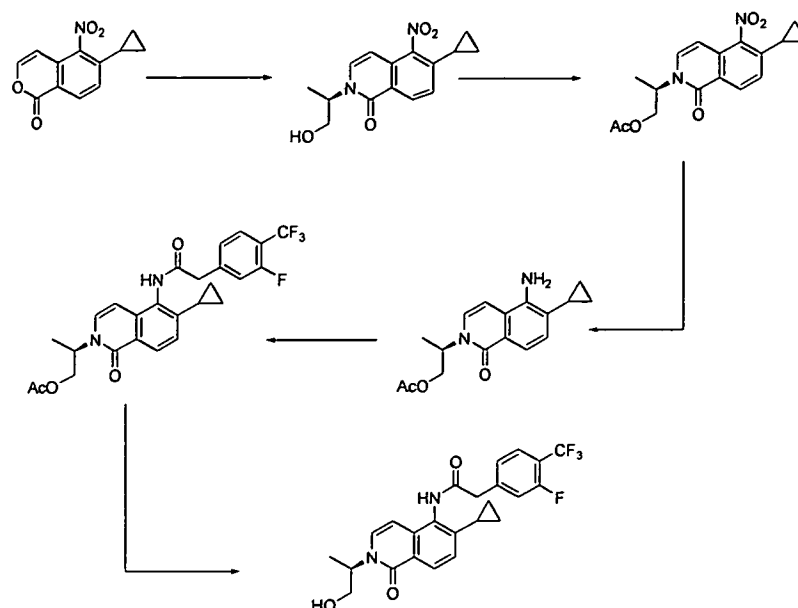
b. (R)-N-(6-氯-2-(1-羥丙-2-基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-5-基)-2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺

圓底燒瓶以 (R)-2-(6-氯-5-(2-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(1.200 克, 0.002406 莫耳)、碳酸鉀(0.997 克, 0.00722 莫耳)與甲醇(20 毫升, 0.5 莫耳)及 2 滴水填充。反應在室溫下攪拌 1 小時, 於其間反應完成。反應混合物經硫酸鈉過濾且以甲醇重複清洗。減壓下移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以獲得白色固體產物。MS m/z = 457.3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 8.17 (d, J =8.54 Hz, 1H), 7.79 (t, J =8.21 Hz, 1H), 7.60 (d, J =8.87 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J =8.54 Hz, 1H), 6.44 (d, J =7.90 Hz, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.94 (t, J =5.21 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 1.28 (d, J =7.51 Hz, 3H)。

方法 AF1

(化合物 384)

N-[6-環丙基-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1, 2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺



a. (R)-2-(6-環丙基-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

圓底燒瓶以(R)-6-環丙基-2-(1-羥丙-2-基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮(30 毫克, 0.0001 莫耳)、乙酐(0.015 毫升, 0.00016 莫耳)、吡啶(0.015 毫升, 0.00019 莫耳)與二氯甲烷(4 毫升, 0.06 莫耳)填充且反應在室溫下攪拌整夜。移除溶劑且將產物不經純化取至下一步驟。MS $m/z = 331.5$ ($M + H$)。

b. (R)-2-(5-胺基-6-環丙基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

圓底燒瓶以(R)-2-(6-環丙基-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(28 毫克, 0.000085 莫耳)與乙醇(10 毫升, 0.2 莫耳)填充且加入占重量百分比為 10 在炭上之鈀(1.0 毫克, 0.0000085 莫耳)並且將燒瓶之空氣抽空且以氫氣清洗兩次接著反應在氫氣(1 大氣壓)、室溫下攪拌 2 小時。反應經矽藻土過濾並將溶劑移除以得到產物。MS $m/z=301.2$ (M

+ H)。

c. (R)-2-(6-環丙基-5-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

反應瓶以 (R)-2-(5-胺基-6-環丙基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯 (23.0 毫克, 0.0000766 莫耳)、2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸 (26 毫克, 0.00011 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯 (73 毫克, 0.00019 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺 (33 微升, 0.00019 莫耳) 與二氯甲烷 (2 毫升, 0.03 莫耳) 填充且反應於 40℃ 攪拌整夜。移除溶劑並以快速層析法 (0-70% 乙酸乙酯) 純化殘留物以得到淺黃色固體產物。MS m/z = 505.3 (M + H)。

d. (R)-N-(6-環丙基-2-(1-羥丙-2-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺

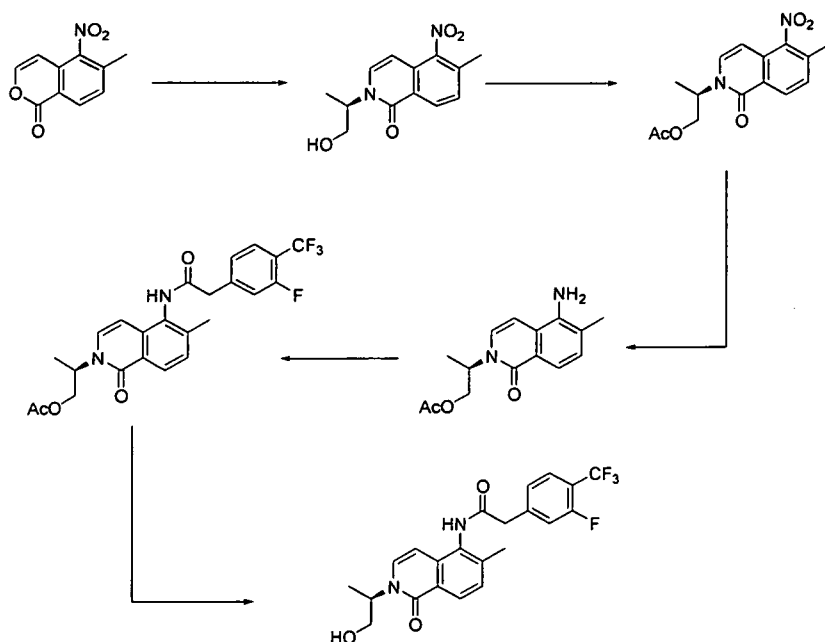
圓底燒瓶以 (R)-2-(6-環丙基-5-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯 (23 毫克, 0.000046 莫耳)、碳酸鉀 (9.4 毫克, 0.000068 莫耳) 與甲醇 (2 毫升, 0.05 莫耳) 及 2 滴水填充且反應攪拌 30 分鐘。反應混合物接著經矽藻土過濾且在減壓下移除溶劑。以製備 HPLC (逆相) 純化殘留物以獲得黏稠團產物。MS m/z = 463.5 (M + H). ^1H NMR (400 MHz; 丙酮- d) 9.02 (s, 1H), 8.03 (d, J =8.15 Hz, 1H), 7.61 (t, J =7.52 Hz, 1H), 7.42 (d, J =5.01 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J =7.52 Hz, 1H), 6.91 (d, J =8.15 Hz, 1H), 6.36 (d, J =8.15 Hz, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H),

3.93 (s, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.24 (d, J=7.32 Hz, 3H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H)。

方法 AF2

(化合物 393)

N-[6-甲基-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺



a. (R)-2-(1-羥丙-2-基)-6-甲基-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮

圓底燒瓶以 6-甲基-5-硝基-1H-異吡啶啉-1-酮(260.00 毫克, 0.0012673 莫耳)、(2R)-2-胺丙-1-醇(143 毫克, 0.00190 莫耳)、三乙胺(1.6 毫升, 0.011 莫耳)與甲醇(5 毫升, 0.1 莫耳)填充且反應在 80°C 加熱整夜。移除溶劑且以快速層析法純化殘留物以獲得淺黃色固體產物, 以及黃色固體之環化縮醛。環化縮醛取至甲醇中並加入三乙胺且在 110°C 微波加熱 1 小時以得到非環化產物。MS m/z = 263.4 (M + H)。

b. (R)-2-(6-甲基-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

(R)-2-(1-羥丙-2-基)-6-甲基-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮 (100 毫克, 0.0003813 莫耳)、吡啶(0.062 毫升, 0.00076 莫耳)、乙酐(0.0432 毫升, 0.000458 莫耳)、與二氯甲烷(5 毫升, 0.08 莫耳)之混合物在室溫下攪拌整夜。反應進行完成並在減壓下移除溶劑, 且產生之產物在真空(黃油)中乾燥並且不經任何純化於下一反應中使用。MS $m/z=305.4(M+H)$ 。

c. (R)-2-(5-胺基-6-甲基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

圓底燒瓶以 (R)-2-(6-甲基-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(110.0 毫克, 0.0003615 莫耳)與乙醇(10 毫升, 0.2 莫耳)填充且反應在 85°C 加熱並且加入於水(2 毫升, 0.1 莫耳)之氯化銨(193.4 毫克, 0.003615 莫耳)其後鐵(80.7 毫克, 0.00144 莫耳)分二部分加入並繼續加熱 30 分鐘。反應進行完成並倒入 DCM(50 毫升)且萃取。減壓下移除溶劑得到油狀純產物。MS $m/z = 275.4 (M + H)$ 。

d. (R)-2-(5-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-6-甲基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯

圓底燒瓶以 (R)-2-(5-胺基-6-甲基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯(175 毫克, 0.000638 莫耳)、2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸(210 毫克, 0.00096 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(610 毫克, 0.0016 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.28 毫升, 0.0016 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(8 毫升, 0.1 莫耳)填充且反應在 45°C 攪拌 24 小時。反應並未進行完成。反應接著以

水中止並以乙酸乙酯萃取，以 NaHCO_3 、鹽水清洗並乾燥。減壓下移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以得到淺黃色油產物。MS $m/z = 479.3$ ($M+H$)。

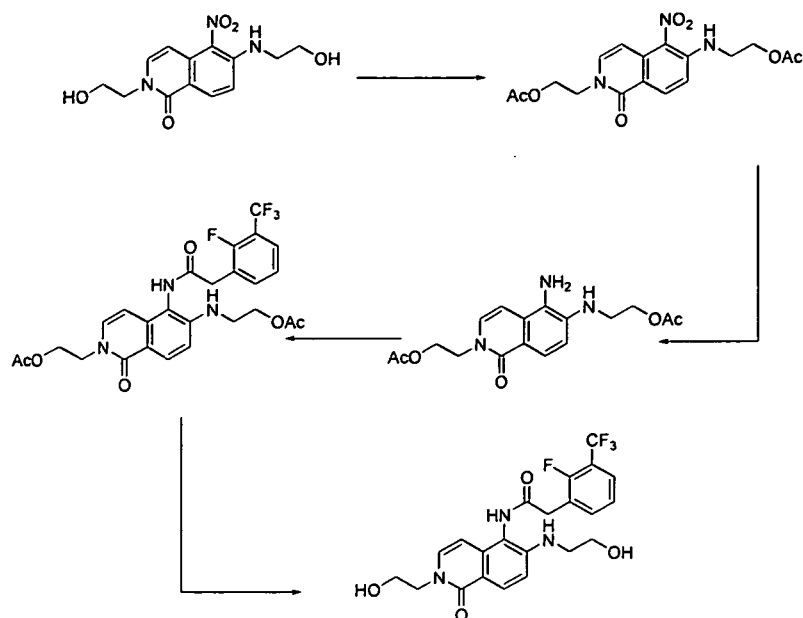
e. (R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-(2-(1-羥丙-2-基)-6-甲基-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-5-基)乙醯胺

圓底燒瓶以 (R)-2-(5-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-6-甲基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)丙基乙酯 (300.00 毫克, 6.2704×10^{-4} 莫耳)、碳酸鉀 (260 毫克, 0.0019 莫耳) 與甲醇 (20 毫升, 0.4 莫耳) 及 2 滴水填充。反應於室溫攪拌 20 分鐘。移除溶劑且反應混合物以乙酸乙酯萃取並且移除溶劑以獲得淺黃色固體產物。MS $m/z = 437.5$ ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.91 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.45$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=7.85$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=12.68$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.85$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.45$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=7.66$ Hz, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.93 (t, $J=5.66$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.67-3.51 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.28 (d, $J=7.51$ Hz, 3H)。

方法 AG

(化合物 385)

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-6-(2-羥基-乙胺基)-1-側氧基-1, 2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺



a. 2-(2-(2-乙醯氧乙基)-5-硝基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基胺基)乙酸乙酯

圓底燒瓶以 2-(2-羥乙基)-6-(2-羥乙胺基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮(300.0 毫克, 0.0010 莫耳)、乙酐(0.024 毫升, 0.0026 莫耳)、吡啶(0.33 毫升, 0.0041 莫耳)與二氯甲烷(10 毫升, 0.2 莫耳)填充且反應在 45℃ 加熱整夜。反應進行完成且移除溶劑以得到產物, 其不經任何純化於下一反應中使用。MS $m/z=378.2(M+H)$ 。

b. 乙酸 2-[6-(2-乙醯氧-乙基胺基)-5-胺基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基]-乙酯

在 85℃ 將水(10 毫升, 0.6 莫耳)加入 2-(2-(2-乙醯氧乙基)-5-硝基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-6-基胺基)乙酸乙酯(350 毫克, 0.00093 莫耳)、乙醇(20 毫升, 0.3 莫耳)與氯化銨(496.1 毫克, 0.009275 莫耳)之混合物中。鐵(207 毫克, 0.00371 莫耳)分二部分, 間隔 5 分鐘加入且反應在該溫度攪拌 1 小時。反應混合物倒入二氯甲烷(10 毫升)之後分層並

以鹽水清洗有機層且以硫酸鈉乾燥。減壓下移除溶劑且不經純化於下一反應中使用。MS $m/z = 348.5$ ($M + H$)。

c. 2-(2-(2-乙醯氧乙基)-5-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-6-基胺基)乙酸乙酯

反應瓶以乙酸 2-[6-(2-乙醯氧-乙基胺基)-5-胺基-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基]-乙酯(100.00 毫克, 0.00028788 莫耳)、2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(76.74 毫克, 0.0003454 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(274 毫克, 0.000720 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.125 毫升, 0.000720 莫耳)與二氯甲烷(3 毫升, 0.05 莫耳)填充且反應在 40°C 加熱 5 小時。移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以得到灰白固體產物。MS $m/z = 552.3$ ($M+H$)。

d. 2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-N-(2-(2-羥乙基)-6-(2-羥乙胺基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-5-基)乙醯胺

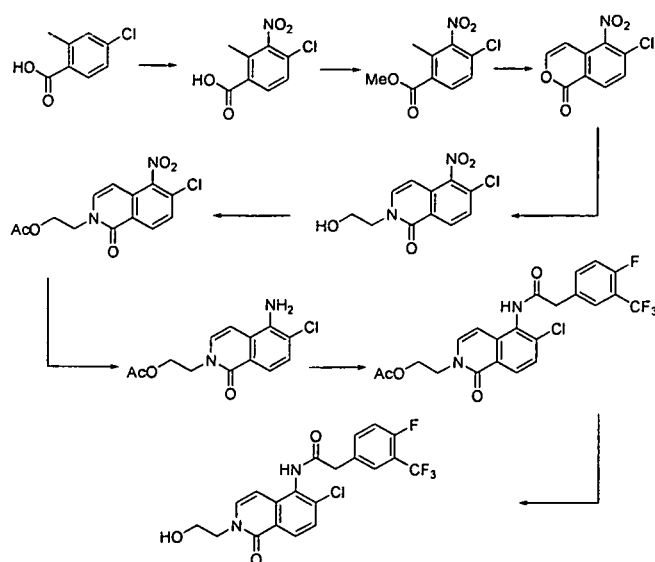
圓底燒瓶以 2-(2-(2-乙醯氧乙基)-5-(2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-6-基胺基)乙酸乙酯(120 毫克, 0.00022 莫耳)、碳酸鉀(45 毫克, 0.00033 莫耳)與甲醇(3 毫升, 0.07 莫耳)及 2 滴水填充且反應於室溫攪拌 30 分鐘並以硫酸鈉過濾並且移除溶劑且以快速層析法純化殘留物以得到白色固體產物。MS $m/z = 468.4$ ($M + H$).
 ^1H NMR (400 MHz) . 9.45 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.95$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=7.45$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.09$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=9.08$

Hz, 1H), 6.16 (d, $J=7.73$ Hz, 1H), 5.64 (t, $J=5.72$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J=5.33$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J=5.48$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.91 (t, $J=5.27$ Hz, 2H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.27 (q, $J=6.15$ Hz, 2H)。

方法 AH

(化合物 386)

N-[6-氯-2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺



a. 4-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸酯

圓底燒瓶以 4-氯-2-甲基苯甲酸酯(200 毫克, 0.001 莫耳)與硫酸(1 毫升, 0.02 莫耳)填充並在 -20°C 加入發煙硝酸(0.05 毫升, 0.001 莫耳)且反應在 70°C 攪拌 1 小時並倒入冰水, 其中 2-及 4-硝基化合物之混合物沈澱出來。沈澱物經過過濾並溶於乙酸乙酯(30 毫升)中並以飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水清洗並以硫酸鈉乾燥。減少 1/4 溶劑體積且不想要之異構物沈澱出來。沈澱物經過過濾並乾燥濾液以獲得白色固體之 1:1 之異構物混合物。MS $m/z=214.5(\text{M}-\text{H})$ 。

b. 4-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯

圓底燒瓶以 4-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸酯(11.00 克, 0.05102 莫耳)與甲醇(110 毫升, 2.7 莫耳)填充且在 0°C 加入亞硫醯氯(4.5 毫升, 0.061 莫耳)且反應在 75°C 加熱 3 小時。減壓下移除溶劑且將殘留物溶於乙酸乙酯(300 毫升)中並以碳酸氫鈉水溶液、鹽水與水清洗。混合之有機萃取物以硫酸鈉乾燥並移除溶劑以獲得酯類。MS m/z = 230.3(M + H)。

c. 6-氯-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮

壓力試管以於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升, 200 毫莫耳)之 4-氯-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(13 克, 57 毫莫耳)填充, 加入 1, 1-二甲氧-N,N-二甲基甲胺(26.5 毫升, 200 毫莫耳)且反應加熱至 120°C, 20 小時。移除溶劑並將結餘棕色殘留物溶於乙酸乙酯(600 毫升, 6000 毫莫耳)中且加入 130-270 mesh 60 A 矽膠(500 克, 6000 毫莫耳)且反應以機械攪拌器攪拌 8 小時。濾除矽膠, 以乙酸乙酯(400 毫升)清洗且在真空中移除有機物質, 並將殘留物以快速層析法(330 克矽膠, 2-50% 乙酸乙酯/己烷)純化以得到兩個產率為 14%, 純度各為 98%之異構物。MS m/z = 226.2 (M + H). ^1H NMR (400 MHz; DMSO) δ 8.35 (d, $J=8.63$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.63$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=5.91$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=6.04$ Hz, 1H)。

d. 6-氯-2-(2-羥乙基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮

微波瓶以 6-氯-5-硝基-1H-異吡啶烯-1-酮(1.0 克,

0.00443 莫耳)、乙醇胺(0.401 毫升, 0.00665 莫耳)、三乙胺(1.24 毫升, 0.0086 莫耳)與甲醇(30 毫升, 0.7 莫耳)填充且反應在 100°C 微波 1 小時。在感知所有起始材料耗盡但主要生成的產物為以胺類之氯經取代時反應完成。移除溶劑且以快速層析法純化殘留物以獲得黃色固體產物。MS m/z = 269.4 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) . 8.41 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J=44.88$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J=5.11$ Hz, 2H), 2.55 (bs, 1H)。

e. 2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯

圓底燒瓶以 6-氯-2-(2-羥乙基)-5-硝基異喹啉-1(2H)-酮(400.0 毫克, 0.00149 莫耳)、乙酐(0.21 毫升, 0.0022 莫耳)、吡啶(0.18 毫升, 0.0022 莫耳)與二氯甲烷(20 毫升, 0.2 莫耳)填充且反應在室溫攪拌整夜。移除溶劑以得到黃色固體產物。MS $m/z=311.3(M+H)$ 。

f. 2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯

圓底燒瓶以 2-(6-氯-5-硝基-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯(450.00 毫克, 0.0014484 莫耳)與乙醇(20 毫升, 0.3 莫耳)填充並在 85°C 加入於水(10 毫升, 0.6 莫耳)之氯化銨(774.8 毫克, 0.01448 莫耳)接著鐵(324 毫克, 0.00579 莫耳)分二部分加入。反應在該溫度攪拌 45 分鐘並倒入二氯甲烷(200 毫升)且萃取。移除溶劑以得到淺黃色固體純產物。MS $m/z = 281.3(M+H)$ 。

g. 2-(6-氯-5-(2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧

基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯

反應瓶以 2-(5-胺基-6-氯-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯(60.00 毫克, 0.000214 莫耳)、2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酸(57.0 毫克, 0.000256 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(203 毫克, 0.000534 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.093 毫升, 0.00053 莫耳)與二氯甲烷(3 毫升, 0.05 莫耳)填充且反應在 45℃ 攪拌 4 天。反應並未進行完成且相反的產物開始增加因此停止反應且移除溶劑並以快速層析法純化殘留物以得到淺黃色固體產物。MS m/z = 485.2 (M+H)。

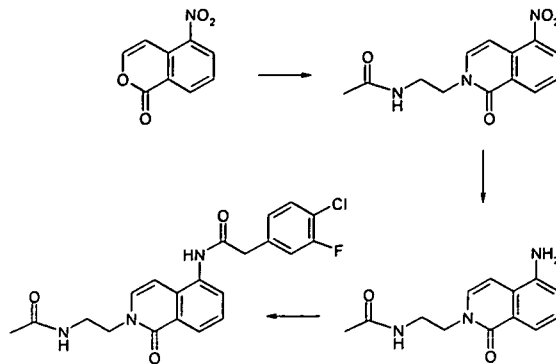
h. N-(6-氯-2-(2-羥乙基)-1-側氧基-1, 2-二氮異喹啉-5-基)-2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺

圓底燒瓶以 2-(6-氯-5-(2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙醯胺基)-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙酸乙酯(80.0 毫克, 0.000165 莫耳)、碳酸鉀(34.2 毫克, 0.000248 莫耳)與甲醇(3 毫升, 0.07 莫耳)及 2 滴水填充且反應於室溫攪拌 20 分鐘。反應接著以硫酸鈉與矽藻土過濾並且以甲醇清洗。移除溶劑且以製備 HPLC(逆相)純化殘留物以得到灰黃色固體產物。MS m/z = 443.3 (M+H) ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.15 (d, J =8.81 Hz, 1H), 7.82 (d, J =6.7 Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.59 (d, J =8.81 Hz, 1H), 7.52(t, J =9.52 Hz, 1H), 7.46 (d, J =7.40 Hz, 1H), 6.40 (d, J =7.59 Hz, 1H), 4.88 (t, J =5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J =5.55 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (q, J =5.55 Hz, 2H)。

方法 AJ

(化合物 388)

N-[2-(2-乙醯胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-3-氟-苯基)-乙醯胺



a. N-(2-(5-硝基 1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙基)乙醯胺

將 5-硝基-異吡啶烯-1-酮(5.00 克，0.0235 莫耳)、N-乙醯胺乙烯二胺(7.21 克，0.0706 莫耳)與甲醇(150 毫升，3.7 莫耳)混合置入圓底燒瓶。混合物加熱回流 1.5 小時。混合物冷卻至室溫並攪拌整夜。LC-MS 顯示起始材料完全耗盡。移除揮發物質且將產生之油以甲醇：二氯甲烷(0-10%)梯度純化。依 TLC 與 LC-MS 判定含有想要的產物之餾份，其經混合並濃縮以產生黃色固體。

b. N-(2-(5-胺基 1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙基)乙醯胺

將 N-(2-(5-硝基 1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙基)乙醯胺(3.27 克，0.0119 莫耳)、C 上之鈀(1.6 克，0.015 莫耳)與乙醇(250 毫升，4.2 莫耳)混合置入圓底燒瓶。反應混合物在氫氣、室溫下攪拌整夜。混合物經矽藻土過濾，真空下移除揮發物質產生黃色固體之標題化合物。化合物不經進一步純化取至下一步驟。

c. N-(2-(2-乙醯胺乙基)-1-側氧基-1, 2-二氫異喹啉-5-基)-2-(4-氯-3-氟苯基)乙醯胺

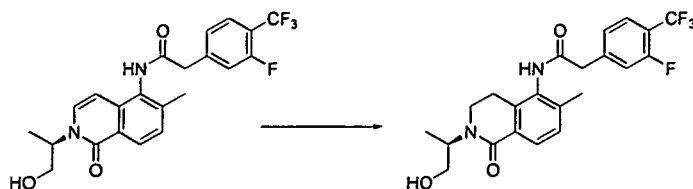
將 N-(2-(5-胺基 1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)乙基)乙醯胺(20 毫克, 0.00008 莫耳)、2-(4-氟-3-三氟苯基)乙酸(30.55 毫克, 0.0001620 莫耳)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(72.66 毫克, 0.0001911 莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(61.6 微升, 0.000353 莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升, 0.02 莫耳)混合置入 20 毫升反應瓶中。反應在 50℃加熱 2 小時,使之冷卻並倒入飽和碳酸氫鈉(200 毫升)。混合物以二氯甲烷(3X100 毫升)萃取。結合之萃取物以硫酸鈉乾燥並在真空中還原。混合物以逆相製備 HPLC 利用 pH10 之乙腈:水之梯度純化。結合之純餾份在真空中還原以產生灰白固體之化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.06 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J= 8.01 Hz), 7.96 (t, 1H, J= 5.89 Hz), 7.83 (dd, 1H, J= 7.84 Hz), 7.56 (t, 1H, J= 8.13 Hz), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J= 7.66 Hz), 7.24 (dd, 1H, J= 8.37 Hz), 6.36 (d, 1H, J= 7.63 Hz), 3.98 (t, 2H, J= 5.93 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 1.75 (s, 3H)。

方法 AK

(化合物 401)

N-[6-甲基-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1, 2, 3, 4-四氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺



a. (R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-(2-(1-羥丙-2-基)-6-甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)乙醯胺

圓底燒瓶以(R)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-(2-(1-羥丙-2-基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-基)乙醯胺(50毫克, 0.000114 莫耳)與乙醇(6毫升, 0.1 莫耳)填充並加入占重量百分比 10 在炭上之鈀(1.4 毫克, 0.000011 莫耳)並且將燒瓶抽空並注滿氫氣。抽空與注滿重複兩次且反應在一大氣壓氫氣(球)下攪拌整夜。反應混合物經矽藻土過濾且在減壓下移除溶劑。接著以快速層析法純化殘留物以得到白色固體產物。MS $m/z=439.5$ ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.70 (s, 1H), 7.78 (t, $J=7.75$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=12.25$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J=5.73$ Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.90$ Hz, 3H)。

實施例 1

P2X7 受體在巨噬細胞衍生之細胞株，例如，但不限

於，J774 (小鼠巨噬細胞株，美國品系培養收集(ATCC)，Rockville, MD, ATCC TIB-67)、P388 (小鼠細胞株，ATCC CCL-46)、P815(小鼠肥胖細胞肥胖細胞瘤衍生株，ATCC TIB-64)、THP-1 (人類單核白血球衍生細胞株，ATCC TIB202)與 U937 (衍生自組織細胞性淋巴肉瘤之人類細胞株，可誘發單核白血球分化，ATCC CRL-1593.2)以及分離培養之巨噬細胞有強烈表現。人類或非人類動物巨噬細胞利用下面提到的方法分離。

P2Z/P2X₇ 受體可在自然表現該受體之細胞以量測通道開啟，例如離子流以及/或藉由評估孔洞形成，包括監測染劑吸收或細胞溶解描繪其特徵。化合物例如 ATP、2'與 3'-(O)-(4-苯甲醯苯甲基)ATP(BzATP)會影響該些細胞細胞膜上孔洞之形成，特別在細胞外二價離子濃度低時(Buisman et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:7988 (1988); Zambon et al, Cell. Immunol 156:458 (1994); Hickman et al Blood 84:2452 (1994))。分子體積大之染劑，包括丙啶類染劑 YO-PRO-1，在紀錄細胞時可以看到其進入巨噬細胞衍生之細胞株(Hickman et al, Blood 84:2452 (1994); Wiley et al, Br J Pharmacol 112:946 (1994); Steinberg et al, J Biol Chem 262:8884 (1987))。溴化乙錠(一種螢光 DNA 探針)亦可監測，其中，細胞內之 DNA 連結溴化乙錠可觀察到螢光之增加。在細胞中，包括 HEK293 細胞以及爪蟾卵母細胞表現重組大鼠或人類 rP2X₇ 以全細胞紀錄與 YO-PRO-1 螢光顯示內流與孔洞形成(Suprenant 等人, Science 272:735

(1996); Rassendren et al, J Biol Chem 272:5482 (1997))。

本發明化合物可試驗作為 P2X₇ 受體之拮抗劑之活性。實施之試驗包括且選自於：(i)電生理學實驗；(ii)YO-PRO1 螢光；(iii)溴化乙錠螢光；(iv)自激化之巨噬細胞釋放 IL-1 β ，包括之前所述。化合物可於動物模式活體內試驗，包括發炎模式(例如，腳爪水腫模式、膠原引起之關節炎、MS 之 EAE 模式)。

人類巨噬細胞之分離

以 Blanchard 等人(Blanchard 等人, J Cell Biochem 57:452 (1995); Blanchard et al, J Immunol 147:2579 (1991)) 所述製備單核白血球衍生之人類或非人類動物巨噬細胞培養。簡單地說，單核白血球自健康自願者獲得之白血球濃縮液分離。白血球懸浮在帶有 20%血清(人類細胞用人類)、2 mM 麩醯胺、5mM HEPES 與 100 μ g/ml 鏈黴素之 RPMI1460 培養液(生命科技公司)中。使細胞附著在培養燒瓶中 1-2 小時，之後清洗掉未附著細胞。附著細胞在外加干擾素- γ (人類細胞用人類) (1000 單位/毫升)之此培養液中培養 7-14 天。利用移液管以冷的磷酸緩衝液自培養燒瓶回收巨噬細胞並置入玻璃蓋玻片供 12-24 小時候電生理學或其他實驗施行。

實施例 2

電生理實驗

利用 EPC9 膜片鉗放大器與脈波取得程式(HEKA, Lambrecht, Germany)做全細胞記錄。全細胞記錄係自細胞，

例如 J774A.1(細胞美國品系培養收集, Rockville, MD, ATCC TIB-67)獲得; 促效劑以快流 U 管輸送系統[E.M. Fenwick, A. Marty, E. Neher, J. Physiol, (London) 331, 577 (1982)]以 1-3 秒之週期施用。內部移液溶液為 140 mM 鉀-天門冬胺酸或鉀-天門冬胺酸、20 mM 氯化鈉、10 mM EGTA, 與 5 mM Hepes; 標準外部溶液為 145 mM 氯化鈉、2 mM 氯化鉀、2 mM 氯化鈣、1 mM 氯化鎂、10 mM Hepes 與 12 mM 葡萄糖。低二價外部溶液標準為不含鎂含 0.3 mM 氯化鈣。在低二價溶液中紀錄加入促效劑 1 秒, 間隔 8 分鐘, 每次加入促效劑前標準外部溶液出現 6 分鐘之電流反應做濃度反應曲線圖。該方法對防止持續性內流電流之發展為必要的。

運用 ATP((300 μ M)或 BzATP(30 μ M)(控制組)或受試驗化合物得到逆轉電位(E_{rev}), 同時運用電壓躍變自 -120 至 30 或 50 mV 使膜保持在各種電位。穿透率自 E_{rev} 運算以第一電腦 $\alpha(= P_{Na}/P_K$, 其中 p 為穿透率), 內部(i)與外部(o)濃度 $[Na]_i = 20$ mM, $[Na]_o = 145$ mM, $[K]_o = 0$ mM, and $[K]_i = 140$ mM 自 $\alpha = ([145/\exp(E_{rev}F/RT)] - 20)/140$ (其中 F 為法拉第常數, R 為氣體常數, 且 T 絕對溫度)。其他 P_x/P_{Na} 質, 當 $[X]_o = 145$ mM, $[Na]_i = 20$ mM, $[K]_i = 140$ mM, 且 $[Na]_o = [K]_o = [X]_i = 0$ mM, 係運算自 $P_x/P_{Na} = [(\exp)E_{rev}F/RT]/(20 + 140\alpha))/145$ 。依大小順序 X 為鉀、甲胺、三(羥甲基)-胺基甲烷、四乙銨與 N-甲基-D-還原葡萄糖胺。內部溶液亦含有 10 mM EGTA 與 5 mM Hepes。外部溶液亦含有 10 mM

葡萄糖與標準或低濃度二價陽離子；PH 係以 HCl、組胺酸或必要時 Hepes 維持在 7.3，且所有溶液之容積滲透濃度為 295 至 315。

實施例 3

YO-PRO1 螢光

使用光子影像系統 (IDEA) 之顯微螢光測量 (photonics, Planegg, Germany)。蓋玻片置於 Zeiss Axiovert 100 或相等反向顯微鏡之鏡臺並在油浸下以 40 倍螢光物鏡觀察。於電生理紀錄期間，轉換至低二價溶液前 3-6 分鐘，將 YO-PRO-1 (10 μ M；分子探針，Eugene, OR) 加入過熔液體並在轉換回標準二價溶液時清洗掉，在其後螢光燈開啟，且細胞以螢光異硫氰酸鹽濾片檢查。YO-PRO1 螢光利用 491/509nm 之激發/發射波長測量。在以 YO-PRO1 與不同之濃度之控制組 ATP、BzATP 或試驗化合物持續過熔 (2 毫升/分鐘) 期間，間隔 5-20 秒得到影像。每個實驗針對 10-20 個各別細胞得到 YO-PRO1 螢光之時間續列並接著平均以得到中間螢光信號。結果以 $rP2X_7$ 在 3 分鐘之中間信號表示，且在 10 分鐘之信號用以代表 $P2X_7$ 與人類巨噬細胞。所有實驗在室溫下完成。

實施例 4

溴化乙錠

藉監控溴化乙錠進入表現有 $P2X_7$ 受體之細胞在孔洞形成時來測試本發明化合物針對 $P2X_7$ 受體之拮抗劑活性。試驗在 96 孔平底微孔板中進行，該孔以含 250 微升之試

驗溶液填滿，該溶液由 200 微升之 $P2X_7$ 表現細胞(譬如，THP-1 細胞，J744 細胞等)(2.5×10^6 細胞/毫升)懸浮液組成，該懸浮液包含 $10^{-4}M$ 溴化乙錠，25 微升之高鉀緩衝溶液，該高鉀緩衝溶液含有 $10^{-5}M$ BzATP 與含有試驗化合物之 25 微升之高鉀緩衝溶液。該板以塑膠片覆蓋並且在 $37^\circ C$ 培養 1 小時。該板接著在 Perkin-Elmer 螢光讀版中讀取，激發 520nm，發射 595nm，分切寬度：Ex 15 nm，EM 20 nm。為比較之目的，BzATP (一 $P2X_7$ 受體促效劑)與 5-磷酸吡哆醛(一 $P2X_7$ 受體促效劑)在試驗中分開使用作為控制組。從獲得之讀數， IC_{50} 圖表係計算自各試驗化合物。該圖表為試驗化合物還原 50%BzATP 促效劑活性所必要濃度之負對數。

實施例 5

IL-1 β 釋放

本例說明試驗本發明化合物作為人類巨噬細胞受阿茲海默 β 澱粉樣胜肽 1-42 活化， $P2X_7$ 調節釋放 IL-1 β 之抑制劑之功效。

細胞分離

單核白血球細胞自周邊血液單核細胞分離(PBMCs)如下。全血直接堆層至 Histopack 1077-1 管柱(Sigmag 生化)並在 $800 \times g$ 離心 15 分鐘。該 PBMC 帶之細胞移至新的 50 毫升培養管中並以清洗緩衝液(磷酸緩衝鹽水，pH7.4 含 2 mM EDTA 與 5 毫克/毫升 BSA)1:1 稀釋接著在 $800 \times g$ 離心 5 分鐘。接著在清洗緩衝液中以連續再懸浮細胞沈澱清

洗細胞並在 600xg 離心 5 分鐘。重複清洗過程直到上層液清除沾染血小板(通常為 5 至 6 次清洗)。單核白血球接著自 PBMCs 以負選擇利用單核白血球分離套組(Miltenyi Biotec, Inc.)純化，套組包含非單核白血球細胞之抗體，細胞流經磁力管柱可移除連結抗體細胞，並收集單核白血球流經之體積。單核白血球以清洗緩衝液清洗一次並以每個孔洞 100,000 細胞種在 100 微升之無血清 RPMI 1640 之 96 孔盤中，且在 37°C，5% CO₂/95%濕潤之組織培養培養器中培養 1 小時。1 小時後，該培養液以 100 微升之全培養液(RPMI 1640，10% 人類血清-類型 AB (熱去活化)，25 mM HEPES，2 mM 麩醯胺，盤尼西林與鏈黴素各 50 U/ml)經取代並培養整夜(16 小時)。

給藥攝法

隔天，培養液以無或含人類 β 澱粉樣 1-42 胜肽(5 μ M)之 100 微升之新全培養液經取代並在 37°C，5% CO₂/95%濕潤之組織培養培養器中培養 5 小時。培養液接著移除並丟棄。各孔以含 1 mM 氯化鈣之 Hanks 緩衝鹽水(HBSS)清洗一次，接著加入 80 微升之 HBSS/氯化鈣抑制本發明化合物(在 HBSS/CaCl₂ 中 10x 原料，最終濃度 23 nM 與 206 nM)並在組織培養培養器中培養 15 分鐘，接著加入 10 微升之 HBSS/氯化鈣或 10 微升之苯甲醯 ATP(BzATP; 在 HBSS/CaCl₂ 中 3 mM 原料，最終濃度 300 μ M)並在組織培養培養器另行培養 30 分鐘。培養液移至新的 96 孔盤，儲存在 -70°C 直到以 ELISA(自 R&D 系統)定量 IL-1 β 的量。

細胞以 HBSS/氯化鈣清洗一次接著以 100 微升冰冷溶解液 (100 mM Tris, pH 7.6, 1% Triton X-100 與每 30 毫升含全 TM 蛋白酶抑制劑之錠劑, 自羅氏生化公司)溶解細胞。細胞溶解產物在 -70°C 儲存直到以 ELISA 定量 IL-1 β 的量。

實施例 6

活體動物模式

A. 此例說明本發明化合物在治療多發性硬化症之功效。如本文所述, 實驗性自體免疫腦脊髓炎 (EAE) 模式係用以顯示該功效。下述方法在本模式中使用。

動物

SJL/J 母小鼠, 8 週大, 自 Jackson 實驗室獲得。

抗原

髓磷脂脂蛋白 (PLP 139-151) (HSLGKWLGHPDKF) (Cat # H-2478) 自 BACHEM, Bioscience, Inc., 3700 Horizon Dr., King of Prussia, Pa. 19406, 1-610-239-0300 (phone), 1-610-239-0800 (fax) 獲得。

完全 Freund 氏佐劑 H37 Ra [1 毫克/毫升結核桿菌 H37 Ra] 自 Difco 1-800-521-0851 (Cat # 3114-60-5, 6X10 ml) 獲得。

結核桿菌亦自 Difco, 1-800-521-0851 (Cat # 3114-33-8, 6 倍, 100 毫克) 獲得。

百日咳毒素

百日咳桿菌 (含有 PBS 與乳糖之凍乾粉末) 係自 List Biological Laboratories, 1-408-866-6363 (Product #180, 50

ug)獲得。

小鼠中誘導 EAE

PLP139-151 胜肽溶於 H₂O:PBS(1:1)溶液中至濃度為 7.5 毫克/10 毫升(每群為 75 微克 PLP)，並以補充有 40 毫克/10 毫升熱殺性結核桿菌 H37Ra 之等體積 CFA 使乳化。小鼠以 0.2 毫升之胜肽乳劑於腹側(每側 0.1 毫升)注射 s.c.。同日與 72 小時後，小鼠各以 100%之於鹽水之 35ng 與 50ng 百日咳桿菌毒素靜脈注射。

臨床評估

0 期：正常

0.5 期：部分尾巴鬆弛

1 期：完全尾巴鬆弛

2 期：翻正反射受損

2.5 期：翻正反射延遲(不至微弱到階段 3)

3 期：部分後肢麻痺

3.5 期：一腿完全麻痺，且另一腿為部分麻痺

4 期：完全後肢麻痺

4.5 期：腿完全癱瘓與瀕死

5 期：因 EAE 死亡

EAE 之臨床進程

急性期：第一臨床期(10-18 天)

緩解：臨床改善期，接著為臨床期；特徵在急性期或疾病復發之高點分數至少兩天後臨床分數回復(>=一級)。

復發：在減輕伴隨至少兩天後在臨床分數增加至少一

級。

以本發明化合物治療之動物通常預期會顯示臨床分數之改善。

B. 此例說明使用動物模式測定本發明化合物治療中風功效之方法。

重量在 280-320 克之雄性 Sprague Dawley 大鼠(Charles River)，在實驗用之前，使其自由近用食物兩水並適應最少 4 天。所有用於研究之大鼠在手術前一天在下午 3 點開始禁食，但自由近用水。手術前，每一大鼠均秤重。大鼠最初以與 30% O₂，70% N₂O 混合之 5% 異氟醚(Aerrane, Fort Dodge)誘導 2-5 分鐘。大鼠接著置於循環之水暖襯墊並置入錐形罩以自然的呼吸麻醉氣體。該異氟醚減少至 2%。插入直腸探針並將體溫維持在 36.5-37.5℃。在所有手術位置之毛髮剔除且該些部位將以優碘搓揉。

手術步驟

顳肌探針置於右顳肌且監控腦溫度。大鼠之上胸堂做一中線頸切口。仔細解剖、分離並回縮胸骨乳突肌、二腹肌與胸舌骨肌以看見右、內與外頸總動脈。右頸總動脈以 5-0 絲縫線分離。在手術期間每 2-4 分鐘鬆開絲縫線使再灌注。右外頸動脈與甲狀腺上動脈亦被分離且燒灼甲狀腺上動脈，而外頸動脈遠側以 5-0 絲縫線細綁。另一 5-0 絲縫線鬆散的細綁在外總頸動脈周圍。枕動脈被分離、細綁與切開。內頸動脈被分離。

固定總與外頸動脈，動脈瘤鉗置於內頸動脈上。在外

頸動脈遠端做一小切口。塗覆有聚-L-離胺酸之 3-0 尼龍縫線接著插入外頸動脈並拉到總頸動脈。現將外頸動脈周圍鬆散綑綁之 5-0 絲縫線環繞絲線輕輕綁緊。接著切下外頸動脈且將剩餘之外頸動脈片斷與絲線輪轉以使絲線插入內頸動脈，插入之長度依大鼠之重量及品系而定。在 Sprague Dawley 大鼠中，18-19 毫米(重量小於 300 毫克之大鼠，18 毫米，重量大於等於 300 毫克之大鼠，19 毫米)之單絲被插入，有效的阻止血流入中大腦動脈。

外頸靜脈以 PE50 管插管由靜脈注射投藥化合物。插管將在先前頸背剃毛處外側並在適當的地方縫合。傷口將以縫合方法使癒合。手術期間為判定血中含氣量與葡萄糖，將導管插入右股動脈。

在單絲縫線插入兩小時後，大鼠以最初使用之相同麻醉混和物再麻醉並置回異氟醚濃度減少至 2% 之錐形罩。重新打開頸部切口使看見外頸動脈。將阻塞縫線自頸動脈完全拉開使血流恢復。切口接著以 3-0 絲線以不連續針法攏合。

化合物投藥

使 5 群，15 之隻動物蒙受上述方法。在中大腦動脈阻塞後之不同時期，化合物以各種不同劑量(劑量反應)注入(I.V.)。在預先選定之時期注入預先判定濃度，以中大腦動脈阻塞後之各不同區間開始。以賦形藥處理之控制組通常接收 0.9 毫升/小時之灌注。正控制組化合物在同時間進行。

神經學試驗

手術前，在局部缺血開始 2 小時後與局部缺血 24 小時後，執行一系列神經學試驗。姿勢性反射試驗，其設計為當大鼠在平面上以尾巴懸掛時檢驗上身姿勢。正常大鼠會將整個身體延展且前肢皆朝表面。有梗塞的大鼠會一直收縮對側肢並顯現身體旋轉的信號。大鼠對手指在肩後輕柔側推有反應。正常大鼠會抗拒此推進，而有梗塞之大鼠不會。誘出的前肢置依序對視覺與刺激進行反應。抓住動物軀幹所以前爪之側面及背面反向置於工作臺。重複試驗但此時擋住大鼠的視線。

當各實驗完成時，將所有動物以 5% 異氟醚深度麻醉，以斬首安樂死，並將腦移除，局部缺血損傷的範圍與位置由氯化四唑之組織學方法驗證。

C. 本實施例利用 2,4-二硝基苯磺酸(DNBS)誘導末端結腸炎之模式說明本發明化合物抗發炎活性(發炎性腸疾病模式)。

試驗物質與給劑模式

本發明化合物溶在 2% Tween 80 蒸餾水之賦型劑中以 50 毫克/公斤之劑量口服投藥或溶在 2% Tween 80 與 0.9% NaCl 之賦型劑中以 30 毫克/公斤腹腔內注射。給予連續七天，一天一次之劑量。劑量體積為 10 毫升/公斤。在第二天服藥兩小時後給予 DNBS 刺激。

動物

在這些研究中，雄性韋斯 Long Evans 大鼠由台灣汎球藥理研究所之動物養殖中心提供且可用由由國家實驗動

物養殖研究中心(NALBRC, Taiwan)提供之 Balb/cByJ 衍生雄性小鼠(重量為 20 ± 2 gms)。6 隻動物之空間配置可為 $45 \times 23 \times 15$ 公分。在使用之前，動物養在台灣汎球藥理研究所之正壓隔離箱(NuAire®, Mode: Nu-605, 氣流速率 50 ± 5 英尺/分鐘, HEPA 濾網)中的 APEC® (Allentown Caging, Allentown, N.J. 08501, USA)籠中，且維持在固定溫度(22°C - 24°C)及濕度(60%-80%)之環境，以 12 小時之光暗之週期，至少一週。使動物自由取食標準實驗食物(Fwusow Industry Co., Limited, Taiwan)且給予自來水。這些工作之所有方面，包括住房供給、實驗與動物處理之操作普遍符合涉及動物之生化研究之國際指引原則(CIOMS Publication No. ISBN 92 90360194, 1985)。

化學藥品

DNBS 自日本，東京，TCI 獲得，乙醇來自德國默克，斯樂錠(Sulfasalazine)購自美國 SIGMA。

設備

電秤(Tanita, model 1140, 日本)，電秤(Sartorius, R160P, 德國)，玻璃注射器(2 毫升, Mitsuba, 日本)，大鼠口針，皮下針(25G.times.1"TOP Corporation, 日本)，不鏽鋼剪刀(Klappenclear, 德國)，不鏽鋼鉗(Klappenclear, 德國)。

方法

使用三群韋斯衍生之雄性大鼠，重量 180 ± 20 gms。以結腸內灌輸 DNBS (2,4-二硝基苯磺酸 30 毫克於 0.5 毫升 30%乙醇中)誘導末端結腸炎，其後，經由插管輕緩注入 2

毫升的氣體以確保溶液仍在結腸中。試驗物質一天一次以 50 毫克/公斤之劑量口服投藥(PO)或腹膜內(IP)30 毫克/公斤連續七天。每隻動物在第二天服藥兩小時後將 DNBS 灌注到結腸末端。控制組單以賦型劑相似處理且斯樂錠 300 毫克/公斤, PO)作為參照劑。在 DNBS 刺激前 24 小時禁食動物且在最終處理後 24 小時, 犧牲並且移除結腸並秤重。實驗期間, 每天記錄腹瀉之出現。打開腹腔移除結腸前, 記下結腸與其他器官之附著。結腸秤重後, 觀察並記下結腸潰瘍之程度。根據公式: $\text{結腸(克)}/\text{BM} \times 100\%$ 計算每隻動物結腸比體重之比率。賦型劑+DNBS 組相對於賦型劑-控制組之比率之「淨」增加作為與試驗物質處理組比較之基質並且以發炎減少%表示。各試驗物質處理組相對於「淨」賦型劑+DNBS 處理組在「淨」結腸比體重比率減少 30% 或多於(30%)認為是顯著的。

D. 本實施例利用紅藻膠誘導腳水腫模式說明本化合物之抗發炎活性(發炎, 紅藻膠模式)。

試驗物質與劑量模式

本發明化合物溶在 2% Tween 80 /0.9% NaCl 之賦型劑中且在紅藻膠(1%0.1 毫升/腳)刺激前 30 分鐘以 30 毫克/公斤之劑量腹腔內投藥。劑量體積為 10 毫升/公斤。

動物

使動物條件與前實施例中提出之步驟一致。

化學藥品

紅藻膠自日本, TCI 獲得; 不含熱原之鹽水來自台灣

Astar；且阿斯匹靈(Aspirin)購自美國 ICN BioMedicals。

設備

玻璃注射器(1 毫升與 2 毫升, Mitsuba, 日本), 皮下針 24Gx1"(Top Corporation, 日本), 足趾容積測量儀 #7150 (UGO Basile, 義大利)與水細胞 25 毫米直徑, #7157 (UGO Basile, 義大利)。

方法

在將紅藻膠(0.1 毫升之 1% 腳底內懸浮)注射至右後腳 30 分鐘前, 將試驗物質(實施例)腹膜內投藥(30 毫克/公斤)至三群 Long Evans 衍生之雄性整夜禁食大鼠, 重量 150 ± 20 gms。以後腳水腫量測發炎, 在紅藻膠投藥後 3 小時以足趾容積測量儀與水細胞(25 毫米直徑, Cat. #7157)記錄。後腳水腫減輕 30%或更多($\geq 30\%$)指為顯著急性抗發炎活性。

E. 本實施例利用受單株抗體類型 II 膠原誘導關節炎之 Balb/c 小鼠之模式說明本化合物之抗發炎活性。

試驗物質與劑量模式

在膠原單株抗體注射後, 本發明化合物溶在 2% Tween 80/0.9% NaCl 之賦型劑中, 以 50 或 30 之劑量且口服 (50 和毫克/公斤)或 30 毫克/公斤腹腔內投藥, 一天一次, 連續三天。劑量體積為 20 毫升/公斤。

動物

使動物條件與前實施例中提出之步驟一致。

化學藥品

脂多醣體自美國 SIGMA 獲得；炎得淨(Indomethacin)

自美國 SIGMA 獲得； Arthrogen-CIA.TM.單株抗體 D8, F10, DI-2G 與 A2 自日本 IBL 獲得； 磷酸緩衝液鹽水購自美國 SIGMA 且 Tween 80 係自日本， Wako。

設備

足趾容積測量儀 (Ugo Basile, 義大利) 與水細胞 (Ugo Basile, 義大利)。

方法

5 群 Balb/cByJ 小鼠品系， 6-8 週齡， 用於對類型 II 膠原加上脂多醣體 (LPS) 反應之單株抗體關節炎之誘導。動物經靜脈內投藥 4 種不同 mabs 之混合， 總計第 0 天 4 毫克/老鼠， 且 72 小時後 (3 天) 接著以靜脈 25 微克之 LPS。自第 3 天， 在 LPS 投藥後 1 小時， 投藥 50 毫克/公斤 (PO) 或 30 毫克/公斤 (IP) 之 ML-659 與賦型劑 (2% Tween 80/0.9% NaCl, PO) 以及正控制炎得淨， 3 毫克/公斤 (PO)， 一天一次， 連續 3 天。用足趾容積測量儀 (Ugo Basile Cat #7150) 與水細胞 (12 毫米直徑) 在第 0、5、7、10、14 與 17 天量測兩後腳增加之體積。抑制體積增加百分比以下列公式計算：

$$\text{抑制 (\%)} : [1 - (T_n - T_0) / (C_n - C_0)] \times 100$$

其中：

Co (Cn): 賦型劑控制組第 0 天 (第 n 天) 之體積

To (Tn): 試驗化合物處理組第 0 天 (第 n 天) 之體積

兩後腳水腫減輕超過 30% 認為是顯著的。

實施例 7

神經病性疼痛模式

本實施例利用單一神經病性疼痛之坐神經接合模式說明本發明化合物止痛活性

試驗系統

使用成年 Sprague Dawley (SD) 大鼠，重量 250-300gm (Charles River Laboratories, San Diego, CA)。動物房以 12 小時光暗週期(自 7:00 A.M.至 7:00 P.M)人工光照，任意供應水與食物。動物隨意分群。

誘導模式

坐神經接合(SNL, Seltzer's 模式):

以戊巴比妥(50 毫克/公斤，i.p.)麻醉與防腐技術下，根據 Seltzer(1990)方法以牢固接合總坐神經之選擇性部位創造選擇神經損傷。簡而言之，左坐神經之高大腿高度在皮膚切開後揭露，而且在接近轉節部位，正好是後二頭肌半腱肌神經自總坐神經分支點之末端，之肌肉生硬分開。該神經接著以尖細鉗捏夾神經外膜之背側，小心不致擠壓神經下的構造固定在此處。以一 $\frac{3}{8}$ 彎曲、相反切割迷你針將一 8-0 磅處理之絲縫線插入神經中，並且牢固地接合以至於背部 $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ 之神經陷在接合線上。將肌肉層狀縫合，且以傷口鉗將皮膚合上。動物接著回到他們的住籠中。顯出手術後神經病性缺乏或缺少理毛行為之大鼠自實驗中排除。

設備

以下之設備用於目前之研究：von-Frey 細絲組(接觸-試驗感知鑑定器，North Coast Medical Inc., Morgan Hill, CA)。

統計方法：

各實驗平均數，平均數之標準誤差與統計意義分別利用微軟 Excel®以平均、平均數與奇數之標準誤差、雙尾 t 檢定函數計算。各別實驗間觀察到之效果之統計意義利用 Prism(GraphPad Software Inc., San Diego, CA)以單向或雙向變異分析(ANOVA)函數判定。統計分析以 0.95 之信賴界限與 0.05 之顯著水準完成。

實施例 8

孔洞形成

THP-1 細胞(ATCC Cat # 285-IF-100)以每孔 200,000 細胞之濃度置於 96 孔盤中且使之在含 10% FBS、100 IU/毫升盤尼西林、100 ug/毫升鏈黴素、100 ng/mL LPS 與 100 ng/毫升 IFN- γ 之 RPMI-1640 培養液中分化 16 小時。分化以後，細胞在含 100 IU/毫升盤尼西林、100 ug/毫升鏈黴素之 RPMI-1640 培養液中以本發明化合物，在適當濃度下預處理 30 分鐘。預處理之培養液接著與含 5 uM Yo-Pro 1 (Molecular Probes Cat # Y3603)及適當濃度之本發明化合物之分析緩衝液(20 mM HEPES, 10 mM 葡萄糖, 118 mM NMDG, 5 mM KCl, 0.4 mM CaCl₂)一起放置，且細胞額外培養 10 分鐘。接著加入 2', 3'-O-(4-苯甲醯苯甲基)-腺核苷 5'-三磷酸(Sigma Aldrich Cat# B6396)至最終濃度為 40 uM 且利用 Tecan Safire 讀版器在 491/509 激發/發射每分鐘測量螢光讀數共 50 分鐘。此期間溫度維持在 37°C。以藥物處理與非處理細胞間之螢光程度背景校準來計算抑制

比例。

實施例 9

IL-1 β 釋放分析

THP-1 細胞(ATCC Cat # 285-IF-100)以每孔 200,000 細胞之濃度置於 96 孔盤中且使之在含 10% FBS、100 IU/毫升盤尼西林、100 ug/毫升鏈黴素、100 ng/mL LPS 與 100 ng/毫升 IFN- γ 之 RPMI-1640 培養液中分化 16 小時。分化之後，細胞另以含 100 IU/毫升盤尼西林、100 ug/毫升鏈黴素與 100 ng/毫升新鮮 LPS 之 RPMI-1640 培養液處理 2 小時。細胞接著在含 100 IU/毫升盤尼西林、100 ug/毫升鏈黴素之 RPMI 培養液中與本發明化合物，在適當濃度下預處理 30 分鐘。預處理之後加入 2', 3'-O-(4-苯甲醯苯甲基)-腺核苷 5'-三磷酸(Sigma Aldrich Cat# B6396)至最終濃度為 250 μ M 且細胞另培養 45 分鐘。接著收集 30 μ L 之細胞上層液並且根據製造業者的建議使用 Tecan Safire 讀版器經由 ELISA 判定 IL-1 β 程度(R&D systems Cat. # HSLB50)。以藥物處理與非處理細胞間之 IL-1 β 程度背景校準來計算抑制比例。

在本申請案中提供之合成或生物之例子為說明本發明用而決非作以限制本發明之範圍。在該些例子中，所有溫度為攝氏度數(除非另行指出)。在下表中呈現符合本發明之已製備化合物與其生物活性數據。該些代表性化合物之合成依照前述之方法實施。

本發明之示範化合物

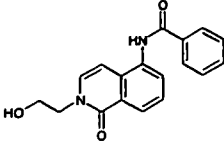
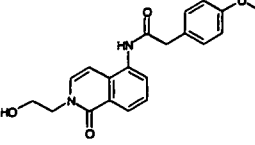
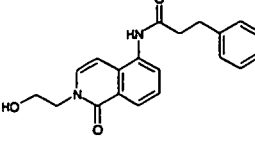
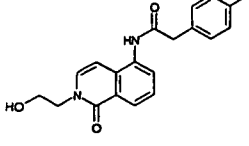
下列化合物已由或可由本文所述之合成方法製備，舉例而言，方法 A-AK。下表一之目的，各化合物之活性，其可利用實施例 9 敘述之 IL-1 β 分析方法判定，如下所示：

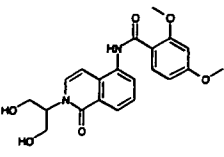
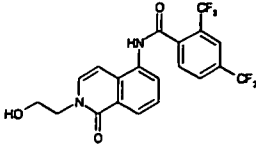
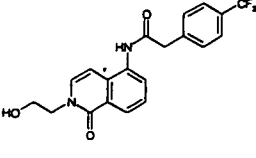
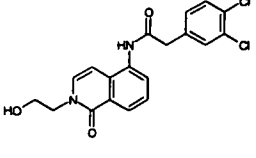
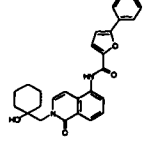
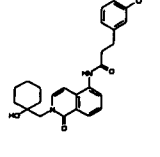
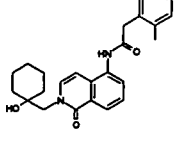
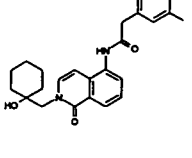
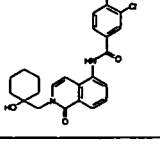
- 「+」 在濃度 0.3 μ M 化合物顯示 0-25% 抑制
- 「++」 在濃度 0.3 μ M 化合物顯示 26-50% 抑制
- 「+++」 在濃度 0.3 μ M 化合物顯示 51-75% 抑制
- 「++++」 在濃度 0.3 μ M 化合物顯示 76%或更大抑制
- 「*」 在濃度 0.1 μ M 化合物顯示 0-25% 抑制
- 「**」 在濃度 0.1 μ M 化合物顯示 26-50% 抑制
- 「***」 在濃度 0.1 μ M 化合物顯示 51-75% 抑制
- 「****」 在濃度 0.1 μ M 化合物顯示 76%或更大抑制

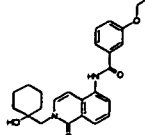
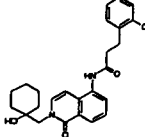
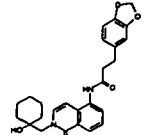
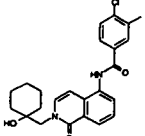
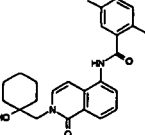
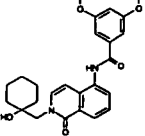
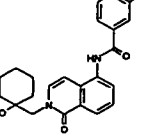
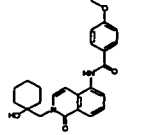
帶有以「++++」或「****」代表抑制百分比之化合物為特別重要的。

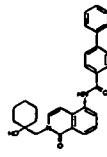
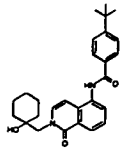
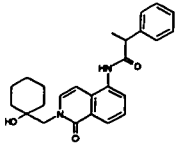
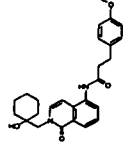
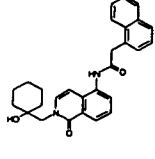
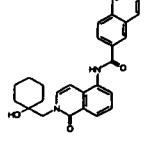
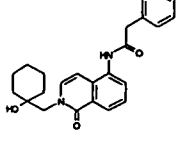
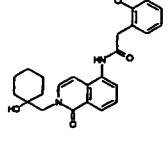
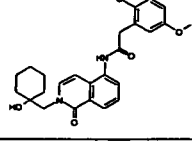
關於以下呈現之質譜(MS)資料，「 Δ 」代表觀察之可能鈉離子加成物。

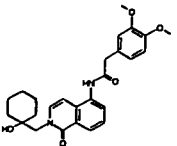
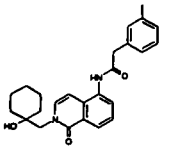
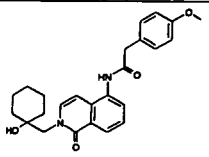
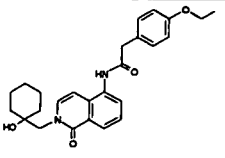
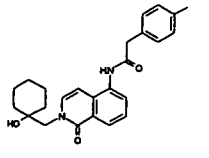
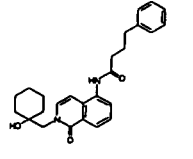
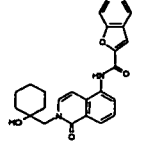
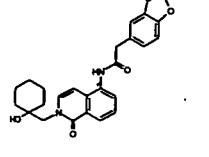
表一：示範化合物之 IL-1 β 抑制

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
1		308.34	309.00	+
2		352.39	353.10	+
3		336.39	337.50	+++
4		356.81	356.90	++

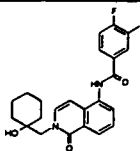
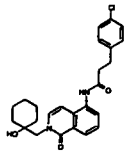
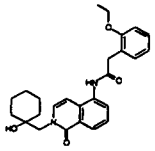
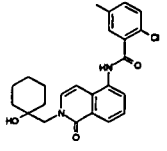
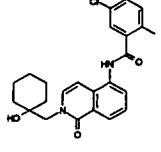
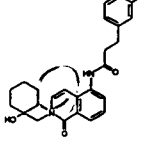
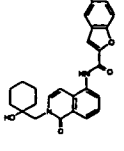
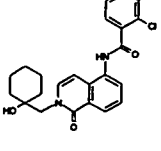
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
5		398.41	399.30	+
6		444.33	445.00	++
7		390.36	391.40	++
8		391.25	392.80	++++
9		442.51	443.44	*
10		434.53	435.57	*
11		432.56	433.52	
12		418.53	419.50	
13		440.92	441.35	

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
14		420.51	421.39	
15		438.95	439.55	
16		448.52	449.45	
17		424.93	425.12	+
18		404.51	405.51	
19		436.51	437.55	*
20		390.48	391.38	*
21		420.51	421.38	*

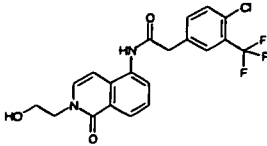
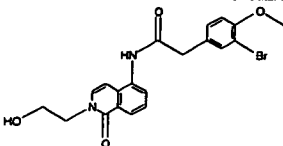
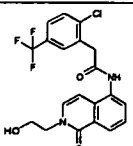
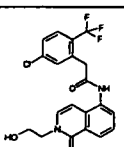
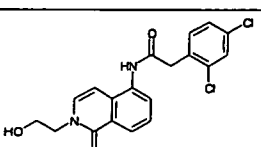
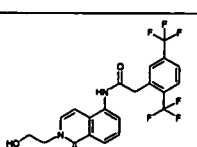
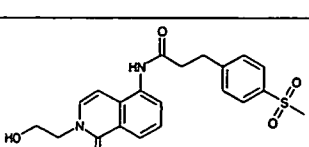
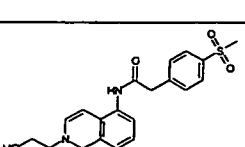
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
22		452.55	453.34	*
23		432.56	433.53	*
24		404.51	405.52	**
25		434.53	435.60	+
26		440.54	441.47	+
27		426.51	427.41	+
28		408.47	409.50	+
29		420.51	421.39	++
30		450.53	451.39	+

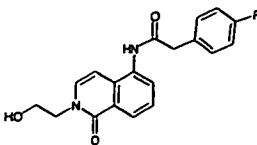
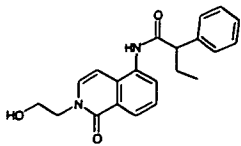
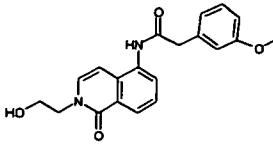
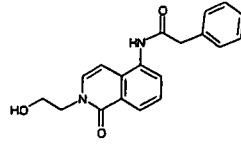
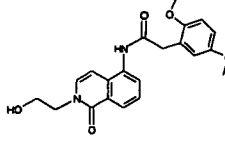
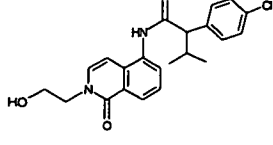
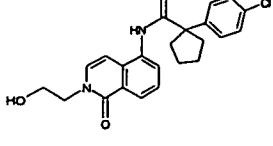
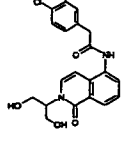
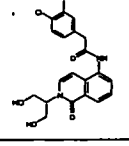
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
31		450.53	451.38	+
32		404.51	405.52	+
33		420.51	421.40	+
34		434.53	435.62	+
35		404.51	405.55	++
36		418.53	419.51	++
37		416.47	417.43	+
38		434.49	435.56	+

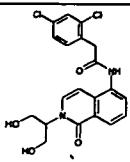
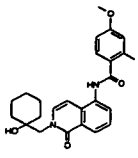
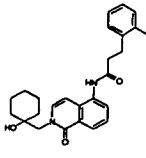
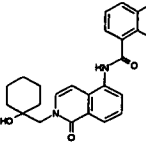
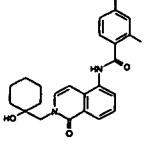
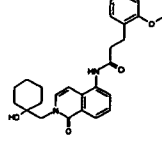
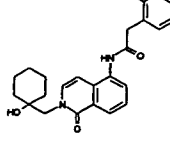
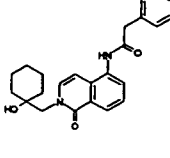
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
39		450.53	451.38	+
40		434.53	435.61	+
41		424.93	425.14	
42		424.93	425.12	
43		434.49	435.54	
44		448.52	449.43	
45		446.57	447.47	
46		418.53	419.51	
47		450.53	451.19	+

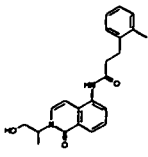
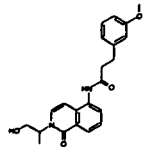
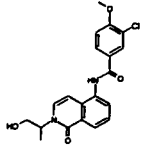
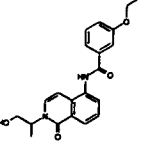
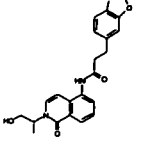
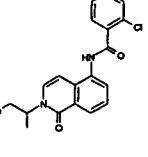
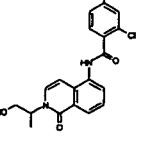
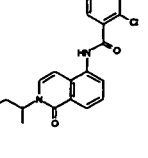
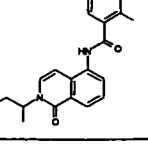
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
48		408.47	409.33	+
49		438.95	439.20	+
50		434.53	435.30	+
51		424.93	425.11	+
52		424.93	425.10	+
53		418.53	419.40	+
54		450.92	451.14	++
55		424.93	425.11	+

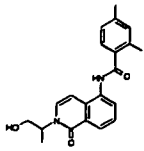
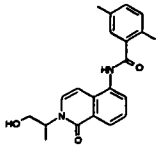
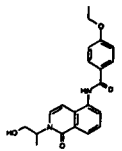
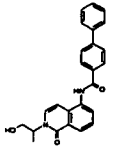
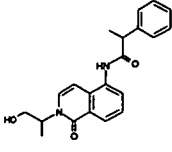
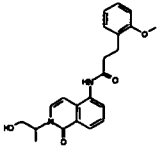
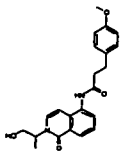
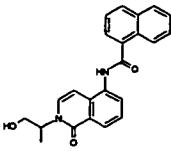
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
56		420.51	421.19	+
57		432.56	433.49	
58		438.95	439.56	++
59		432.56	433.56	++
60		392.38	393.20	++
61		472.38	473.40	+
62		472.38	473.00	++++
63		380.40	381.20	+
64		458.36	459.00	+++

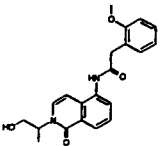
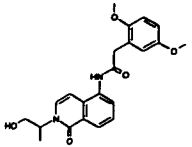
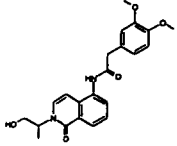
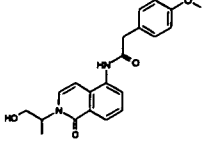
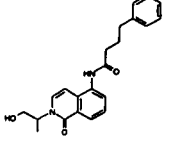
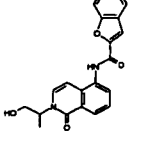
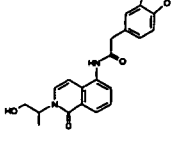
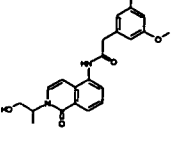
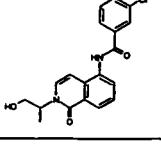
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
65		424.80	425.20	++++
66		431.28	432.70	++++
67		424.80	424.80	+
68		424.80	425.30	++
69		391.25	391.00	++++
70		458.36	459.00	++
71		414.48	415.20	+
72		400.45	401.20	+

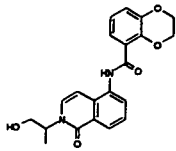
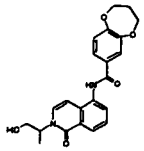
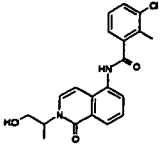
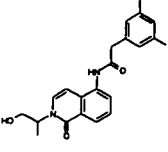
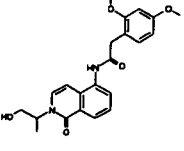
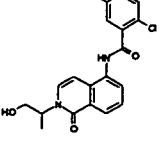
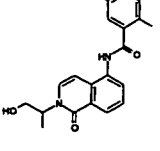
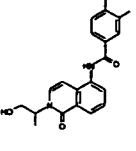
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
73		340.35	341.00	++
74		350.42	351.10	+
75		352.39	352.80	+
76		322.36	323.20	+
77		382.41	383.00	+
78		398.89	399.30	+
79		410.90	411.20	+
80		421.28	421.20	++++
81		454.83	455.10	++++

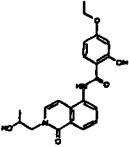
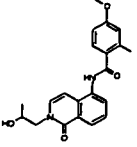
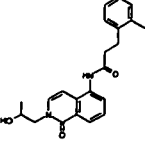
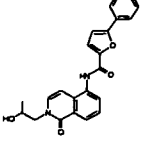
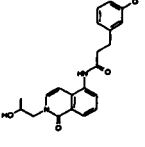
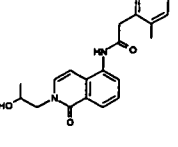
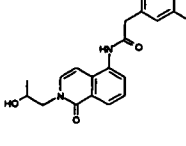
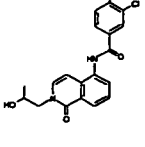
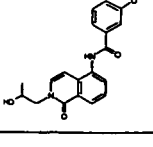
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
82		421.28	420.80	+++
83		420.51	421.38	*
84		418.53	419.49	*
85		404.51	405.56	*
86		404.51	405.56	*
87		434.53	435.57	*
88		424.93	425.16	*
89		404.51	405.54	*

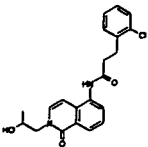
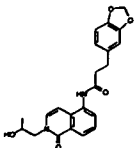
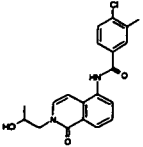
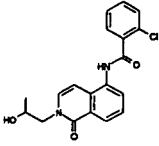
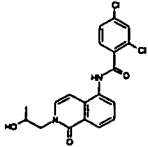
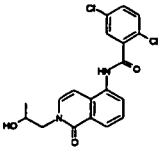
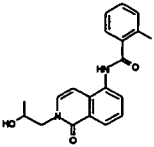
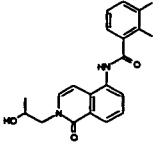
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
90		364.44	365.41	**
91		380.44	381.35	*
92		386.83	387.18	*
93		366.41	367.35	*
94		394.42	395.28	*
95		356.81	357.47	*
96		391.25	391.29	*
97		391.25	391.30	*
98		350.42	351.47	*

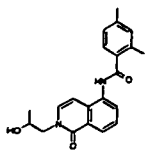
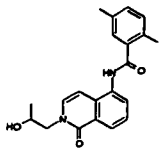
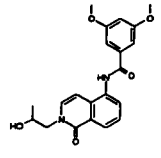
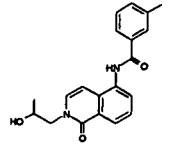
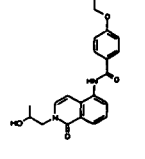
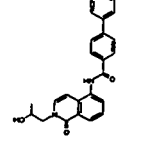
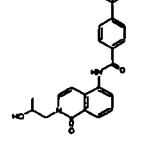
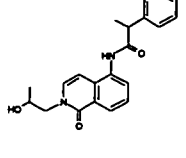
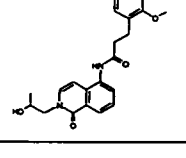
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
99		350.42	351.48	*
100		350.42	351.47	*
101		366.41	367.23	*
102		398.46	399.20	*
103		350.42	351.31	*
104		380.44	381.33	*
105		380.44	381.48	*
106		372.42	373.30	*

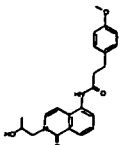
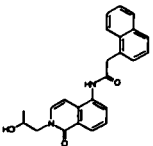
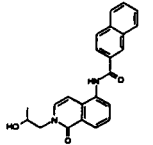
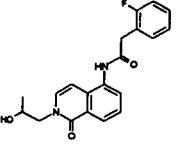
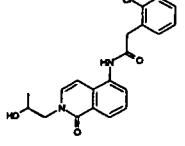
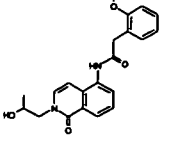
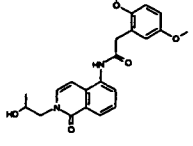
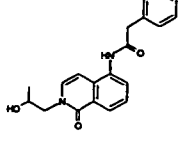
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
107		366.41	367.32	*
108		396.44	397.29	*
109		396.44	397.30	*
110		366.41	367.34	*
111		364.44	365.41	*
112		362.38	363.31	*
113		380.40	381.31	*
114		396.44	397.14	*
115		370.83	371.12	*

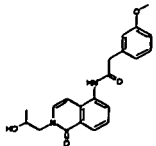
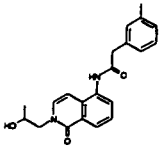
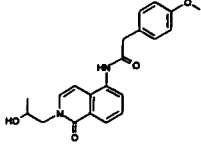
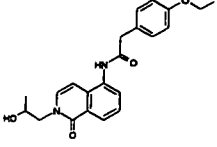
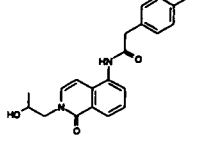
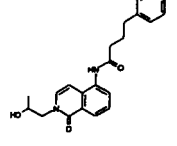
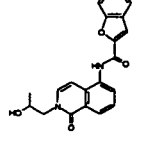
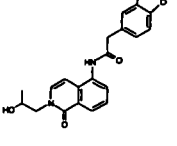
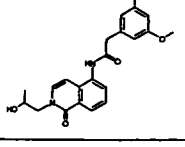
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
116		380.40	381.30	*
117		394.42	395.27	*
118		370.83	371.11	**
119		364.44	365.36	*
120		396.44	397.29	*
121		370.83	371.12	*
122		370.83	371.11	*
123		366.41	367.32	*

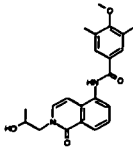
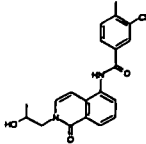
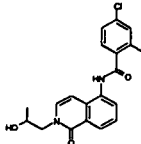
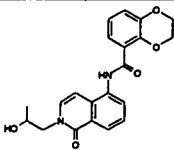
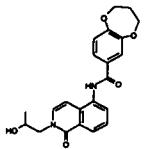
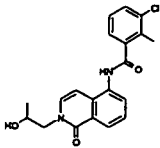
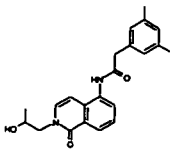
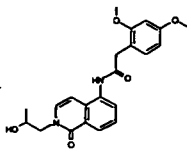
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
124		382.41	383.43	*
125		366.41	367.28	*
126		364.44	365.42	**
127		388.42	389.23	*
128		380.44	381.33	*
129		378.47	379.47	*
130		364.44	365.37	**
131		386.83	387.17	*
132		366.41	367.35	*

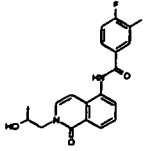
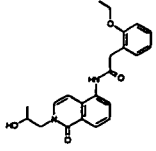
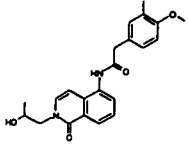
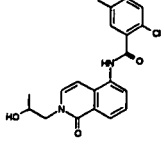
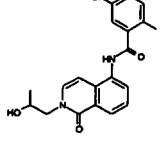
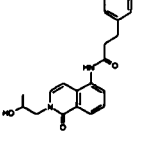
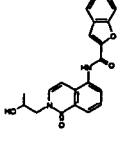
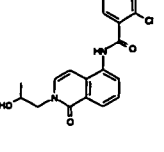
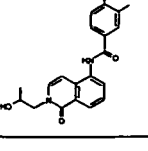
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
133		384.86	385.49	**
134		394.42	395.28	*
135		370.83	371.10	*
136		356.81	357.46	*
137		391.25	391.31	*
138		391.25	391.27	*
139		336.39	337.45	**
140		350.42	351.49	*

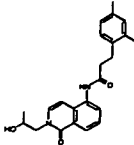
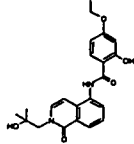
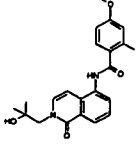
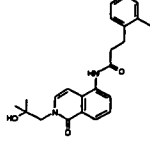
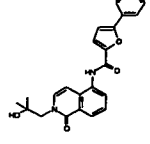
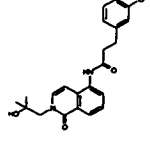
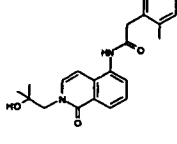
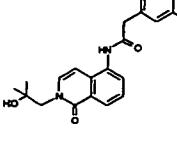
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
141		350.42	351.49	*
142		350.42	351.48	*
143		382.41	383.39	*
144		336.39	337.41	*
145		366.41	367.34	*
146		398.46	399.18	*
147		378.47	379.34	*
148		350.42	351.31	*
149		380.44	381.32	*

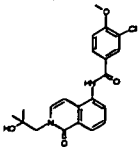
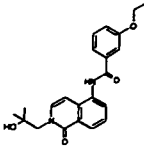
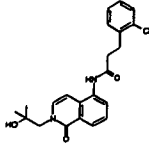
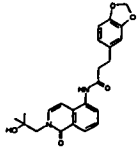
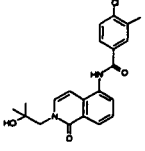
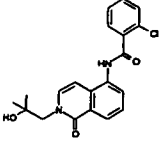
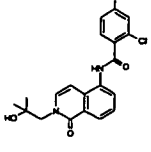
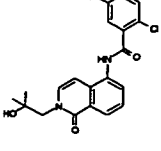
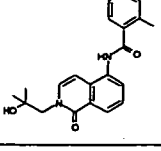
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
150		380.44	381.47	**
151		386.45	387.27	*
152		372.42	373.32	*
153		354.38	355.40	*
154		370.83	371.05	*
155		366.41	367.34	*
156		396.44	397.30	**
157		350.42	351.47	*

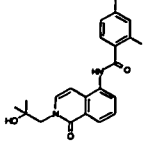
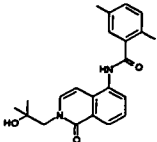
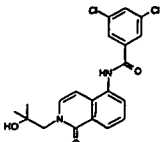
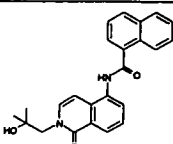
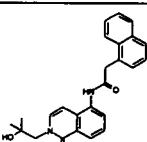
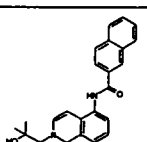
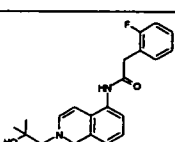
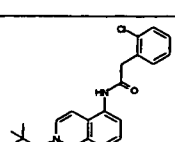
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
158		366.41	367.32	*
159		350.42	351.45	*
160		366.41	367.30	*
161		380.44	381.46	*
162		350.42	351.46	*
163		364.44	365.41	*
164		362.38	363.30	*
165		380.40	381.46	*
166		396.44	397.29	*

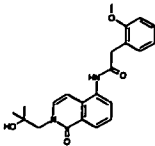
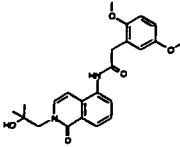
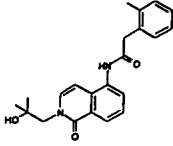
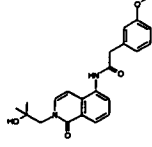
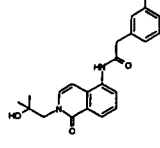
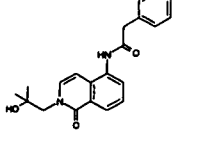
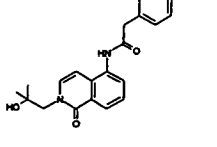
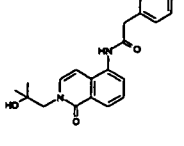
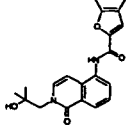
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
167		380.44	381.47	*
168		370.83	371.08	*
169		370.83	371.12	*
170		380.40	381.46	**
171		394.42	395.27	*
172		370.83	371.07	***
173		364.44	365.38	**
174		396.44	397.12	*

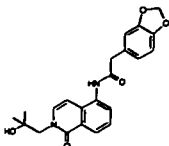
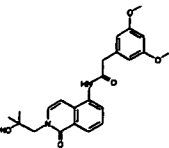
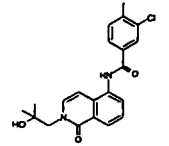
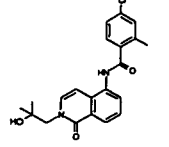
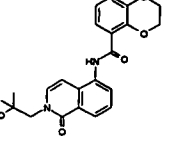
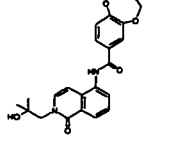
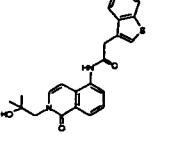
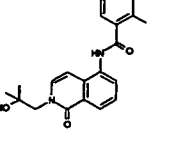
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
175		354.38	355.42	*
176		380.44	381.47	*
177		380.44	381.47	*
178		370.83	371.09	*
179		370.83	371.07	*
180		364.44	365.39	*
181		396.83	397.21	*
182		370.83	371.08	*
183		366.41	367.35	**

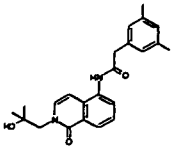
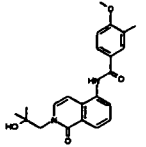
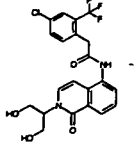
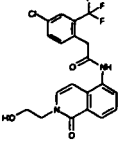
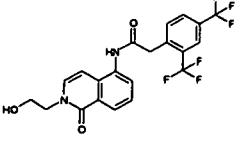
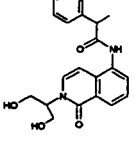
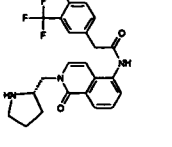
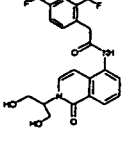
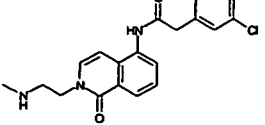
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
184		378.47	379.45	*
185		396.44	397.14	*
186		380.44	381.33	*
187		378.47	379.39	*
188		402.45	403.23	*
189		394.47	395.29	*
190		392.50	393.36	*
191		378.47	379.45	*

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
192		400.86	401.35	*
193		380.44	381.47	*
194		398.89	399.15	*
195		408.45	409.47	*
196		384.86	385.47	*
197		370.83	371.08	***
198		405.28	405.38	*
199		405.28	405.37	*
200		350.42	351.48	*

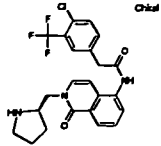
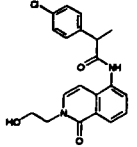
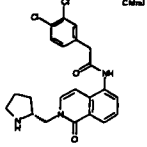
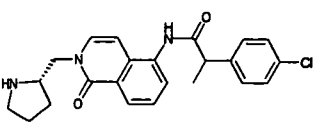
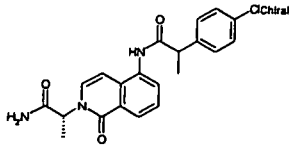
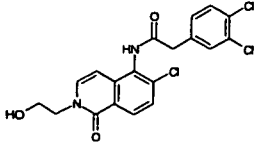
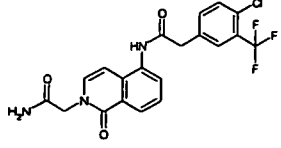
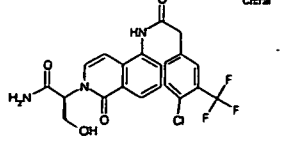
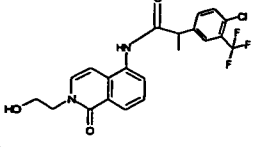
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
201		364.44	365.36	*
202		364.44	365.37	*
203		405.28	405.31	*
204		386.45	387.27	*
205		400.48	401.40	*
206		386.45	387.26	*
207		368.41	369.21	*
208		384.86	385.41	*

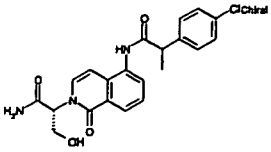
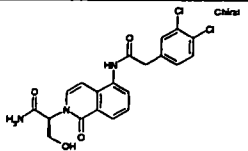
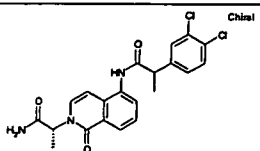
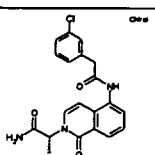
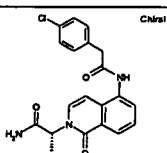
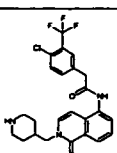
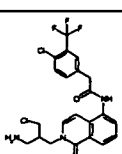
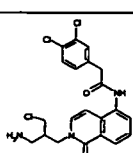
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
209		380.44	381.48	*
210		410.47	411.59	*
211		364.44	365.39	*
212		380.44	381.48	**
213		364.44	365.39	*
214		380.44	381.37	*
215		394.47	395.29	**
216		364.44	365.41	*
217		376.41	377.33	*

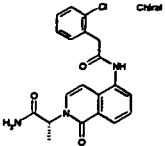
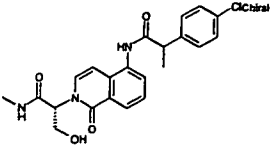
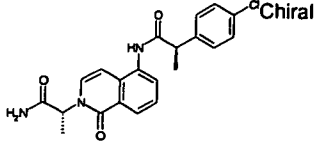
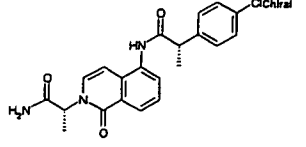
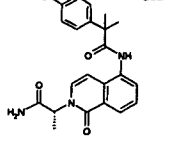
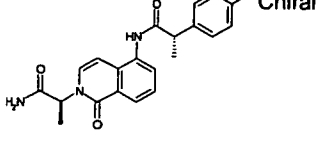
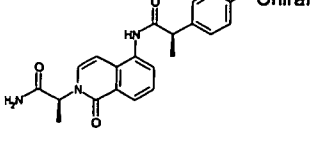
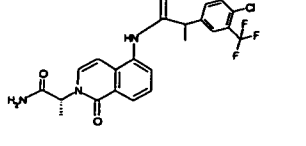
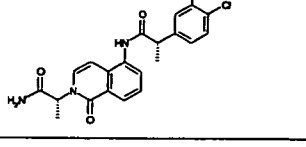
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
218		394.42	395.26	*
219		410.47	411.48	*
220		384.86	385.26	**
221		384.86	385.31	**
222		394.42	395.27	*
223		408.45	409.48	*
224		406.50	407.36	**
225		384.86	385.26	*

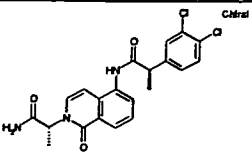
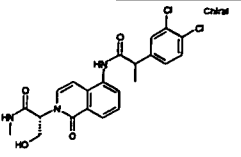
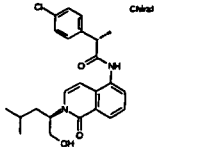
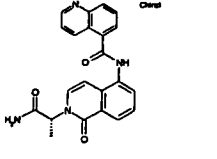
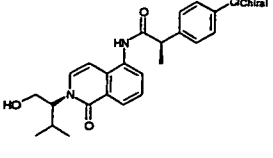
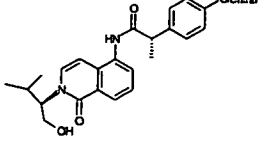
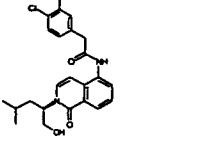
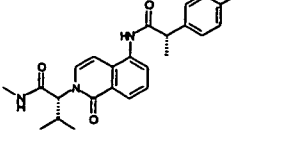
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
226		378.47	379.40	*
227		380.44	381.48	*
228		454.83	455.10	+++
229		424.80	425.30	+++
230		458.36	459.10	++++
231		400.86	401.30	++
232		463.88	464.20	++++
233		488.38	489.00	++
234		404.30	403.90	+++

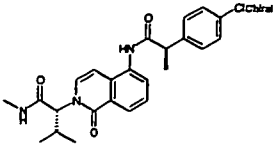
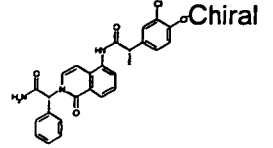
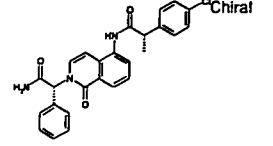
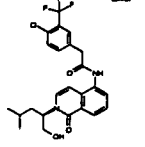
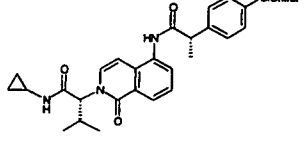
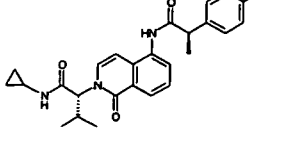
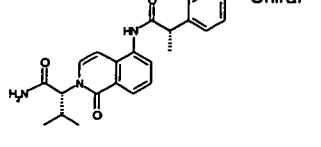
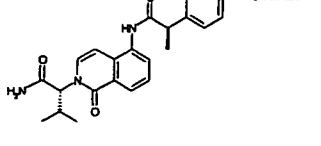
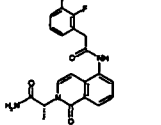
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
235		437.85	437.60	++++
236		418.28	418.20	++++
237		451.83	452.20	++++
238		451.83	452.60	++++
239		418.28	418.30	++++
240		397.86	398.40	++++
241		451.83	452.10	++++
242		409.91	409.40	++

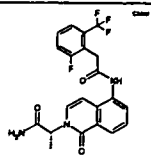
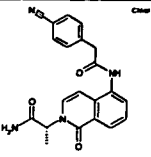
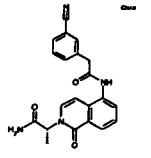
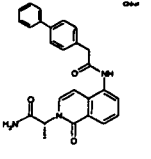
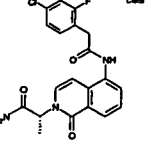
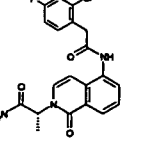
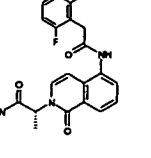
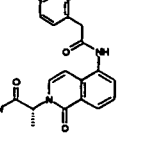
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
243		463.88	464.10	++++
244		370.83	371.30	++
245		430.33	429.70	++++
246		409.91	409.60	+++
247		397.86	397.50	++++
248		425.70	426.90	+
249		437.80	437.40	++++
250		467.83	468.30	++++
251		438.83	438.90	++++

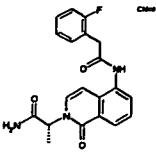
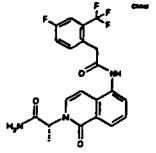
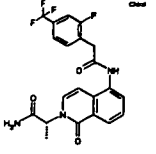
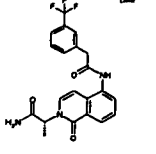
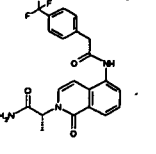
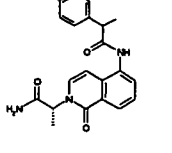
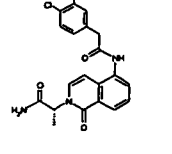
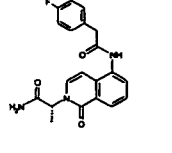
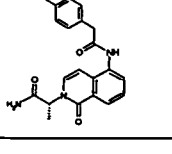
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
252		413.86	414.30	+++
253		434.28	434.10	++
254		432.31	433.80	++++
255		383.83	385.60	++++
256		383.83	383.90	++++
257		477.91	478.20	++++
258		486.32	486.20	++++
259		452.77	453.20	+++

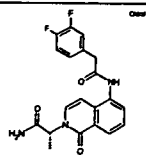
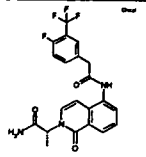
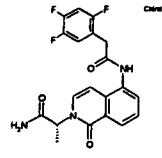
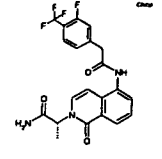
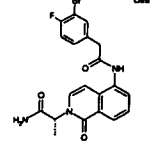
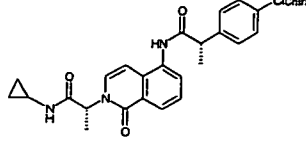
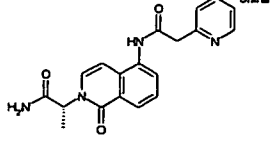
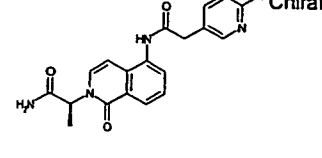
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
260		383.83	384.00	+
261		427.89	427.80	+++
262		397.86	400.00	++++
263		397.86	398.50	++++
264		411.89	412.10	++
265		397.86	398.40	++++
266		397.86	397.80	++++
267		465.86	466.10	++++
268		432.31	432.10	++++

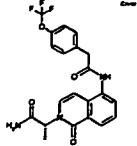
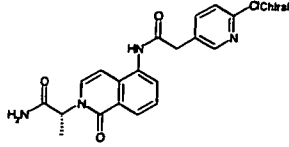
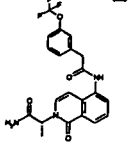
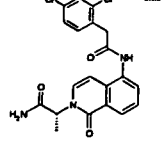
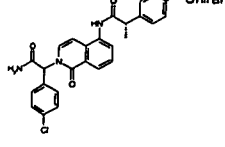
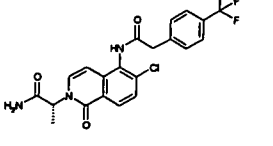
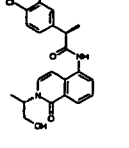
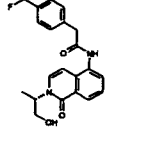
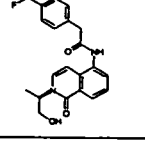
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
269		432.31	433.50	++++
270		462.33	462.40	++++
271		426.94	427.20	++++
272		386.41	386.70	+
273		412.91	413.10	++++
274		412.91	413.30	++++
275		447.36	447.20	++++
276		439.94	440.30	++++

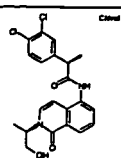
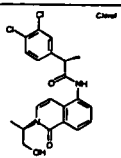
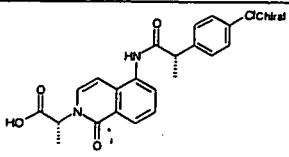
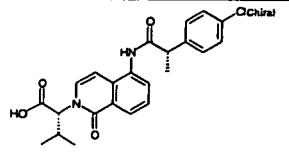
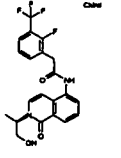
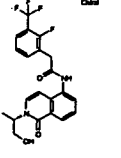
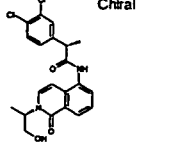
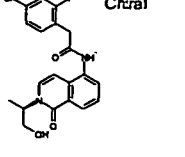
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
277		439.94	440.30	++++
278		494.38	494.20	++++
279		459.93	460.00	++++
280		480.91	481.10	++++
281		465.98	465.80	++++
282		465.98	466.20	++++
283		425.91	426.20	++++
284		425.91	426.20	++++
285		435.38	436.30	++++

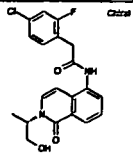
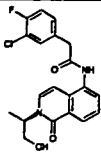
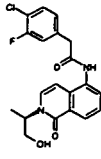
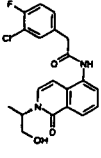
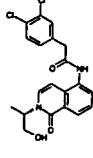
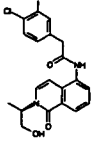
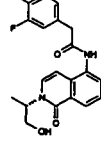
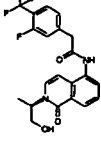
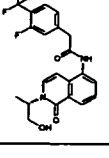
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
286		435.38	436.00	++
287		374.40	374.80	++
288		374.40	374.90	+
289		425.49	426.10	++++
290		401.82	402.10	++++
291		401.82	402.20	++++
292		385.37	386.20	+
293		385.37	386.20	++++

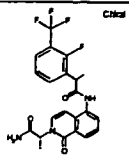
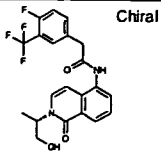
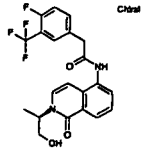
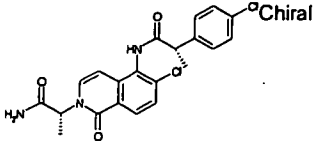
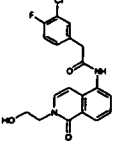
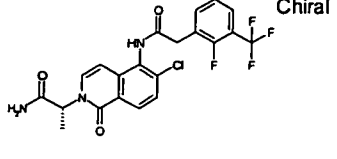
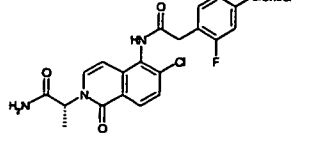
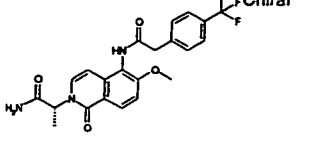
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
294		367.38	367.80	++
295		435.38	436.10	+++
296		435.38	436.40	++++
297		417.39	418.40	++++
298		417.39	418.40	++++
299		381.41	382.10	++++
300		401.82	402.10	++++
301		401.82	402.20	++++
302		381.41	382.20	++++

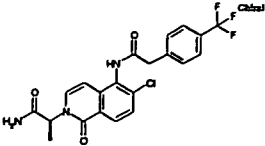
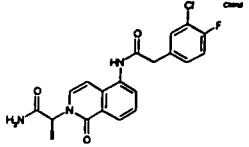
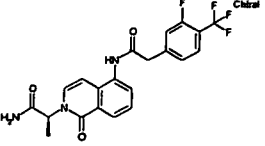
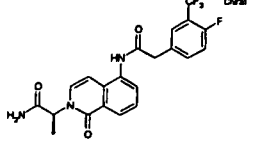
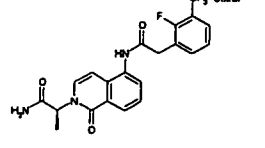
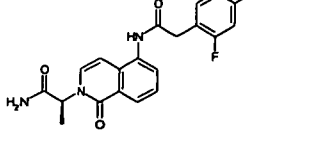
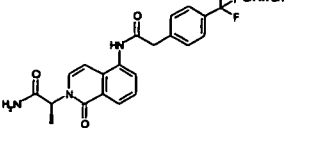
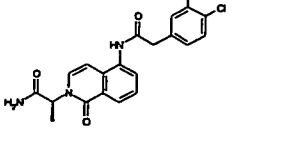
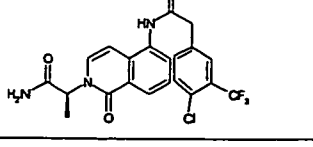
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
303		385.37	386.30	++++
304		435.38	436.20	++++
305		403.36	404.10	++++
306		435.38	436.10	++++
307		446.27	448.20	++++
308		437.92	438.30	+++
309		350.38	351.00	+
310		384.82	385.10	+

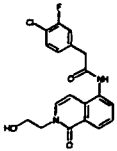
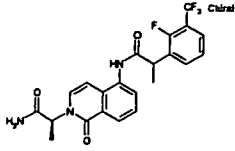
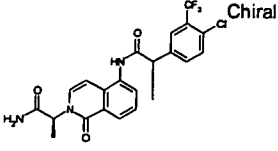
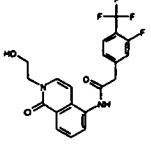
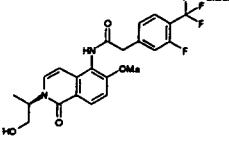
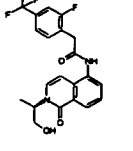
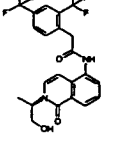
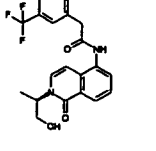
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
311		433.38	434.10	+++
312		384.82	385.10	+
313		433.38	434.00	+
314		418.28	418.10	++++
315		494.38	494.20	+++
316		451.83	452.20	++++
317		419.31	419.30	++++
318		404.39	405.00	+++
319		404.39	405.10	++++

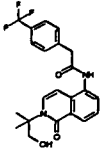
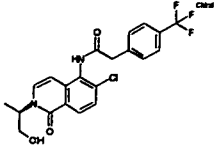
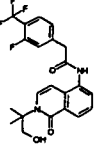
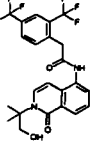
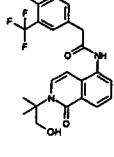
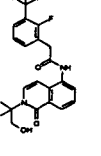
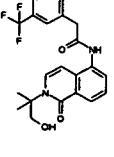
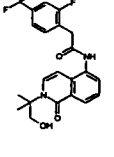
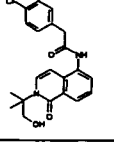
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
320		419.31	419.30	++++
321		419.31	419.20	++++
322		398.84	399.00	++
323		426.90	427.10	+++
324		422.38	423.20	++++
325		422.38	422.90	++++
326		419.31	419.30	+++
327		388.82	389.30	++++

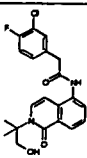
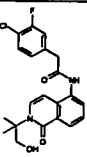
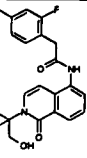
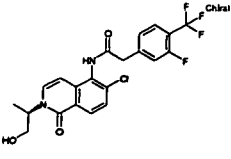
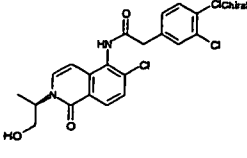
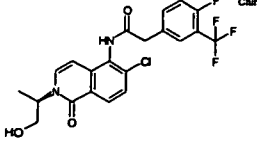
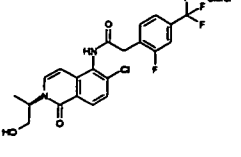
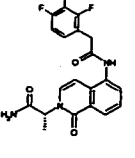
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
328	 Chiral	388.82	389.00	+++
329	 Chiral	388.82	389.30	+++
330	 Chiral	388.82	389.00	++++
331	 Chiral	388.82	389.10	+++
332	 Chiral	405.28	405.00	++++
333	 Chiral	405.28	405.10	++++
334	 Chiral	388.82	389.10	+++
335	 Chiral	422.38	423.30	++++
336	 Chiral	422.38	423.20	++++

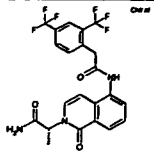
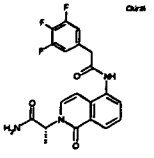
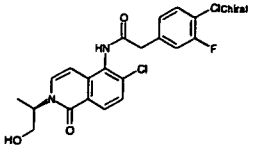
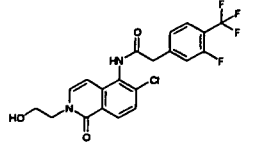
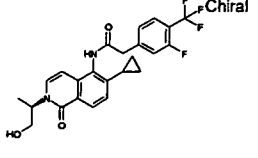
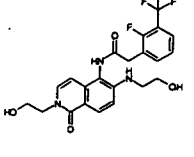
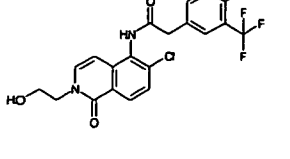
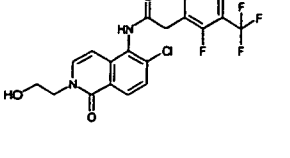
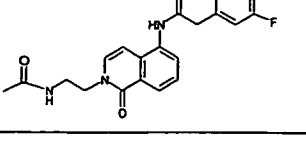
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
337		449.40 ^Δ	472.40	++++
338		422.38	423.30	++++
339		422.38	423.20	++++
340		432.31	432.10	++++
341		374.80	374.90	++++
342		469.82	470.20	++++
343		436.27	437.30	++
344		447.41	448.30	++++

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
345		451.83	452.10	++++
346		401.82 Δ	424.20	++++
347		435.38 Δ	458.00	++++
348		435.38 Δ	458.00	++++
349		435.38 Δ	458.00	++++
350		401.82 Δ	424.00	++++
351		417.39 Δ	440.30	++++
352		401.82 Δ	424.10	++++
353		451.83 Δ	474.10	++++

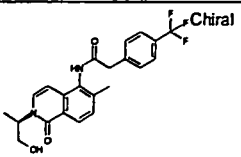
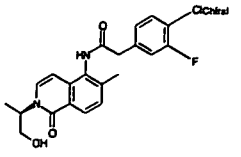
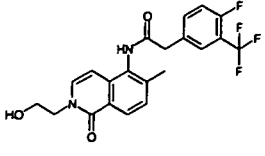
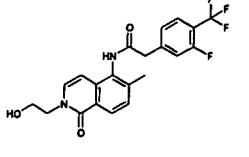
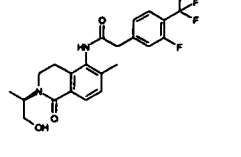
ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
354		374.80	375.00	++++
355		449.40 Δ	472.40	++++
356		465.86 Δ	488.00	++++
357		408.35	409.10	++++
358		452.40	452.90	+
359		422.38	423.20	++++
361		472.38	473.40	++++
362		438.83	439.10	++++

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
363		418.41	419.40	+++
364		438.83	439.20	++++
365		436.40	437.20	++++
366		486.41	487.20	+
367		436.40	437.20	++++
368		436.40	437.20	++++
369		452.86	453.20	++++
370		436.40	437.20	++++
371		419.31	419.20	+++

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
372		402.85	403.20	+
373		402.85	403.20	+++
374		402.85	403.10	++++
375		456.82	457.00	++++
376		439.72	440.40	++++
377		456.82	457.40	++++
378		456.82	457.40	++++
379		403.36	404.10	++++

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
380		485.38	486.30	++++
381		403.36	404.20	++++
382		423.27	423.30	++++
383		442.79	443.30	++++
384		462.44	463.50	++++
385		467.42	468.40	+
386		442.79	443.30	++++
387		442.79	443.20	++++
388		415.85	416.30	

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1 β %抑制@ 0.3 或 0.1 μ M
389		415.85	416.30	
390		449.40	449.90	+
391		465.86	466.30	++++
392		399.40	400.00	++++
393		436.40	437.40	++++
394		436.40	437.50	++++
395		436.40	437.50	++++
396		422.38	423.30	++++

ID	結構	MW	MS (Obs)	IL-1β%抑制@ 0.3 或 0.1μM
397		418.41	419.40	++++
398		402.85	403.50	++++
399		422.38	423.30	
400		422.38	423.20	++++
401		438.42	439.5	

表一化學式中 chiral 代表對掌性。

IC₅₀ 之測定

表一提到之化合物如本文所述之細胞模式試驗活性。特別地，在測試時細胞以不同量之化合物預處理且釋放之 IL-1 β 如同前述實施例 9 測定。進行量測且 IC₅₀ 值如下表 2 所示，其係使用 GraphPad Prism 軟體將資料套入 4 個參數對數方程式 (GraphPad Software, Inc.)。方程式可以下列公式表示：

$$Y = \text{下 端} + (\text{上 端} - \text{下 端}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

其中 X 為濃度之指數，Y 為反應並且 Y 以 Sigmoid 曲線始自下端而後至上端。

表二：示範化合物之 IL-1 β IC₅₀

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
1	>1000
2	>1000
3	272.40
4	316.90
5	>1000
6	311.30
7	288.90
8	30.27
61	>1000
62	22.21
63	>1000
64	113.00
65	2.21
66	110.10
67	>1000
68	720.30
69	10.75
70	405.90
71	>1000
72	>1000

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
73	532.00
74	>1000
75	>1000
76	>1000
77	>1000
78	>1000
79	>1000
80	27.52
81	27.75
82	227.70
228	211.90
229	187.10
230	160.50
231	374.10
232	10.67
233	390.70
234	144.50
235	70.57
236	46.59
237	6.27

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
238	1.26
239	4.05
240	11.77
241	23.61
242	355.80
243	35.79
245	46.45
246	113.30
247	18.78
248	>1000
249	4.83
250	15.10
251	57.27
252	160.80
253	762.60
254	25.32
255	21.55
256	34.36
257	38.96
258	9.92

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
259	208.30
260	694.40
261	188.00
262	73.07
263	13.29
264	442.50
265	15.21
266	38.71
267	3.19
268	3.92
269	8.97
270	37.43
271	60.63
272	>1000
273	3.54
274	14.52
275	19.80
276	53.30
277	81.96
278	57.98

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
279	105.80
280	121.00
281	7.39
282	33.77
283	9.70
284	6.91
285	6.62
286	373.80
287	332.50
288	>1000
289	53.04
290	7.63
291	20.60
292	>1000
293	44.43
294	663.00
295	184.30
296	17.93
297	16.62
298	7.91

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
299	24.77
300	5.96
301	3.57
302	32.15
303	15.51
304	5.84
305	36.28
306	5.07
307	18.51
308	302.40
309	>1000
310	>1000
311	150.40
312	>1000
313	713.10
315	220.60
316	2.29
317	93.70
318	132.50
319	25.11

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
320	9.54
321	13.42
322	571.80
323	320.20
324	22.09
325	84.64
326	122.20
327	39.42
328	202.40
329	205.50
330	13.30
331	163.10
333	1.01
334	202.10
335	9.31
336	49.76
337	9.15
338	48.06
339	10.50
340	18.30

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
341	52.63
342	7.05
343	395.00
344	48.17
345	112.60
346	66.88
347	31.22
348	20.80
349	48.93
350	13.65
351	35.83
352	32.66
353	29.64
354	84.16
355	36.93
356	15.50
357	14.64
358	438.70
359	43.09
361	14.30

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
362	1.14
363	167.00
364	10.49
365	41.13
366	788.50
367	106.00
368	60.27
369	14.97
370	134.00
371	156.90
372	420.90
373	258.40
374	175.30
375	4.65
376	13.10
377	0.38
378	31.45
379	30.45
380	64.30

ID	IL-1 β IC ₅₀ nM
381	32.44
382	6.15
383	6.06
384	8.78
385	>1000
386	5.45
387	62.76
390	
391	
392	
393	0.39
394	0.74
395	10.69
396	65.14
397	5.54
398	5.38
400	9.44
401	1.44

在人類肝微粒體(HLM)之半生期

試驗化合物(1μM)與 3.3 氯化鎂及於 100 mM 磷酸鉀緩衝液(pH7.4)之 0.78 毫克/毫升 HLM(HL101)在 37℃ 一起培養在 96 深孔盤中。該反應混合物分成兩群組，一非 P450 與一 P450 群組。NADPH 僅加入 P450 群組之反應混合物中。P450 群組之整分部分樣本以 0、10、30 與 60 分鐘之時間點收集，其中 0 分鐘時間點指出 NADPH 加入 P450 群組反應混合物當時。非 P450 群組之整分部分樣本在 -10 與 65 分鐘之時間點收集。收集之整分部分以含內標準之乙腈溶液萃取。沈澱蛋白在離心機(2000rpm, 15 分鐘)中離心下來。在上層液之化合物濃度以 LS/MS/MS 系統量測。

半生期值以繪製化合物/內標準頂端區域比例相對於時間之自然對數獲得。經該點最適之斜線斜率產生代謝率(k)。這是以下述方程式轉換為半生期值：

半生期 = $\ln 2 / k$

試驗之結果以及對應之 $T_{1/2}$ 值在下表三中提出。

表三：示範化合物 T 半生期（小時）

ID	半生期（小時）
4	1.97
8	1.41
62	0.37
65	1.03
81	0.72
232	7.37

ID	半生期 (小時)
236	0.97
238	1.59
247	2.11
250	0.9
254	1.46
256	1.29
263	2.31
265	0.97
267	1.28
268	1.36
269	0.93
285	1.24
290	1.64
298	3.35
316	3.25
319	1.22
324	0.7
330	1.41
335	0.93
339	0.93
342	1.16
351	2.36
353	1.01
357	1.54
359	1.16
362	0.97
364	3.15
369	0.55
375	1.63
376	0.9
377	1.01
382	1.34

ID	半生期 (小時)
383	3.65
386	1.08
393	1.45
394	0.70
400	3.73

大鼠靜脈內與口服投藥後化合物之藥物動力學評估

雄性 Sprague-Dawley 大鼠在實驗開始前使之適應環境至少 24 小時。在適應期間，所有動物隨意取用食物及水。然而在實驗開始之前至少 12 小時，將食物而非水分自動物籠中移除。在實驗的開始的 3 小時內，動物只隨意取用水。至少三隻動物各以靜脈內與口服劑量試驗。針對靜脈內之調配物，化合物溶於(0.25 至 1 毫克/毫升)3%二甲基亞碲、40%PEG400 以及剩餘比例之於水之 40%開普特斯 (Captisol)混合物中。在服藥前將動物秤重。判定之體重用來計算各動物之劑量體積。

劑量體積(毫升/公斤)=1 毫克/公斤/調配物濃度(毫克/毫升)

在例中，其調配物濃度為少於 0.5 毫克/毫升，劑量體積為約 2 毫升/公斤。

關於口服調配物，本發明化合物懸浮在 5%之於水之 10% Tween 80(v/v)以及 95%之於水之 0.5%甲基纖維素(v/v)之混合物中。在與 IV 後以相同劑量體積調配物 PO 大鼠，通常經由口強飼給藥，以達成 1 至 5 毫克/公斤劑量水準之。關於 IV 給藥，經由頸靜脈導管在給藥後 2、5、15、30、60、

120、180、300、480 與 1440 分鐘收集血液樣本(使用預肝素處理之注射器)。關於 PO 給藥，經由頸靜脈導管在給藥前以及給藥後 5、15、30、60、120、180、300、480 與 1440 分鐘收集血液樣本(使用預肝素處理之注射器)。在各時間點自動物獲得之血液約 250uL。以等體積之 0.9%標準鹽水經取代以防止脫水。全血樣本維持在冰上直到離心。血液樣本接著在 4°C，14,000rpm 離心 10 分鐘，且上血漿層轉移到乾淨燒瓶並儲存在-80°C。產生之血漿樣本接著以液相層析串聯式質譜儀分析。在血液樣本與給藥溶液量測之後，繪製血漿濃度-時間曲線圖。以濃度-時間曲線下之面積外推無限時間(AUC_{inf})計算血漿暴露。將 AUC_{inf} 平均且各動物之口服生物利用性(%F)計算成：

$AUC_{inf} (PO)/AUC_{inf} (IV)$ ，使各劑量水準標準化。該 %F 以所有動物在特定程度口服本發明化合物之平均 %F 描述(見下表四)。

關於表四之目的，各化合物之口服生物利用性表示如下：

「+」 0-25 % F

「++」 26-50 % F

「+++」 51-75 % F

「++++」 >75 % F

表四：示範化合物之口服生物利用性

ID	口服生物利用性 F (%)
4	++++
8	+

ID	口服生物利用性 F (%)
62	+
65	+
81	+
236	+
238	+
247	++
254	+
256	+
263	++
265	++
267	++
268	++
269	++
285	++
290	+
298	+
316	++
319	+++
324	++
330	++++
335	++
339	+++
342	+
351	+
353	+
357	++++
359	++++
362	++
364	++++
369	+
375	++++
376	++

ID	口服生物利用性 F (%)
377	+++
382	+++
383	++++
386	+
393	+++
394	++
400	++

水溶性之判定

化合物之動溶解性可利用將於 DMSO 溶液之 10mM 試驗化合物攪入 pH7.4 與 pH2 之 5 至 10 毫升緩衝溶液判定。混合物渦動 1 小時並在室溫下使平衡整夜。混合物經滲透濾器過濾且以 LC/MS/MS 分析濾液。

產生之試驗與對應之溶解值於下表五提出。

關於表五之目的，各化合物之溶解性表示如下：

- 「+」 在 pH 7.4，0-25 μ M 溶解度
- 「++」 在 pH 7.4，26-51 μ M 溶解度
- 「+++」 在 pH 7.4，51-75 μ M 溶解度
- 「++++」 在 pH 7.4，>75 μ M 溶解度

表五：示範化合物之溶解度

ID	溶解度 μ M
7	+
62	+
69	+
80	++++
81	++++

ID	溶解度 μ M
237	++
249	+
250	++++
254	++
256	+
262	++++
263	++++
265	++
266	++++
267	+++
268	+++
269	++
283	++++
284	++++
298	+
300	+
301	++
304	+
306	+
307	+
316	+
320	+++
324	++++
330	++++
333	++++
335	++++
337	+
339	++++
351	+
353	+
357	+
359	+

ID	溶解度 μM
361	++++
375	++++
376	++++
377	++++
383	+
386	+
393	++++
394	++++
395	++++
397	+++
398	++++
400	++++

自前面之敘述，對熟習技藝人士而言本發明之組合物與方法將存在各種修飾與變化。所有隨在所附申請專利範圍內之此等修飾接欲納入本文中。

在此說明書中舉出之所有刊物，包括但不限於專利案與專利申請案，以引用方式納入本文中，好似各別刊物特別地並分別地指出以引用方式納入本文中，猶如完全地提出。

在本申請案發明化合物所給的化學名稱以 Open Eye Software's Lexichem、Symyx Renaissance Software's Reaction Planner 或 MDL's ISIS Draw Autonom Software 工具與非認證命名工具產生。

【圖式簡單說明】

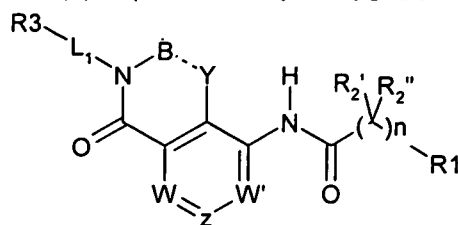
無

【主要元件符號說明】

無

十、申請專利範圍：

1. 一種具有以下化學式之雙環雜芳基化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，



I

其中

B 與 Y 係獨立選自 CR^{2a} 與 $CR^{2a}R^{2b}$ ；

W 與 Z 係 CH 且 W' 係 CR^4 ；

L^1 為經取代或未經取代 C_1-C_5 伸烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；

R^1 係選自經取代或未經取代 5-13 員芳基與雜芳基；

每一 R^{2a} , R^{2b} , $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 係獨立選自氫、鹵素、經取代或未經取代 C_1-C_6 烷基；或任一之 $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 結合形成一 3-7 原子之環烷基或環雜烷基環；

R^3 為 -OH、-NH₂、-NHR^{59a}、胺甲鹽基或含 -NH- 之雜環烷基，其中 R^{59a} 為烷基、鹽基、環烷基、芳基或雜芳基；

每一 R^4 係獨立選自 H、烷基、經取代烷基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷氧基、胺基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、與羥基；

並且該點鍵結為單鍵或雙鍵。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接

受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中每一 B 與 Y 為 CH_2 ；且點鍵結為單鍵。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中每一 B 與 Y 為 CH；且點鍵結為雙鍵。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中每一 $\text{R}^{2'}$ 與 $\text{R}^{2''}$ 為 H。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 $\text{R}^{2'}$ 與 $\text{R}^{2''}$ 其一獨立地為 Me 且另一為 H。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中每一 $\text{R}^{2'}$ 與 $\text{R}^{2''}$ 為 Me。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 n 為 0、1 或 2。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 R^1 係選自 5-13 員芳基與雜芳基，其未經取代或以一或多獨立地選自於鹵素、羥基、胺基、氰基、磺酸基、硫烷基(sulfanyl)、亞磺醯基、醯胺基、羧基、烷氧羰基、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基與磺醯胺基之取代基取代。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 R^1 為經取代或未經取代苯基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 R^1 為經取代或未經取代吡啶基、經取代或未經取代喹啉、經取代或未經取代苯并二噁嗪、經取代或未經取代苯并二噁唑、經取代或未經取代苯并呋喃、經取代或未經取代苯并噻吩與經取代或未經取代苯并二噁嗪（benzodioxepine）。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中該化合物係根據化學式 I、II、III 或 IV：



L^1 、 R^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、與 R^3 係如申請專利範圍第 1 項；

且 R⁵ 係選自 H、烷基、經取代烷基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷氧基、胺基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物。

14. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 $R^{2'}$ 為 Me；且 $R^{2''}$ 為 H。

16. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中該化合物係根據化學式 V、VI 或 VII：



L^1 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、與 R^3 係如申請專利範圍第 1 項；

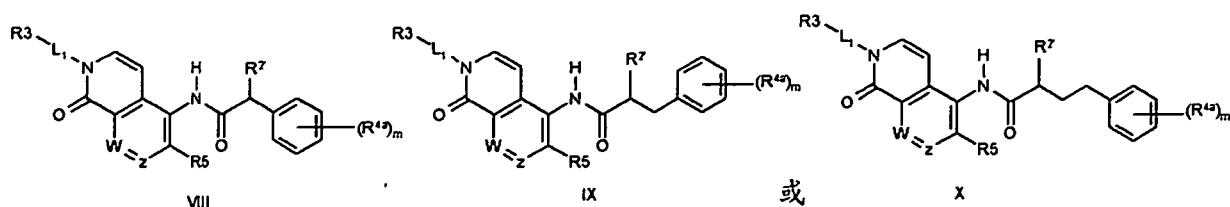
233

R^{4a} 係選自氫、烷基、經取代烷基、鹼基、經取代鹼基、經取代或未經取代鹼基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷硫基、經取代或未經取代烷氧基、芳氧基、烷氧羰基、經取代烷氧羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺鹼基、經取代或未經取代芳基磺鹼基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷鹼基、經取代或未經取代胺基二羥基磷鹼基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲鹼基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；且 m 係選自 0-5；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中每一 $R^{2'}$ 與 $R^{2''}$ 為 H。

18. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 $R^{2'}$ 為 Me；且 $R^{2''}$ 為 H。

19. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中該化合物係根據化學式 VIII、IX 或 X：



其中 W 為 CH；Z 為 CH；

L^1 與 R^3 係如申請專利範圍第 1 項所述；

$R^{2'}$ 為 H 或 Me；

R^5 係選自 H、烷基、經取代烷基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷氧基、胺基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、與羥基；

R^{4a} 係選自氫、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、經取代或未經取代醯基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷硫基、經取代或未經取代烷氧基、芳氧基、烷氧羰基、經取代烷氧羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺醯基、經取代或未經取代芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷醯基、經取代或未經取代胺基二羥基磷醯基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代

或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；且 m 係選自 0-5；或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物。

20. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 m 為 1、2 或 3。

21. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 m 為 1 或 2 且每一 R^{4a} 係獨立地選自 Me、Et、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、i-Pr、i-Bu、t-Bu、SMe、SOMe、SO₂Me、SO₃H、SO₃Me、與吡啶基。

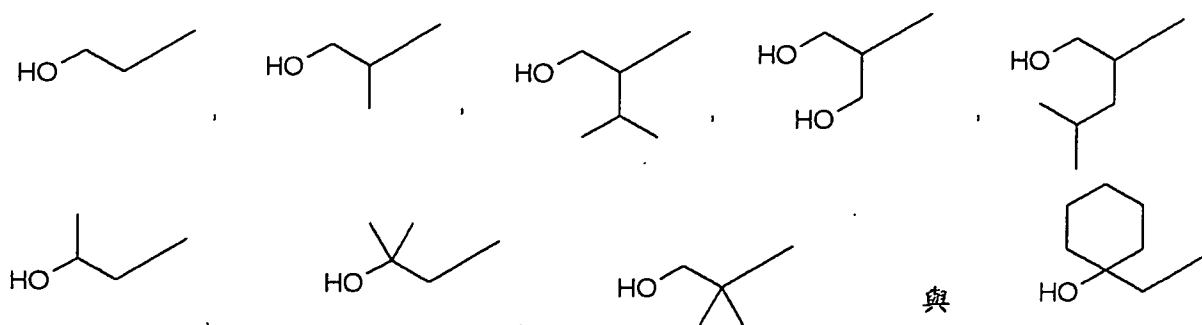
22. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 L^1 為未經取代或以一或多個選自烷基、側氧基、芳基、羥基與羥烷基之取代基取代之 C₁-C₅ 伸烷基。

23. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 L^1 為以兩個烷基基團取代之 C₁-C₅ 伸烷基基團，且其中在相同碳原子上之任兩個烷基基團可結合形成一 3-7 原子之環烷基或環雜烷基環。

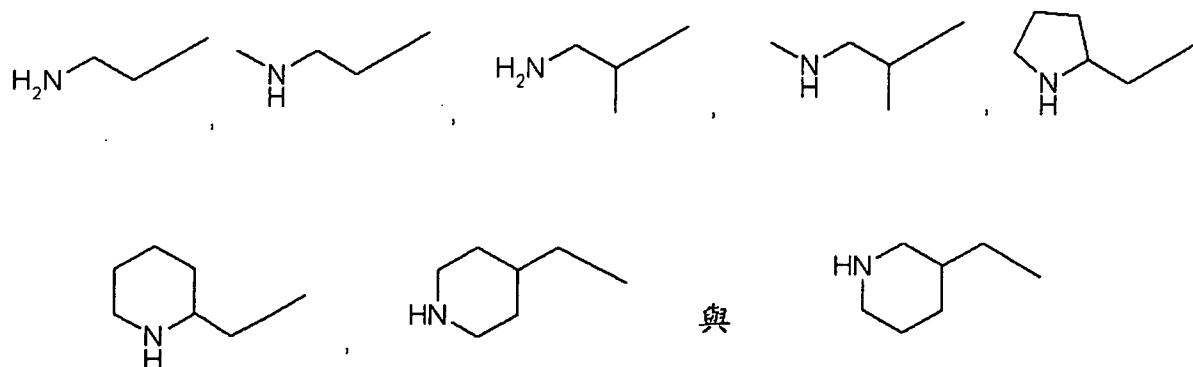
24. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 R^3 係選自羥基、胺基、烷基胺基或胺甲鹽基。

25. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接

受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 $-L_1-R^3$ 基團係選自

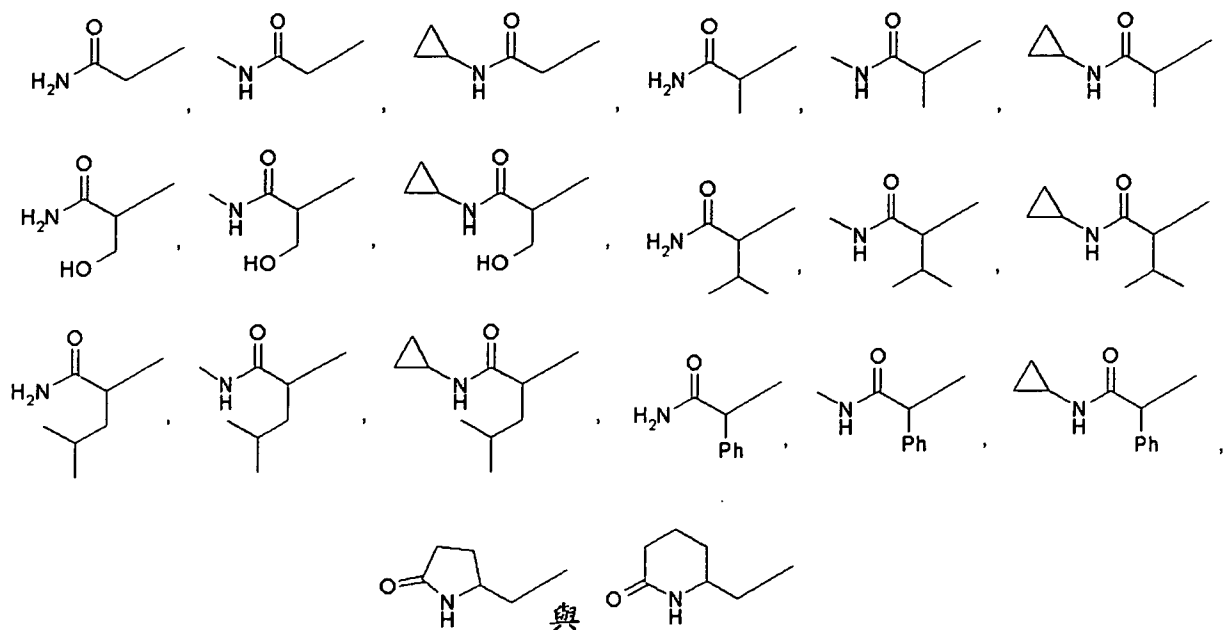


26. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 $-L_1-R^3$ 基團係選自



27. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 $-L_1-R^3$ 基團係選自

103 年 8 月 15 日修正替換頁



28. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 $R^{2'}$ 為 Me。

29. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 m 為 1 且 R^{4a} 為 CF_3 。

30. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 m 為 2 且 R^{4a} 為 F 與 CF_3 。

31. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 m 為 2 且 R^{4a} 為 F 與 Cl。

32. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 R^5 為 H。

33. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 R^5 為 Me、環

丙基、Cl、F 或 CF_3 。

34. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中化合物係選自

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-
苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-
基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-
基]-3-苯基-丙醯胺；

2-(4-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-
異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異
喹啉-5-基]-2,4-二甲氧基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-
基]-2,4-雙-三氟甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-
基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-
二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

5-苯基-呋喃-2-羧酸 [2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧
基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉

-5-基]-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(2,5-二甲基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

3-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-苯甲醯胺；

3-乙氧基-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

3-(2-氯-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

3-苯并[1,3]二𪔐哌-5-基-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

4-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2,5-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3,5-二甲氧基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

4-乙氧基-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

聯苯基-4-羧酸 [2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

4-第三-丁基-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-

二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-苯基-丙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-(4-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-萘-1-基-乙醯胺；

萘-2-羧酸 [2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-(2-氟-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

2-(2,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二甲氧基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-間-甲苯基-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-乙氧基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉

-5-基]-2-對-甲基-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-苯基-丁醯胺；

苯并呋喃-2-羧酸 [2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-苯并[1,3]二𪔐哌-5-基-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-3,5-二甲基-苯甲醯胺；

3-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲基-苯甲醯胺；

4-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]二𪔐哌-5-羧酸 [2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二𪔐哌-7-羧酸 [2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-苯并[b]噻吩-3-基-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,5-二甲基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-二甲氧基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-

側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

4-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

3-(4-氯-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-(2-乙氧基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-5-甲基-苯甲醯胺；

5-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-間-甲苯基-丙醯胺；

5-氯-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-氯-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯胺；

3-(2,4-二甲基-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

3-(3-氯-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉

-5-基]-4-異丁基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

3-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

3-(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𨔵吡-6-基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-二氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-

基]-3-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-苯基-丁醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-苯基-乙醯胺；

2-(2,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-丁醯胺；

1-(4-氟-苯基)-環戊基甲酸 [2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-二氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉

-5-基]-4-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-3-鄰-甲苯基-丙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

2-(2-氯-苯基)-N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基
-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(1-羥基-環己基甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-2-鄰-甲苯基-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-3-鄰-甲苯基-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉
-5-基]-3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異
喹啉-5-基]-4-甲氧基-苯甲醯胺；

3-乙氧基-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二
氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

3-苯并[1,3]二𪔐哌-5-基-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-
側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異

喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

2,4-二氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

2,5-二氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2,5-二甲基-苯甲醯胺；

4-乙氧基-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

聯苯基-4-羧酸 [2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2-苯基-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-3-(4-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

萘-1-羧酸 [2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉

-5-基]-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

2-(2,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-苯基-丁醯胺；

苯并呋喃-2-羧酸 [2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-苯并[1,3]二𪔐哌-5-基-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲基-苯甲醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]二𪔐哌-5-羧酸 [2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二𪔐哌-7-羧酸 [2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

2-(3,5-二甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側

氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-5-甲基-苯甲醯胺；

5-氯-N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯胺；

4-乙氧基-2-羥基-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-鄰-甲苯基-丙醯胺；

5-苯基-呋喃-2-羧酸 [2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(2,5-二甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-

基]-4-甲氧基-苯甲醯胺；

3-乙氧基-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

3-(2-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

3-苯并[1,3]二𪔐哌-5-基-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

4-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

2-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

2,4-二氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

2,5-二氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2,5-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-

基]-3,5-二甲氧基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

4-乙氧基-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

聯苯基-4-羧酸 [2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

4-第三-丁基-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-苯基-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-(2-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-(4-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-萘-1-基-乙醯胺；

萘-2-羧酸 [2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-(2-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-

基]-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

2-(2,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-鄰-甲苯基-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-間-甲苯基-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-乙氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-對-甲苯基-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-苯基-丁醯胺；

苯并呋喃-2-羧酸 [2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-苯并[1,3]二𪔐呢-5-基-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-

基]-4-甲氧基-3,5-二甲基-苯甲醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲基-苯甲醯胺；

4-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吩-5-羧酸 [2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二噁吩-7-羧酸 [2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

2-(3,5-二甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

4-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

2-(2-乙氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙醯胺；

2-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-5-甲基-苯甲醯胺；

5-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-

基]-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-間-甲基-苯甲醯胺；

5-氯-苯并呋喃-2-羧酸 [2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-氯-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯胺；

3-(2,4-二甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

4-乙氧基-2-羥基-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-鄰-甲基-苯甲醯胺；

5-苯基-呋喃-2-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(2,5-二甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側

氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲氧基-苯甲醯胺；

3-乙氧基-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

3-(2-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

3-苯并[1,3]二𪔐哌-5-基-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

4-氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-3-甲基-苯甲醯胺；

2-氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

2,4-二氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

2,5-二氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2,4-二甲基-苯甲醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2,5-二甲基-苯甲醯胺；

3,5-二氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二

氮-異喹啉-5-基]-苯甲醯胺；

萘-1-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2-萘-1-基-乙醯胺；

萘-2-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-(2-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2-(2-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

2-(2,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2-鄰-甲苯基-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2-(3-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2-間-甲苯基-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氮-異喹啉-5-基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-乙氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧

基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-對-甲苯基-乙醯胺；

苯并呋喃-2-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-苯并[1,3]二𪔐哌-5-基-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-4-甲基-苯甲醯胺；

4-氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

2,3-二氫-苯并[1,4]二𪔐哌-5-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二𪔐哌-7-羧酸 [2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

2-苯并[b]噻吩-3-基-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

3-氯-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-甲基-苯甲醯胺；

2-(3,5-二甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉

-5-基]-4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯胺；

2-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-(1-側氧基-2-(S)-1-吡咯啉-2-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺；

2-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-(2-甲基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-甲基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基

-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(4-氯-苯基)-N-(1-側氧基-2-(R)-1-吡咯啉-2-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-(1-側氧基-2-(R)-1-吡咯啉-2-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺；

2-(4-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-(1-側氧基-2-(R)-1-吡咯啉-2-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺；

2-(4-氯-苯基)-N-(1-側氧基-2-(S)-1-吡咯啉-2-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

N-[6-氯-2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯胺；

2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-乙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-丙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧

基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3-氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-(1-側氧基-2-哌啶-4-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺；

N-[2-(3-胺基-2-氯甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(3-胺基-2-氯甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-N-甲基-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(R)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基

-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

N-[2-((R)-1-胺甲醯基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-苯基)-異丁醯胺；

(S)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[(R)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(R)-2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-N-甲基-丙醯胺；

(S)-2-(4-氯-苯基)-N-[2-((R)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

喹啉 e-5-羧酸 [2-((R)-1-胺甲醯基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-醯胺；

(R)-2-(4-氯-苯基)-N-[(R)-2-(1-羥基甲基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

(S)-2-(4-氯-苯基)-N-[2-((R)-1-羥基甲基-2-甲基-丙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-((R)-1-羥基甲基-3-甲基-丁

基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3,N-二甲基-丁醯胺；

(R)-2-{5-[(R)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3,N-二甲基-丁醯胺；

(S)-N-[2-((R)-胺甲醯基-苯基-甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯胺；

(S)-N-[2-((R)-胺甲醯基-苯基-甲基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-N-環丙基-3-甲基-丁醯胺；

(R)-2-{5-[(R)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-N-環丙基-3-甲基-丁醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-甲基-丁醯胺；

(R)-2-{5-[(R)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-甲基-丁醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-

異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3-氟基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-[5-(2-聯苯基-4-基-乙醯基胺基)-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基]-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氟-2-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氟-4-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氟-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異

喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3-氯-4-甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3-溴-4-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-N-環丙基-丙醯胺；

(R)-2-[1-側氧基-5-(2-吡啶-2-基-乙醯基胺基)-1H-異喹啉-2-基]-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(6-氯-吡啶-3-基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(6-氯-吡啶-3-基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-N-{2-[胺甲醯基-(4-氯-苯基)-甲基]-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基}-2-(4-氯-苯基)-丙醯胺；

(R)-2-{6-氯-1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

(R)-2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

(S)-2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙酸；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基

-1H-異喹啉-2-基}-3-甲基-丁酸；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(S)-2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-(4-氯-2-氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-2-氟-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氯-4-氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氯-4-氟-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-氟-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙

基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((S)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(R)-2-{6-氟-5-[(S)-2-(4-氟-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(3-氯-4-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(R)-2-{6-氯-5-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{6-氯-5-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{6-甲氧基-1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{6-氯-1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側

氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側

氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側

氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氟-2-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基

-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺

基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氟-3-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基

-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側

氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(4-氟-3-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-
二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-丙醯基胺基]-1-側

氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-丙醯基胺基]-1-側

氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧
基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙
基)-6-甲氧基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙

基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氯-4-氯-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-

側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-2-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2,4-雙-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(3,4,5-三氟-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(4-氯-3-氟-苯基)-N-[6-氯-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[6-氯-2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-環丙基-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基

-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-6-(2-羥基-乙基胺基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[6-氟-2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氟-2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-乙醯基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氟-3-氟-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-乙醯基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-氟-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-乙醯基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-乙醯基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[2-(2-乙醯基胺基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氟-苯基)-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-6-甲基

-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-氟-3-氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；與

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺。

35. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中化合物係選自

2-(4-氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

3-(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-(1-側氧基-2-(S)-1-吡咯

啉-2-基甲基-1,2-二氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-羥基-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[(R)-2-(3,4-二氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側

氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{5-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(R)-2-{6-氯-1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(R)-2-{6-氯-5-[2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{1-側氧基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

(S)-2-{5-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-丙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-1-側氧

基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氟-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-氟-3-氟-苯基)-N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[6-氟-2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氟-2-(2-羥基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙

基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；與

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺。

36. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中化合物係選自

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(3,4-二氟-苯基)-乙醯胺；

N-[6-氟-2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙

基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-氯-3-氟-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-(2-羥基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2-二氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-N-[2-((R)-2-羥基-1-甲基-乙基)-6-甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-乙醯胺；

(R)-2-{5-[(S)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-甲基-丁醯胺；與

(R)-2-{5-[(R)-2-(4-氯-苯基)-丙醯基胺基]-1-側氧基-1H-異喹啉-2-基}-3-甲基-丁醯胺。

37.一種醫藥組合物，其含有一醫藥上可接受之載劑與醫藥上有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物。

38.根據申請專利範圍第 37 項之醫藥組合物，其中該載劑為一非經口載劑。

39.根據申請專利範圍第 37 項之醫藥組合物，其中該載劑為口服載劑。

40.根據申請專利範圍第 37 項之醫藥組合物，其中該載劑為局部載劑。

41.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為醫藥。

42.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防疼痛的醫藥。

43.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自急性、發炎性與神經病性疼痛、慢性疼痛、牙痛或頭痛的疾病或症狀的醫藥。

44.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自偏頭痛、叢集性頭痛或緊張性頭痛的疾病或症狀的醫藥。

45.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自巴金森氏症、和多發性硬化的疾病或症狀的醫藥。

46.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自由神經發炎所介導或引起其的疾病與異常的疾病或症狀的醫藥。

47.根據申請專利範圍第 46 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中該疾病或症狀係創傷性腦損傷或腦炎。

48.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自中樞介導性神經精神病學疾病與異常的疾病或症狀

的醫藥。

49.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自躁鬱（depression mania），雙極性疾病（bipolar disease）、焦慮、精神分裂症、進食異常（eating disorder）、睡眠異常（sleep disorder）及認知異常（cognition disorder）、癲癇及發作異常（seizure disorder）的疾病或症狀的醫藥。

50.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自前列腺、膀胱及腸功能異常的疾病或症狀的醫藥。

51.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自小便失禁、小便遲滯、直腸過敏、大便失禁、良性前列腺肥大及發炎性腸疾病的疾病或症狀的醫藥。

52.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自呼吸及氣道疾病與異常的疾病或症狀。

53.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自過敏性鼻炎、氣喘與反應性氣道疾病及慢性阻塞性肺病的疾病或症狀的醫藥。

54.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預

防選自由發炎所介導或引起其的疾病與異常的疾病或症狀的醫藥。

55.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防關節炎的醫藥。

56.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其用作為治療或預防選自風濕性關節炎及骨關節炎、心肌梗塞、葡萄膜炎與動脈粥狀硬化、癬/搔癢病、肥胖症、脂質異常 (lipid disorder)、癌症、脊椎損傷、由免疫功能異常引起或與其有關的症狀、及腎臟異常的疾病或症狀的醫藥。

57.根據申請專利範圍第 56 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中該疾病或症狀係各種自體免疫疾病與異常。

58.根據申請專利範圍第 56 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中該疾病或症狀係牛皮癬。

59.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防疼痛的醫藥品。

60.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自急性、發炎性與神經病性疼痛、慢性疼痛、牙痛或頭痛的疾病或症狀的醫藥品。

61.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自偏頭痛、叢集性頭痛或緊張性頭痛的疾病或症狀的醫藥品。

62.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自巴金森氏症、與多發性硬化的疾病或症狀的醫藥品。

63.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自由神經發炎所介導或引起其的疾病與異常的疾病或症狀的醫藥品。

64.根據申請專利範圍第 63 項之用途，其中該疾病或症狀係創傷性腦損傷或腦炎。

65.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自中樞介導性神經精神病學疾病與異常的疾病或症狀的醫藥品。

66.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自躁鬱、雙極性疾病、焦慮、精神分裂症、進食異常、睡眠異常及認知異常的疾病或症狀的醫藥品。

67.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上

可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自前列腺、膀胱及腸功能異常的疾病或症狀的醫藥品。

68.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自小便失禁、小便遲滯、直腸過敏、大便失禁、良性前列腺肥大及發炎性腸疾病的疾病或症狀的醫藥品。

69.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自呼吸及氣道疾病與異常的疾病或症狀的醫藥品。

70.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自過敏性鼻炎、氣喘與反應性氣道疾病及慢性阻塞性肺病的疾病或症狀的醫藥品。

71.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自由發炎所介導或引起其的疾病與異常的疾病或症狀的醫藥品。

72.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防關節炎的醫藥品。

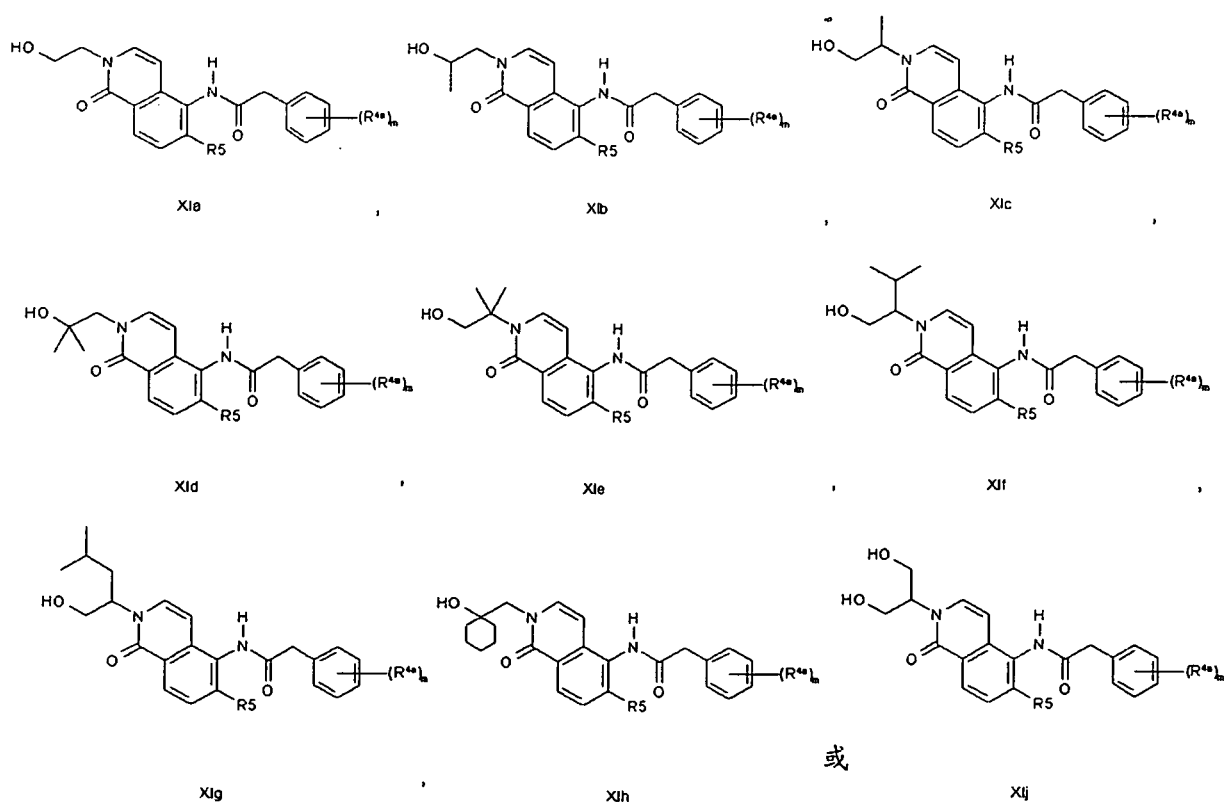
73.一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上

可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物之用途，其用於製造用於治療或預防選自風濕性關節炎及骨關節炎、心肌梗塞、葡萄膜炎與動脈粥狀硬化；癬/搔癢病；肥胖症；脂質異常；癌症；脊椎損傷；由免疫功能異常引起或與其有關的症狀；與腎臟異常的疾病或症狀的醫藥品。

74.根據申請專利範圍第 73 項之用途，其中該疾病或症狀係各種自體免疫疾病與異常。

75.根據申請專利範圍第 73 項之用途，其中該疾病或症狀係牛皮癬。

76.一種根據化學式 XIa、XIb、XIc、XIe、XIe、XIe、XIe、XIe 或 XIj 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，



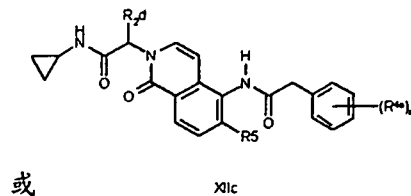
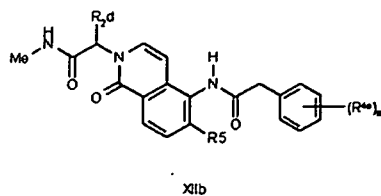
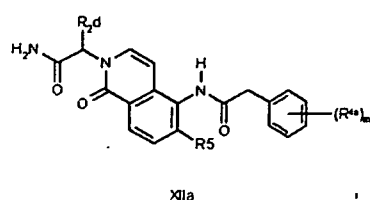
其中，R^{4a}係獨立選自氫、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、經取代或未經取代醯基胺基、經取代或未經

取代烷基胺基、經取代或未經取代烷硫基、經取代或未經取代烷氧基、芳氧基、烷氧羰基、經取代烷氧羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺醯基、經取代或未經取代芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷醯基、經取代或未經取代胺基二羥基磷醯基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；且 m 係選自 0-5；且 R^5 為 H、烷基、環烷基或鹵素。

77. 根據申請專利範圍第 76 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 m 為 1, 2 或 3。

78. 根據申請專利範圍第 76 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 m 為 1 或 2 且每一 R^{4a} 係獨立選自 Me、Et、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、i-Pr、i-Bu、t-Bu、SMe、SOMe、SO₂Me、SO₃H、SO₃Me、與吡啶基。

79. 一種根據化學式 XIIa、XIIb 或 XIIc 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，



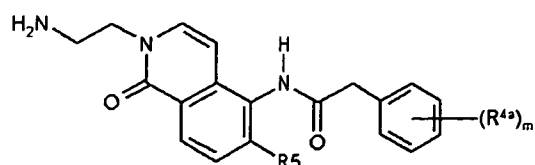
或

XIc

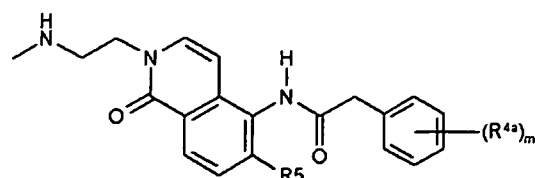
其中，R^{4a}係獨立選自氫、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、經取代或未經取代醯基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷硫基、經取代或未經取代烷氧基、芳氧基、烷氧羰基、經取代烷氧羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺醯基、經取代或未經取代芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷醯基、經取代或未經取代胺基二羥基磷醯基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；且 m 係選自 0-5；且 R⁵為 H、烷基、環烷基或鹵素；且 R^{2d}係選自氫、烷基、羥烷基與經取代或未經取代苯基。

80. 根據申請專利範圍第 79 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，其中 R^{2d}為甲基、i-Pr 或羥甲基。

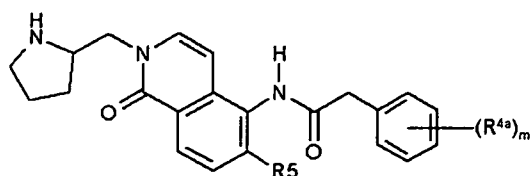
81. 一種根據化學式 XIIIa、XIIIb、XIIIc 或 XIId 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、或互變異構物，



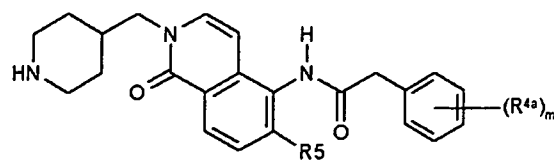
XIIIa



XIIIb



XIIIc



XIII d

或

其中 R^{4a} 係獨立選自氫、烷基、經取代烷基、醯基、經取代醯基、經取代或未經取代醯基胺基、經取代或未經取代烷基胺基、經取代或未經取代烷硫基、經取代或未經取代烷氧基、芳氧基、烷氧羰基、經取代烷氧羰基、經取代或未經取代烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代芳基、芳基烷基、經取代或未經取代亞碲、經取代或未經取代碲、經取代或未經取代硫烷基、經取代或未經取代胺基磺醯基、經取代或未經取代芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、經取代或未經取代二羥基磷醯基、經取代或未經取代胺基二羥基磷醯基、疊氮基、羧基、經取代或未經取代胺甲醯基、氰基、經取代或未經取代環烷基、經取代或未經取代環雜烷基、經取代或未經取代二烷基胺基、鹵素、雜芳氧基、經取代或未經取代雜芳基、經取代或未經取代雜烷基、羥基、硝基與硫基；且 m 係選自 0-5；且 R^5 為 H、烷基、環烷基或鹵素。

十一、圖式：

無