



(21)申請案號：103118884

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D217/02 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/472 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/05/30

世界智慧財產權組織

PCT/IB2013/054478

(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士(72)發明人：弗瑞茲 漢茲 FRETZ, HEINZ (CH)；蓋瑞 菲利普 GUERRY, PHILIPPE (CH)；
基莫林 席芮 KIMMERLIN, THIERRY (FR)；蘭柏 法藍凱斯 LEHEMBRE,
FRANCOIS (FR)；波提爾 朱利安 POTHIER, JULIEN (FR)；辛特 赫弗 (FR)；
瓦德納雷 安雅 VALDENAIRE, ANJA (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 342 頁

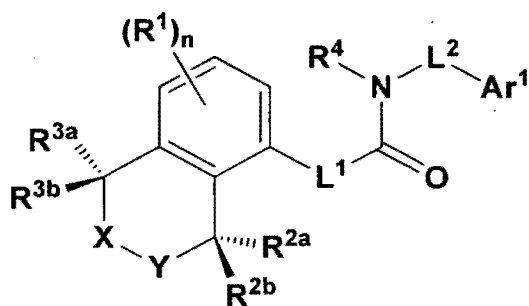
(54)名稱

C X C R 7 受體調節劑

CXCR7 RECEPTOR MODULATORS

(57)摘要

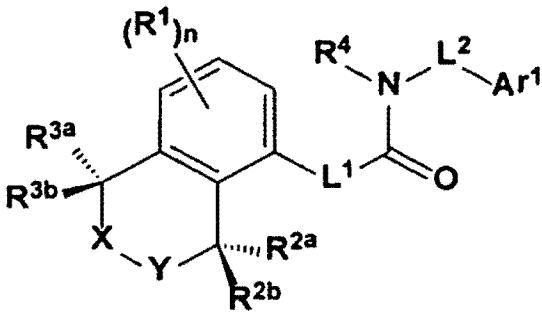
本發明係關於式(I)衍生物，



式(I)

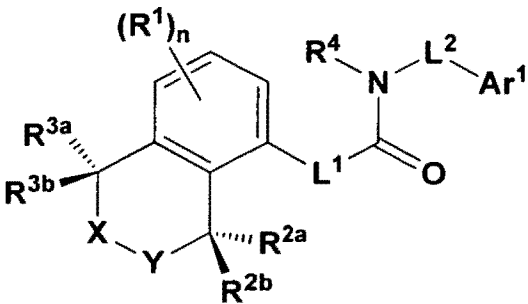
其中 $(R^1)_n$ 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 X 、 Y 及 Ar^1 係如說明書中所闡述；其製備；其醫藥上可接受之鹽；及其作為醫藥之用途；含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；及尤其其作為CXCR7受體調節劑之用途。

The present invention relates to derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein $(R^1)_n$, R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , L^1 , L^2 , X , Y and Ar^1 are as described in the description, to their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as CXCR7 receptor modulators.



式I

發明摘要

※ 申請案號：103118884

※ 申請日：103.5.29

※IPC 分類：

C07D 217/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

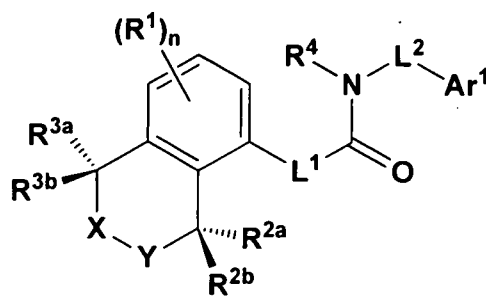
【發明名稱】

CXCR7受體調節劑

CXCR7 RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明係關於式(I)衍生物，

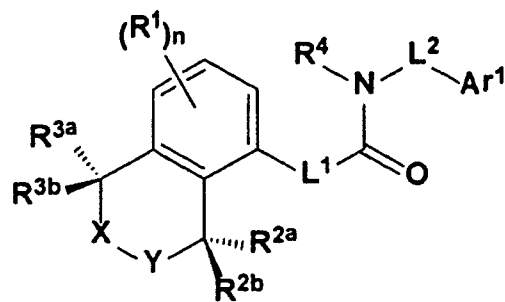


式(I)

其中 $(R^1)_n$ 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 X 、 Y 及 Ar^1 係如說明書中所闡述；其製備；其醫藥上可接受之鹽；及其作為醫藥之用途；含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；及尤其其作為CXCR7受體調節劑之用途。

【英文】

The present invention relates to derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein $(R^1)_n$, R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , L^1 , L^2 , X , Y and Ar^1 are as described in the description, to their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as CXCR7 receptor modulators.

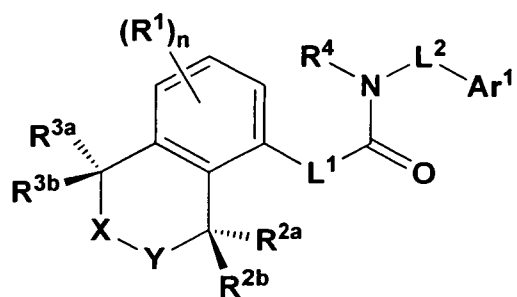
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

CXCR7受體調節劑

CXCR7 RECEPTOR MODULATORS

本發明係關於新穎的式(I) CXCR7受體調節劑及其作為醫藥之用途。本發明亦係關於相關態樣，包含製備該等化合物之製程、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物及其作為CXCR7受體調節劑之用途。本發明進一步係關於式(I)化合物及其作為醫藥與一或多種治療劑及/或放射療法組合之用途，其用於治療癌症、尤其治療惡性神經膠質瘤、尤其多形性神經膠質母細胞瘤。

趨化因子受體係一組以高親和力結合肽趨化因子配體之G蛋白偶合受體(GPCR)。趨化因子受體之主要功能係在靜息條件下以及在發炎期間將白血球輸送引導至淋巴器官及組織，但亦已認識到某些趨化因子受體對非造血細胞及其祖細胞之作用。

癌細胞之信號傳導網絡及代謝概況的微環境依賴方式有所不同。此係與原發性腫瘤相比缺乏某些器官位點之腫瘤及腫瘤轉移的治療反應之主要原因。基質源性化學引誘劑CXCL12 (別名基質細胞源性因子1，SDF-1；別名前B細胞生長刺激因子，PBSF)發揮抗細胞凋亡效應，展示促血管生成特性，且在將循環腫瘤細胞接種於轉移位點中起關鍵作用。CXCL12結合並活化兩個受體CXCR7 (別名ACKR3，別名RDC1，別名CMKOR1，別名GPR159)及CXCR4 (別名融合素，別名白血球源性7跨膜結構域受體；LESTR，別名D2S201E，別名7跨膜區段受體，別名HM89，別名脂多糖相關蛋白3；lap3，別名LPS相關蛋白3)。

CXCL12受體CXCR7之表現與癌症(尤其激素難治性前列腺癌、腎細胞癌、子宮頸癌、乳頭狀甲狀腺癌、膀胱癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、結腸直腸癌、肺癌、腦脊髓膜瘤、MALT淋巴瘤及腦瘤)之疾病進展相關聯。CXCR7亦在以下癌症中表現：肝細胞癌、乳癌、骨肉瘤、白血病、膽囊癌、肺泡狀橫紋肌肉瘤、骨髓瘤、非小細胞肺癌、口腔癌及胰臟癌(關於綜述參見Sun等人; CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression; Cancer Metastasis Rev. 2010, 29(4), 709-722)。

已顯示在實驗疾病模型中，作為單一藥劑或與細胞毒性療法組合之CXCR7沉默及靶向會減少腫瘤生長[Wang等人; The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine Receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer; Journal of Biochemical Chemistry 2008, 293(7), 4283-4294; Ebsworth等人; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol 2012, 30 (增刊; 摘要e13580); Zheng等人; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2010, 29: 31; Miao等人; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor associated vasculature; PNAS 2007, 104(40), 15735-15740; Burns等人; A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development; Journal of Experimental Medicine 2006, 203(9), 2201-2213; Walters等人; 「Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats」, British Journal of Cancer (2014), 1-10 | doi: 10.1038/bjc.2013.830], 該等腫瘤尤其包含肝細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、T細胞白血

病、淋巴瘤、肺癌、乳癌、橫紋肌肉瘤、前列腺癌、胰臟癌及神經膠質母細胞瘤；改變腫瘤相關血管；減少腫瘤細胞接種；減小類風濕性關節炎臨床評分；減輕實驗性自體免疫性腦脊髓炎之臨床嚴重程度；減弱慢性低氧引起之肺高血壓；引起抗焦慮樣行為；觸發內分泌性血管障礙反應以起始肝再生並消解纖維化且改良用於腎缺血/再灌注損傷之基於間葉幹細胞之療法的有益效應[Cruz-Orengo等人；CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity; Journal of Experimental Medicine 2011, 208(2), 327-339；Sartina等人；Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension; Pediatric Research 2012, 71(6), 682-688；Watanabe等人；Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; Arthritis and Rheumatism 2010, 62(11), 3211-3220；Ding等人，Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis; Nature 2014; 505(7481):97-102；Ikeda等人，Modulation of Circadian Glucocorticoid Oscillation via Adrenal Opioid-CXCR7 Signaling Alters Emotional Behavior; Cell 2013, 155(6):1323-36]。

最新研究已提供越來越多的證據證明，活化CXCL12途徑係腫瘤經由以下多個互補作用抵抗習用療法及生物劑二者之可能機制：(i) 藉由直接幫助癌細胞存活、侵入及癌症幹細胞及/或腫瘤起始細胞表型；(ii) 藉由募集「遠端基質」(即骨髓樣骨髓源性細胞)間接促進腫瘤復發及轉移；及(iii) 藉由直接或以旁分泌方式促進血管生成。Duda DG等人(*Clin Cancer Res*; 2011, 17(8); 2074-80)最近論述了臨床前及臨床數據，支持可使用抗CXCL12藥劑(包含CXCR7調節劑)作為癌症治療中當前可用療法之敏化劑。CXCL12途徑之調節劑經闡述以藉由改變免疫及發炎浸潤細胞之募集且藉由抑制血管發生來改變腫瘤

特性(Brown BJ, *Semin Radiat Oncol*; 2013, 23(4); 281-7)。Kioi等人(*J clin invest*; 2010, 120(3); 694-705)顯示，CXCL12途徑之藥理學抑制防止一些單核球之腫瘤流入及功能性腫瘤脈管系統之輻照後發育，從而廢除腫瘤再生長。

特定而言，自文獻已知CXCR7在腦腫瘤、惡性神經膠質瘤及多形性神經膠質母細胞瘤中之可能作用。CXCL12途徑之調節劑(包含CXCR7調節劑)已作為潛在治療劑被提及用於與化學治療劑或放射療法組合治療腦癌。例如，Hattermann等人(*Cancer research*, 2010, 70(8):3299-3308)教示，CXCL12「刺激預防喜樹鹼(camptothecin)及替莫唑胺(temozolomide)引起之細胞凋亡且CXCR7拮抗劑會降低CXCL12之抗細胞凋亡效應」。作者推斷出，「CXCR7係星細胞瘤/神經膠質母細胞瘤中CXCL12之功能受體且調介抗藥性引起之細胞凋亡」。此外，Hattermann等人(*Oncology reports*, 27: 1348-1352, 2012)教示，「CXCL12廢除替莫唑胺之抗增生效應」。作者亦教示，此效應可由CXCR7特定拮抗劑幾乎完全地消除，「此指示CXCL12之抗細胞凋亡效應主要係由CXCR7來調介」。Ebsworth等人(*Neuro Oncol* (2013) 15 (增刊3):iii37-iii61. ET-023)教示，在大鼠神經膠質母細胞瘤模型中CXCR7拮抗劑在與放射療法組合投與時顯著延長存活期。Ebsworth等人之另一研究支持此發現(*J Clin Oncol* 30, 2012 (增刊；摘要e13580)，其揭示在另一大鼠神經膠質母細胞瘤模型中CXCR7與放射療法配合之活體內抑制可顯著延長存活時間。此外，Liu SC等人(*Neuro-Oncology* 2014; 16(1):21-28)教示，在輻照後抑制CXCL12會抑制大鼠自生性腦腫瘤之腫瘤復發。Liu SC等人(*Neuro Oncol* (2013) 15 (增刊3):iii189-iii190. RB-002. doi: 10.1093/neuonc/not188)亦教示，在輻照後抑制腦轉移模型之CXCL12與單獨輻照相比會顯著抑制腫瘤生長且延長壽命。Calatuzzolo C等人(*Cancer Biology and Therapy* 2011,

11:2, 1-12)在活體外實驗中教示，CXCR7拮抗劑顯示對神經膠質瘤增殖之完全抑制。

業內亦報導CXCR7在腦轉移中表現(Salmaggi等人，Cancer Biology and therapy 2009, 8:17, 1-7)。作者推斷出，CXCL12/CXCR4/CXCR7途徑可係研究該等分子在轉移細胞之侵入及增殖中之作用的其他研究之令人感興趣的靶。

此外，CXCL12缺失使癌細胞對活體內化學療法敏感，且CXCL12治療會阻斷結腸癌轉移。CXCR7亦係CXCL11 (別名小可誘導細胞介素子家族b、成員11；scyb11，別名干擾素- γ 可誘導蛋白9；ip9，別名小可誘導細胞介素子家族b、成員9b；scyb9b)之受體，且因此CXCR7活性之調節劑亦可用於具有CXCL11相關病理之適應症中。CXCR7亦作為類鴉片肽BAM22及其相關肽(肽E、肽BAM12、BAM14、BAM18)之受體起作用，且因此CXCR7活性之調節劑亦可用於具有類鴉片肽相關病理之適應症中(Ikeda等人 Cell 155, 1323-1336, 2013年12月5日)。亦已顯示CXCR7起CXCL12之清除劑受體之作用。因此，已顯示CXCR7靶向會改變CXCL12之局部濃度，從而去調控CXCL12之濃度梯度。因此，CXCR7調節劑之生物特性包含(但不限於) CXCL12關聯及/或控制之任何生理功能及/或細胞功能(Duda等人；CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin. Cancer Res. 2011 17(8) 2074-2080；Naumann等人；CXCR7 function as a scavenger for CXCL12 and CXCL11; Plos One 2010, 5(2)e9175)。

因此，活性/表現之CXCR7調節(使用拮抗CXCL12對CXCR7結合之小分子或抗CXCR7抗體或RNA干擾技術來沉默CXCR7表現)、CXCL12調節或CXCR7表現可與包含以下各項之疾病及病症相關：癌症，尤其癌、白血病、腺癌、惡性神經膠質瘤、多形性神經膠質母細

胞瘤、腦轉移、多發性骨髓瘤、腎透明細胞癌、前列腺癌、胰臟腺癌、黑素瘤、轉移性黑素瘤、橫紋肌肉瘤、肝細胞癌、結腸腫瘤、乳癌、非小細胞肺癌、口腔腫瘤、成人T細胞白血病、膽囊癌、腦腫瘤、食道癌、尤文氏肉瘤、膀胱癌、腦脊髓膜瘤、淋巴瘤、病毒引起之腫瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、MALT淋巴瘤、乳頭狀甲狀腺癌、子宮頸癌、骨肉瘤、淋巴組織增生性疾病、卡波西氏肉瘤及絨毛膜癌；原發性眼內B細胞淋巴瘤；發炎；多發性硬化症；腎同種異體移植排斥；類風濕性關節炎；自體免疫性腦脊髓炎；脫髓鞘性疾病；全身性紅斑狼瘡；骨關節炎；肺血管疾病；急性腎衰竭；缺血；發炎性腸病；中樞神經系統損傷；HSC移植；大腦缺血；肺高血壓；志賀(Shiga)毒素相關之溶血性尿毒癥候群；先兆子癇；慢性鼻竇炎；HIV/AIDS；動脈粥樣硬化；急性肺損傷；氣喘；涉及CXCR7及/或CXCL12及/或CXCL11介導之轉移之疾病、趨化作用、細胞黏著、跨內皮遷移、細胞增殖及/或存活。與CXCR7調節相關之其他病症可包含增生性糖尿病性視網膜病變、西尼羅病毒(West Nile virus)腦炎、血管損傷及肺纖維化。與CXCR7調節相關之其他病症可包含高血壓；肝纖維化；硬化；急性冠狀動脈症候群；壓力相關病症；及涉及類鴉片肽之疾病。

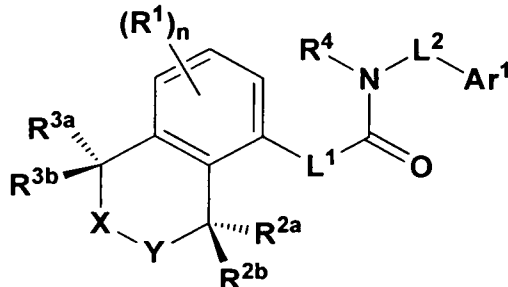
WO2009/076404揭示某些包括二環之羧醯胺化合物，其係趨化因子CCR2受體之拮抗劑。WO1999/042456及WO2002/046164揭示某些四氫異喹啉化合物，其分別起正向AMPA受體調節劑作用或雌激素受體- β 配體作用。

本發明提供CXCR7受體之新穎調節劑，其作為CXCR7受體激動劑及/或功能性拮抗劑起作用，且可用於預防或治療因應CXCL12受體及/或CXCL11受體活化之疾病；包含自體免疫病症(例如類風濕性關



節炎、多發性硬化症、發炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、間質性膀胱炎、乳糜瀉)、發炎性疾病(例如氣喘、慢性阻塞性肺病、動脈粥樣硬化、心肌炎、類肉瘤病)、移植排斥、造血幹細胞移植、纖維化(例如肝硬化)，且尤其癌症。

1) 本發明之第一態樣係關於式(I)化合物



式(I)

其中

- X 代表 NR^5 ，且 Y 代表 CHR^Y ，其中 R^Y 代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；且

- R^{3a} 及 R^{3b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

- R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；

- 且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

- X 代表 CHR^X ，其中 R^X 代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)，且 Y 代表 NR^5 ；且

- R^{2a} 及 R^{2b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

- R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；

- 且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

- X 代表 NR^5 且 Y 代表直接鍵； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表氫；且 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；或

- X 代表 NR^5 ， Y 代表 $-C(O)-$ ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；

或

- **X**代表-C(O)-，**Y**代表NR⁵；且**R**^{2a}、**R**^{2b}、**R**^{3a}及**R**^{3b}皆代表氫；**R**⁵代表

- (C₁₋₆)烷基；

- (C₁₋₄)烷基，其經(C₁₋₃)烷氧基、氰基、乙烯基單取代；乙炔基或(C₁₋₃)烷氧基-羰基；

- -CO-**R**¹⁰，其中**R**¹⁰代表(C₁₋₅)烷基；(C₁₋₅)烷氧基；苯基；苯基-氧基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-氧基-；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基；(C₃₋₄)鏈烯氧基；(C₃₋₄)炔氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₃)烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₁₋₃)烷基；視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中該環烷基視情況經單取代或二取代，其中取代基獨立地係氟或(C₁)氟烷基；未經取代之5員雜芳基(尤其呋喃基)；或-NR^{10a}R^{10b}，其中**R**^{10a}及**R**^{10b}獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基，或**R**^{10a}及**R**^{10b}與其所附接之氮一起形成5至7員飽和環；

- -SO₂-**R**¹¹，其中**R**¹¹代表(C₁₋₅)烷基或苯基；

- (C₂₋₄)氟烷基；

- 視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；

- (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該環烷基視情況經一或兩個甲基取代基取代；

- 苯基-(C₀₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₀₋₃)烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基尤其獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

(**R**¹)_n代表一或兩個獨立地選自以下各項之可選取代基(即n代表整



數0、1或2)：(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

L¹代表選自以下各項之1或2員連接體基團：**-NH-CH₂-***；**-NR^{16a}-CH₂-***，其中**R^{16a}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基或乙基)；**-NH-CHR^{16b}-***，其中**R^{16b}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；**-NH-CR^{16c}R^{16d}-***，其中**R^{16c}**及**R^{16d}**與其所附接之碳一起形成(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)環；**-CH₂-NH-***；**-O-CH₂-***；**-O-CHR^{17a}-***，其中**R^{17a}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；**-O-CR^{17b}R^{17c}-***，其中**R^{17b}**及**R^{17c}**與其所附接之碳一起形成(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基)環；**-CH₂-**；**-CH₂CH₂-**；**-CH=CH-**；及**-CH=C(CH₃)-***；其中星號指示基團**L¹**附接至羰基之鍵；

L²代表-(C₁₋₄)伸烷基-或-(C₃₋₄)伸烯基- (尤其選自以下各項之連接體基團：**-CH₂-**、**-CH(CH₃)-**、**-CH₂-CH₂-**、**-CH₂-CH₂-CH₂-**、***-CH₂-CH=CH-**及***-CH₂-C(CH₃)=CH-**，其中星號指示基團**L²**附接至醯胺氮原子之鍵)；

Ar¹代表苯基或5或6員雜芳基(尤其吡啶基)；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素；氰基；或**NR^{18a}R^{18b}**，其中**R^{18a}**及**R^{18b}**獨立地代表氫或(C₁₋₃)烷基(尤其**NR^{18a}R^{18b}**代表二甲基胺基)；且

R⁴代表

- (C₂₋₆)烷基；
- (C₂₋₅)烷基，其經(C₁₋₄)烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；或經二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₃)烷氧基或羥基
- (C₂₋₃)氟烷基，其視情況進一步經一個羥基取代；

• $-(C_{2-4})$ 伸烷基 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 獨立地代表氫； (C_{1-4}) 烷基； $-\text{CO}- (C_{1-4})$ 烷氧基； (C_{3-5}) 烯基； (C_{3-4}) 炔基；苄基； $-\text{SO}_2-(C_{1-3})$ 烷基； (C_{2-3}) 氟烷基；或 (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中， (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況經甲基取代；

• $-(C_{1-3})$ 伸烷基 $-\text{CO}-R^8$ ，其中 R^8 代表 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其乙氧基)；或 R^8 代表 $NR^{81}R^{82}$ ，其中 R^{81} 及 R^{82} 獨立地代表氫或 (C_{1-4}) 烷基，或 R^{81} 及 R^{82} 與其所附接之氮一起形成視情況經兩個氟取代基取代之4至6員飽和環(該 $NR^{81}R^{82}$ 尤其代表胺基、3,3-二氟氮雜環丁基)；

• $-(C_{1-3})$ 伸烷基 $-\text{SO}_2-R^9$ ，其中 R^9 代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)或胺基；

• (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中環烷基視情況經 $-\text{CO}- (C_{1-4})$ 烷氧基或羥基單取代；

• (C_{4-7}) 雜環基或 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中， (C_{4-7}) 雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該 (C_{4-7}) 雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

➤ 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}$ -基團)；及/或

➤ 處於環硫環原子處之兩個側氧基取代基(因此形成 $-\text{SO}_2$ -基團)；及/或

➤ (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)或 $-\text{CO}- (C_{1-4})$ 烷氧基，其附接至具有自由價之環氮原子；及/或

➤ 兩個氟取代基，其附接至環碳原子；及/或

➤ 在(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基之情形下，附接至環碳原子之甲基，該環碳原子附接至連接(C₁₋₃)烷基；

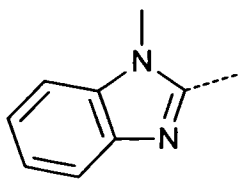
• 2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-基-(C₁₋₂)烷基；

• 苯基-(C₁₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基。

式(I)化合物可含有一或多個立體異構或不對稱中心，例如一或多個不對稱碳原子。因此，式I化合物可以立體異構體之混合物或較佳以純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者已知之方式分離。

本發明亦包含經同位素標記、尤其經²H (氘)標記之如實施例1)至33)之式(I)化合物，該等化合物與式(I)化合物相同，只是一或多個原子各自己經原子序數相同但原子質量與自然界中通常發現之原子質量不同之原子替代。經同位素標記、尤其經²H (氘)標記之式(I)化合物及其鹽在本發明之範疇內。用重同位素²H (氘)取代氫可引起較大代謝穩定性，從而(例如)增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可降低細胞色素P450酶之抑制，從而(例如)改良安全性曲線。在本發明之一實施例中，式(I)化合物未經同位素標記，或其僅經一或多個氘原子標記。在子實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。經同位素標記之式(I)化合物可以與下文所闡述方法類似之方式、但使用適宜試劑或起始材料之適當同位素變化形式來製備。

在此專利申請案中，以虛線繪製之鍵顯示所繪製基團之附接點。例如，下文所繪製之基團



係1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基。

在化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及諸如此類係以複數形式使用時，此亦欲指單一化合物、鹽或諸如此類。

若適當且方便，則對如實施例1)至33)之式(I)化合物之任何提及皆應理解為亦提及該等化合物之鹽(且尤其醫藥上可接受之鹽)。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留有標的化合物之期望生物活性且展現最小不期望毒理學效應之鹽。該等鹽包含無機或有機酸及/或鹼加成鹽，此端視標的化合物中鹼性及/或酸性基團之存在而定。關於參考文獻參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth (編輯), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters及Luc Quéré (編輯), RSC Publishing, 2012。

除非另有明確闡釋之定義提供更廣或更窄之定義，否則本文所提供之定義意欲統一適用於如實施例1)至31)中任一者所定義之式(I)化合物及經適當變通後之整個說明書及申請專利範圍。應充分理解，術語之定義或較佳定義獨立於(及以組合)如本文所定義任一或所有其他術語之任一定義或較佳定義來定義且可替代各別術語。

術語「鹵素」意指氟、氯或溴，較佳氟或氯。

術語「烷基」單獨或以組合使用時係指含有1至6個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烴基。術語「(C_{x-y})烷基」(x及y各自為整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之烷基。例如，(C₁₋₆)烷基含有1至6個碳原子。烷基之實例係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基。為避

免任何疑問，若基團稱為例如丙基或丁基，則其分別意指正丙基或正丁基。較佳者係甲基及乙基。最佳者係甲基。如用於 R^4 之 (C_{2-6}) 烷基之實例係乙基、3-甲基-丁基及另外3,3-二甲基-丁基。如用於 R^5 之 (C_{1-6}) 烷基之實例係甲基、乙基、異丙基、異丁基、2,2-二甲基-丙基、3,3-二甲基-丁基及另外丙基、1-甲基-丙基及1,2-二甲基-丙基；較佳 R^5 烷基係乙基、異丁基及此外丙基。如用於 R^{10} 之 (C_{1-5}) 烷基之實例係甲基、乙基、異丙基、異丁基及另外丙基、第三丁基及2,2-二甲基-丙基，較佳為甲基及乙基。

如用於 R^4 之經取代 (C_{2-5}) 烷基之實例係2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-氰基-乙基、2-苄基氧基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基、2-甲氧基-乙基及2-羥基-3-甲氧基-丙基；尤其2-羥基-3-甲氧基-丙基及2-羥基-2-甲基-丙基。較佳者係經羥基單取代之 (C_{2-4}) 烷基，例如尤其2-羥基-2-甲基-丙基。

術語「 $-(C_{x-y})$ 伸烷基-」單獨或以組合使用時係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之二價結合之烷基。較佳地， $-(C_{1-y})$ 伸烷基之附接點處於1,1-二基、1,2-二基或1,3-二基排列中。較佳地， $-(C_{2-y})$ 伸烷基之附接點處於1,2-二基或1,3-二基排列中。對於連接體 L^2 ， $-(C_{1-4})$ 伸烷基-基團之實例係亞甲基、伸乙基、乙烷-1,1-二基及伸丙基。對於如用於 R^4 之取代基 $-(C_{2-4})$ 伸烷基- NR^6R^7 ， $-(C_{2-4})$ 伸烷基-基團之實例尤其係伸乙基及伸丙基，較佳係伸乙基。

如用於 R^4 之 $-(C_{1-3})$ 伸烷基-CO- R^8 基團之實例係乙氧基羰基-甲基、3-胺基-3-側氧基丙基及另外(3,3-二氟氮雜環丁基)-3-側氧基-丙基。

如用於 R^4 之 $-(C_{1-3})$ 伸烷基-SO₂- R^9 基團之實例係2-(甲烷-磺醯基)-乙基及2-(胺磺醯基)-乙基。

如用於 R^4 之 $-(C_{2-4})$ 伸烷基- NR^6R^7 基團之實例係2-胺基-乙基、2-甲

基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、2-(丁基甲基胺基)-乙基、3-二甲基胺基-丙基及2-[(第三丁氧基羰基)-胺基]-乙基。此外，其他實例係2-[(第三丁氧基羰基)-甲基胺基]-乙基、2-[(第三丁氧基羰基)-乙基胺基]-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-(烯丙基-甲基胺基)-乙基、2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-乙基、2-[(2-氟乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-甲烷磺醯基胺基-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基、2-[甲基-(四氫呋喃-3-基)-胺基]-乙基、2-[乙基-(3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基)-胺基]-乙基。較佳者係2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基及2-乙基胺基-乙基；尤其2-二甲基胺基-乙基。

術語「烷氧基」單獨或以組合使用時係指烷基-O-基團，其中烷基如前文所定義。術語「(C_{x-y})烷氧基」(x及y各自為整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之烷氧基。例如，術語(C₁₋₄)烷氧基意指式(C₁₋₄)烷基-O-之群，其中術語「(C₁₋₄)烷基」具有先前所給定之意義。烷氧基之實例係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳者係乙氧基及尤其甲氧基。如用於R¹⁰之(C₁₋₅)烷氧基之實例係甲氧基、乙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第三丁氧基、2,2-二甲基-丙氧基及另外丙氧基。

術語「烯基」單獨或以組合使用時係指含有2至5個碳原子及一個碳-碳雙鍵之直鏈或具支鏈烴鏈。術語「(C_{x-y})烯基」(x及y各自為整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之烯基。例如，(C₂-C₅)烯基含有2至5個碳原子。烯基之實例係乙烯基、丙-1-烯-1-基、2-甲基丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基，且尤其烯丙基。

術語「炔基」單獨或以組合使用時係指含有2至5個碳原子及一個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈烴鏈。術語「 (C_{x-y}) 炔基」(x 及 y 各自為整數)係指如前文所定義之含有 x 至 y 個碳原子之炔基。例如， (C_2-C_5) 炔基含有2至5個碳原子。炔基之實例係丙-2-炔-1-基。

術語「 $-(C_{3-4})$ 伸烯基-」單獨或以組合使用時係指如前文所定義之含有3或4個碳原子之二價結合之烯基。較佳地，任何二價結合之烯基之附接點處於1,3-二基排列中。對於連接體 L^2 ， $-(C_{1-4})$ 伸烯基-基團之實例係 $^*CH_2-CH=CH-$ 及 $^*CH_2-C(CH_3)=CH-$ ，其中星號指示基團 L^2 附接至醯胺氮原子之鍵。

術語「氟烷基」係指如前文所定義之含有1至3個碳原子且一或多個(且可能所有)氫原子已經氟替代之烷基。術語「 (C_{x-y}) 氟烷基」(x 及 y 各自為整數)係指如前文所定義之含有 x 至 y 個碳原子之氟烷基。例如， (C_{1-3}) 氟烷基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子已經氟替代。氟烷基之代表性實例包含三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳者係 (C_1) 氟烷基，例如三氟甲基。如用於 R^5 之 (C_{2-4}) 氟烷基之實例係2,2,2-三氟乙基及另外2-氟乙基，且尤其為3-氟丙基。如用於取代基 R^{10} 之 (C_{1-3}) 氟烷基之實例係1,1-二氟乙基。如用於 R^4 之視情況經取代 (C_{2-3}) 氟烷基之實例係3,3,3-三氟-丙基及2-羥基-3,3,3-三氟-丙基。

術語「氟烷氧基」係指如前文所定義之含有1至3個碳原子且一或多個(且可能所有)氫原子已經氟替代之烷氧基。術語「 (C_{x-y}) 氟烷氧基」(x 及 y 各自為整數)係指如前文所定義之含有 x 至 y 個碳原子之氟烷氧基。例如， (C_{1-3}) 氟烷氧基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子已經氟替代。氟烷氧基之代表性實例包含三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。較佳者係 (C_1) 氟烷氧基，例如三氟甲氧基及二氟甲氧基。

術語「氰基」係指基團-CN。

術語「環烷基」單獨或以組合使用時係指含有3至6個碳原子之飽和單環狀烴環。術語「(C_{x-y})環烷基」(x及y各自為整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之環烷基。例如，(C₃₋₆)環烷基含有3至6個碳原子。環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。較佳者係環丙基、環戊基及環己基；尤其環丙基。如用於基團R⁵之(C₃₋₆)環烷基之實例係環丁基及環戊基；尤其環丁基。若如用於基團R⁴之(C₃₋₆)環烷基視情況經-CO-(C₁₋₄)烷氧基或羥基單取代，則實例係4-羥基-環己基。

術語「(C_{x-y})環烷基-(C_{x-y})烷基」係指如前文所定義之經由如前文所定義之(C_{x-y})伸烷基連接至分子之其餘部分之(C_{x-y})環烷基。該等基團之具體實例係環丙基-甲基。如用於基團R⁵之(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基之實例係環丙基-甲基及環己基-甲基；較佳係環丙基-甲基。如用於基團R¹⁰之(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基之實例係環己基-甲基。如用於基團R⁴之(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基之實例係環丙基-甲基。若如用於基團R⁴之(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基之環烷基視情況經-CO-(C₁₋₄)烷氧基或羥基單取代，則實例係(2-(乙氧基羰基)環丙基)甲基，且尤其(1-羥基-環戊基)-甲基。

術語「視情況含有一個環氧原子之環烷基」單獨或以組合使用時係指如前文所定義之環烷基。此外，該環烷基之一個環碳原子可經氧原子替代。該等基團之實例尤其係環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；以及含氧基團，例如氧雜環丁基、四氫呋喃基及四氫-2H-吡喃基。如取代基R⁵所使用(即視情況含有一個環氧原子之該環烷基附接至氮原子)，環氧原子(若存在)較佳藉由至少兩個環碳原子與該氮原子分開。如用於取代基R⁵之該等基團之實例尤其係環烷基，例如環丁基及環戊基；以及氧雜環丁-3-基及四氫呋喃-3-

基。較佳者係環丁基。如用於基團 R^{10} 之視情況含有一個環氧原子之視情況經取代環烷基之實例係環丙基、環丁基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、1-三氟甲基-環丙基及四氫呋喃-3-基。較佳者係2-氟環丙基及2,2-二氟環丙基。

如用於取代基 R^5 之視情況含有一個環氧原子之視情況經取代 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基之實例係環丙基-甲基、環丁基甲基、環己基-甲基、1-環丙基-乙基及(3-甲基-氧雜環丁-3-基)-甲基；尤其未經取代之如上文所定義之 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，例如尤其環丙基-甲基及環丁基甲基。

術語「雜環基」單獨或以組合使用時且若未以更窄方式進行定義，則係指含有一或兩個(尤其一個)獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(尤其一或兩個氮原子，或一個氮原子與一個氧原子，或一個硫原子)之飽和單環狀烴環。術語「 (C_{x-y}) 雜環基」係指含有x至y個環原子之該雜環基。雜環基未經取代或如明確定義經取代。如用於基團 R^4 之雜環基之實例係吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、1-(第三丁氧基羰基)-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、四氫-吡喃-4-基及1,1-二側氧基-四氫噻吩-3-基及另外1-(第三丁氧基羰基)-六氫吡啶-4-基。較佳者係1-甲基-吡咯啉-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基及尤其吡咯啉-3-基。

術語「 (C_{x-y}) 雜環基- (C_{x-y}) 烷基」係指如前文所定義之經由如前文所定義之 (C_{x-y}) 伸烷基連接至分子之其餘部分之 (C_{x-y}) 雜環基。對於如用於 R^4 之 (C_{4-6}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基， $-(C_{1-3})$ 伸烷基-基團之實例尤其係亞甲基及伸乙基。如用於基團 R^4 之該等 (C_{4-6}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基之雜環基部分的實例係吡咯啉-1-基、1-甲基-吡咯啉-2-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、1-(第三丁氧基羰基)-吡咯啉-3-基、3-(第

三丁氧基羰基)-2,2-二甲基-噁唑啉-4-基、2-側氧基-咪唑啉-1-基、六氫吡啶-1-基、1-甲基-六氫吡啶-2-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、嗎啉-4-基及另外3-甲基-氧雜環丁-3-基、吡咯啉-3-基、[1,4]二噁烷-2-基、六氫吡啶-1-基、氮雜環庚-1-基、3,3-二氟氮雜環丁-1-基、3,3-二氟吡咯啉-1-基、3,3-二氟六氫吡啶-1-基、4,4-二氟六氫吡啶-1-基及1-(第三丁氧基羰基)-六氫吡啶-4-基。如用於 R^4 之(C_{4-6})雜環基-(C_{1-3})烷基之具體實例係2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基，及(3-(第三丁氧基羰基)-2,2-二甲基-噁唑啉-4-基)-甲基及另外3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、(1-(第三丁氧基羰基)-吡咯啉-3-基)-甲基、2-(1-(第三丁氧基羰基)-六氫吡啶-4-基)-乙基。較佳者係2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基及2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基；尤其2-(吡咯啉-1-基)-乙基。

術語「芳基」單獨或以組合使用時意指苯基或萘基，尤其苯基。上文所提及之芳基未經取代或如明確定義經取代。

代表苯基之取代基 Ar^1 之實例尤其係彼等未經取代或經單取代或二取代者，其中取代基係獨立地選自(C_{1-4})烷基；(C_{1-4})烷氧基；(C_{1-3})氟烷基；(C_{1-3})氟烷氧基；鹵素；及氰基。在子實施例中，取代基係獨立地選自(C_{1-4})烷基；(C_{1-4})烷氧基；(C_{1-3})氟烷基；及鹵素。具體實例係苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基

-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-2-三氟甲基-苯基及另外2-溴-苯基、3-溴-苯基、4-溴-苯基、2,6-二氟-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基及4-三氟甲氧基-苯基。較佳者係2-氯-苯基、2-三氟甲基-苯基及2-溴-苯基。

術語「芳基-(C_{x-y})烷基-」係指如前文所定義之芳基；在「苯基-(C_{x-y})烷基-」基團之具體情形下，其係指經由如前文所定義之(C_{x-y})伸烷基(尤其經由亞甲基或伸乙基)連接至分子之其餘部分之苯基。芳基/苯基-(C_{x-y})烷基-之芳基/苯基部分未經取代或如明確定義經取代。如用於取代基R⁵之苯基-(C₀₋₃)烷基-基團之實例係苄基及苯基-乙基。如用於取代基R⁴之苯基-(C₁₋₃)烷基-基團之實例係苄基、2-三氟甲基-苄基及2-(4-氟-苯基)-乙基。

術語「雜芳基」單獨或以組合使用時意指含有1至最多4個各自獨立地選自氧、氮及硫之雜原子之5至10員單環狀或二環狀芳香族環。該等雜芳基之實例係呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吡啶基、噻唑啉基、噻啉基、酞吡基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡咯并吡吡基、咪唑并吡啶基、咪唑并嗒吡基及咪唑并噻唑基。上文所提及之雜芳基未經取代或如明確定義經取代。若Ar¹代表「5或6員雜芳基」，則該術語意指上文所提及之5或6員基團。應注意，該術語係指含有至少一個氮原子及視情況另一個選自氮、氧或硫

之雜原子之5員雜芳基；例如尤其吡啶基、咪唑基或噻唑基；或指含有一或兩個氮原子之6員雜芳基；例如嘧啶基、吡嗪基或吡啶基；尤其吡啶基。對於取代基 Ar^1 ，該5或6員雜芳基未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基；鹵素；及氰基。在子實施例中，取代基係獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基；及鹵素；尤其 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-3}) 氟烷基；及鹵素。實例係1-甲基-咪唑-2-基、1-乙基-1H-吡啶-3-基、4-甲基-噻唑-2-基、吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基及另外噻唑-2-基、異噁唑-5-基、5-甲基-異噁唑-3-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-5-基、5-氯-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-4-基、3-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、2-二甲基胺基-嘧啶-5-基、5-(4-氟苯基-胺基)-吡啶-2-基；較佳者係3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基。

術語「雜芳基- (C_{x-y}) 烷基-」係指如前文所定義之經由如前文所定義之 (C_{x-y}) 伸烷基(尤其經由亞甲基或伸乙基)連接至分子之其餘部分之雜芳基。雜芳基- (C_{x-y}) 烷基-之雜芳基部分未經取代或如明確定義經取代。其尤其未經取代或經 (C_{1-4}) 烷基單取代。如用於取代基 R^4 之雜芳基- (C_{1-3}) 烷基-基團之實例係(1-甲基-咪唑-2-基)-甲基、1-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-乙-1-基、(4-甲基-噻唑-2-基)-甲基、(吡啶-2-基)-甲基及此外異噁唑-5-基甲基。如用於取代基 R^5 之雜芳基- (C_{0-3}) 烷基-基團之實例係呋喃-2-基-甲基及尤其雜芳基- (C_0) 烷基-基團噻唑基、吡啶基、嘧啶基；尤其5-三氟甲基-噻唑-2-基、吡啶-2-基及嘧啶-2-基。

本發明之其他實施例呈現於下文中：

2) 第二實施例係關於如實施例1)之化合物，其中

- X 代表 NR^5 ，且 Y 代表 CHR^Y ，其中 R^Y 代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；且

- R^{3a} 及 R^{3b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

- R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；

- 且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

- X 代表 CHR^X ，其中 R^X 代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)，且 Y 代表 NR^5 ；且

- R^{2a} 及 R^{2b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

- R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；

- 且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

- X 代表 NR^5 ， Y 代表 $-C(O)-$ ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；
或

- X 代表 $-C(O)-$ ， Y 代表 NR^5 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；

其中在第一子實施例中， X 代表 NR^5 ，且在第二子實施例中， Y 代表 NR^5 ，其中 R^X 、 R^Y 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 係如上文所定義。

3) 另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其中

- X 代表 NR^5 ，且：

- Y 代表 CH_2 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

- Y 代表 CHR^Y ，其中 R^Y 代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

- Y 代表 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；且 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；或

- Y 代表 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表氫； R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者代表 (C_{1-3})

烷基(尤其甲基)，且 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另一者代表氫；

- 或Y代表 NR^5 ，且：

- X代表 CH_2 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

- X代表 CHR^X ，其中 R^X 代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

- X代表 CH_2 ； R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；且 R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表氫；或

- X代表 CH_2 ； R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫； R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)，且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者代表氫；

其中在第一子實施例中，X代表 NR^5 ，且在第二子實施例中，Y代表 NR^5 ，其中 R^X 、 R^Y 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 係如上文所定義。

4) 另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其中

- X代表 NR^5 ，且

- Y代表 CH_2 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

- Y代表 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)；且 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；或

- Y代表 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表氫； R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)，且 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另一者代表氫；

- 或Y代表 NR^5 ，且：

- X代表 CH_2 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；

其中在第一子實施例中，X代表 NR^5 ，且在第二子實施例中，Y代表 NR^5 ，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 係如上文所定義。

5) 另一實施例係關於如實施例1)至4)中任一者之化合物，其中 R^5 代表

- (C_{1-6}) 烷基；[尤其甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、1-甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、3,3-二甲基-丁基]；

- (C₁₋₄)烷基，其經(C₁₋₃)烷氧基、氰基、乙烯基單取代；乙炔基或(C₁₋₃)烷氧基-羰基；[尤其烯丙基、丙-2-炔基、氰基甲基、2-甲氧基-乙基、2-甲氧基-1-甲基-乙基、甲氧基羰基-甲基、乙氧基羰基-甲基]；

- -CO-R¹⁰，其中R¹⁰代表(C₁₋₅)烷基；(C₁₋₅)烷氧基；苯基；苯基-氧基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-氧基-；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基；(C₃₋₄)鏈烯氧基；(C₃₋₄)炔氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₃)烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₁₋₃)烷基；視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中該環烷基視情況經單取代或二取代，其中取代基獨立地係氟或(C₁)氟烷基；未經取代之5員雜芳基(尤其呋喃基)；或-NR^{10a}R^{10b}，其中R^{10a}及R^{10b}獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基，或R^{10a}及R^{10b}與其所附接之氮一起形成5至7員飽和環；[該-CO-R¹⁰尤其係甲基-羰基、乙基-羰基、丙基-羰基、異丙基-羰基、異丁基-羰基、第三丁基-羰基、(2,2-二甲基-丙基)-羰基、甲氧基甲基-羰基、環丙基-羰基、環丁基-羰基、(2-氟環丙基)-羰基、(環己基-甲基)-羰基、(2,2-二氟環丙基)-羰基、(1-三氟甲基-環丙基)-羰基、(四氫呋喃-3-基)-羰基、(1,1-二氟乙基)-羰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、丁基-胺甲醯基、第三丁基-胺甲醯基、環己基-胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(吡咯啉-1-基)-羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、(2,2-二甲基-丙氧基)-羰基、烯丙基氧基-羰基、丙-2-炔基氧基羰基、(2-氟-乙氧基)-羰基、(2-甲氧基-乙氧基)-羰基、呋喃-2-基-羰基、苯甲醯基、苯氧基-羰基、苄基-羰基、苄基氧基-羰基]；

- -SO₂-R¹¹，其中R¹¹代表(C₁₋₅)烷基或苯基；[該-SO₂-R¹¹尤其係甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯基磺醯基]；

- (C₂₋₄)氟烷基；[尤其2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基]；
- 視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；[尤其環丁基、氧雜環丁-3-基、環戊基、四氫呋喃-3-基]；
- (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該環烷基視情況經一個甲基取代基取代；[該(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基尤其係環丙基-甲基、環丁基甲基、環己基-甲基、1-環丙基-乙基、(3-甲基-氧雜環丁-3-基)-甲基]；
- 苯基-(C₀₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₀₋₃)烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基[尤其未經取代之苯基-(C₁₋₂)烷基-；或獨立地未經取代或經三氟甲基單取代之噻唑基、吡啶基或嘧啶基；尤其苄基或苯乙基；或5-三氟甲基-噻唑-2-基、吡啶-2-基或嘧啶-2-基]；

6) 另一實施例係關於如實施例1)至4)中任一者之化合物，其中 **R⁵**代表

- (C₁₋₆)烷基；[尤其甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、1-甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、3,3-二甲基-丁基；尤其乙基、丙基或異丁基]；
- 經(C₁₋₃)烷氧基單取代之(C₁₋₄)烷基；[尤其2-甲氧基-乙基]；
- -CO-**R¹⁰**，其中**R¹⁰**代表(C₁₋₅)烷基；(C₁₋₅)烷氧基；苯基；苯基-氧基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-氧基-；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基；(C₃₋₄)鏈烯氧基；(C₃₋₄)炔氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₃)烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₁₋₃)烷基；視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中該環烷基視情況經單取代或二取代，其中取代基獨立地係氟或(C₁)氟烷基；或-N**R^{10a}****R^{10b}**，其中**R^{10a}**及

R^{10b} 獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基，或 R^{10a} 及 R^{10b} 與其所附接之氮一起形成5至7員飽和環；[該-CO- R^{10} 尤其係甲基-羰基、乙基-羰基、丙基-羰基、異丙基-羰基、異丁基-羰基、第三丁基-羰基、(2,2-二甲基-丙基)-羰基、甲氧基甲基-羰基、環丙基-羰基、環丁基-羰基、(2-氟環丙基)-羰基、(環己基-甲基)-羰基、(2,2-二氟環丙基)-羰基、(1-三氟甲基-環丙基)-羰基、(四氫呋喃-3-基)-羰基(1,1-二氟乙基)-羰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、丁基-胺甲醯基、第三丁基-胺甲醯基、環己基-胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(吡咯啉-1-基)-羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、(2,2-二甲基-丙氧基)-羰基、烯丙基氧基-羰基、丙-2-炔基氧基羰基、(2-氟-乙氧基)-羰基、(2-甲氧基-乙氧基)-羰基、呋喃-2-基-羰基、苯甲醯基、苯氧基-羰基、苄基-羰基、苄基氧基-羰基]；

- -SO₂- R^{11} ，其中 R^{11} 代表(C₁₋₅)烷基或苯基；[該-SO₂- R^{11} 尤其係甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯基磺醯基]；

- (C₂₋₄)氟烷基；[尤其2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基]；

- 視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；[尤其環丁基、氧雜環丁-3-基、環戊基、四氫呋喃-3-基]；

- (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該環烷基視情況經一個甲基取代基取代；[該(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基尤其係環丙基-甲基、環丁基甲基、環己基-甲基、1-環丙基-乙基、(3-甲基-氧雜環丁-3-基)-甲基]；

- 苯基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基未經取代[尤其苄基或苯乙基]；或

- 5或6員雜芳基(尤其噻唑基、吡啶基、嘧啶基)，其中5或6員雜芳基未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤

其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基[尤其獨立地未經取代或經三氟甲基單取代之噻唑基、吡啶基或嘧啶基；尤其5-三氟甲基-噻唑-2-基、吡啶-2-基或嘧啶-2-基]。

7) 另一實施例係關於如實施例1)至4)中任一者之化合物，其中 R^5 代表

- (C_{1-6}) 烷基；[尤其甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、1-甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、3,3-二甲基-丁基；尤其乙基、丙基或異丁基]；

- 經 (C_{1-3}) 烷氧基單取代之 (C_{1-4}) 烷基[尤其2-甲氧基-乙基]；

- $-CO-R^{10}$ ，其中 R^{10} 代表 (C_{1-5}) 烷基； (C_{1-3}) 烷氧基- (C_{1-3}) 烷基；或視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基，其中該環烷基未經取代或經氟單取代或二取代；[該 $-CO-R^{10}$ 尤其係甲基-羰基、乙基-羰基、丙基-羰基、異丙基-羰基、異丁基-羰基、第三丁基-羰基、(2,2-二甲基-丙基)-羰基、甲氧基甲基-羰基、環丙基-羰基、環丁基-羰基、(2-氟環丙基)-羰基、(2,2-二氟環丙基)-羰基、(四氫呋喃-3-基)-羰基、(1,1-二氟乙基)-羰基；尤其甲基-羰基、乙基-羰基、甲氧基甲基-羰基、(2-氟環丙基)-羰基或(2,2-二氟環丙基)-羰基]；

- (C_{2-4}) 氟烷基；[尤其2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基；尤其3-氟丙基]；

- 視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基；[尤其環丁基、氧雜環丁-3-基、環戊基、四氫呋喃-3-基；尤其環丁基]；或

- (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基[尤其環丙基-甲基、環丁基甲基、環己基-甲基、1-環丙基-乙基；尤其環丙基-甲基或環丁基甲基]。

8) 另一實施例係關於如實施例1)至7)中任一者之化合物，其中 $(R^1)_n$ 代表一個獨立地選自以下各項之可選取代基(即 n 代表整數0或1)： (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、 (C_{1-3})

氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基； $((R^1)_n$ 尤其不存在，或其代表一個甲基、甲氧基鹵素或三氟甲基取代基； $(R^1)_n$ 較佳不存在)。

9) 另一實施例係關於如實施例1)至8)中任一者之化合物，其中 L^1 代表選自以下各項之2員連接體基團： $-NH-CH_2-*$ 、 $-NR^{16a}-CH_2-*$ (其中 R^{16a} 代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基))、 $-O-CH_2-*$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 及 $-CH=C(CH_3)-*$ ；其中星號指示基團 L^1 附接至羰基之鍵。

10) 另一實施例係關於如實施例1)至8)中任一者之化合物，其中 L^1 代表選自以下各項之2員連接體基團： $-NH-CH_2-*$ 、 $-O-CH_2-*$ 、 $-CH_2CH_2-$ 及 $-CH=CH-$ (L^1 尤其代表 $-NH-CH_2-*$ 或 $-CH_2CH_2-$)；其中星號指示基團 L^1 附接至羰基之鍵。

11) 另一實施例係關於如實施例1)至8)中任一者之化合物，其中 L^1 代表 $-NH-CH_2-*$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；其中星號指示基團 L^1 附接至羰基之鍵。

12) 另一實施例係關於如實施例1)至11)中任一者之化合物，其中 L^2 代表選自以下各項之連接體基團： $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $*-CH_2-CH=CH-$ 及 $*-CH_2-C(CH_3)=CH-$ ，其中星號指示基團 L^2 附接至醯胺氮原子之鍵。

13) 另一實施例係關於如實施例1)至11)中任一者之化合物，其中 L^2 代表 $-(C_{1-3})$ 伸烷基- (連接體基團尤其選自 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ ；尤其 $-CH_2-$)。

14) 另一實施例係關於如實施例1)至11)中任一者之化合物，其中 L^2 代表 $-CH_2-$ 。

15) 另一實施例係關於如實施例1)至14)中任一者之化合物，其中 Ar^1 代表苯基或5或6員雜芳基(尤其吡啶基)；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選

自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素；氰基；或NR^{18a}R^{18b}，其中R^{18a}及R^{18b}獨立地代表(C₁₋₃)烷基(NR^{18a}R^{18b}尤其代表二甲基胺基)；[Ar¹尤其代表苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-2-三氟甲基-苯基、2-溴-苯基、3-溴-苯基、4-溴-苯基、2,6-二氟-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基；或Ar¹代表1-甲基-咪唑-2-基、1-乙基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-噁唑-2-基、吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、噁唑-2-基、異噁唑-5-基、5-甲基-異噁唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-5-基、5-氯-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-4-基、3-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、2-二甲基胺基-嘧啶-5-基、5-(4-氟苯基-胺基)-吡啶-2-基]。

16) 另一實施例係關於如實施例1)至14)中任一者之化合物，其中Ar¹代表

- 苯基，其未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；及氰基(尤其經甲基；甲氧基；三氟甲基、三氟甲氧基；或鹵素單取代)；[該Ar¹尤其代表苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基-苯基、2-甲氧

基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-2-三氟甲基-苯基、2-溴-苯基、3-溴-苯基、4-溴-苯基、2,6-二氟-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基；尤其2-氯-苯基、2-溴-苯基、2-三氟甲基-苯基]；或

- 6員雜芳基(尤其吡啶基)；其未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；及氰基(尤其經甲基、三氟甲基或鹵素單取代)；[該Ar¹尤其代表吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-5-基、5-氯-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-4-基、3-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、2-二甲基胺基-嘧啶-5-基、5-(4-氟苯基-胺基)-吡啶-2-基；尤其3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基]；或

- 5員雜芳基(尤其咪唑基、吡唑基、噻唑基或異噁唑基)；其未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；及氰基(尤其經(C₁₋₂)烷基單取代)；[該Ar¹尤其代表1-甲基-咪唑-2-基、1-乙基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-噻唑-2-基、噻唑-2-基、異噁唑-5-基、5-甲基-異噁唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基]。

17) 另一實施例係關於如實施例1)至15)中任一者之化合物，其中Ar¹代表

- 苯基，其未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；及氰基(尤其經甲基；甲氧基；三氟甲基、三氟甲氧基；或鹵素

單取代)；[該 Ar^1 尤其代表苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-2-三氟甲基-苯基、2-溴-苯基、3-溴-苯基、4-溴-苯基、2,6-二氟-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、4-三氟甲氧基-苯基；尤其2-氯-苯基、2-溴-苯基、2-三氟甲基-苯基]；或

- 6員雜芳基(尤其吡啶基)；其未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C_{1-4})烷基；(C_{1-4})烷氧基；(C_{1-3})氟烷基；(C_{1-3})氟烷氧基；鹵素；及氰基(尤其經甲基、三氟甲基或鹵素單取代)；[該 Ar^1 尤其代表吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-5-基、5-氯-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-4-基、3-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、2-二甲基胺基-嘧啶-5-基、5-(4-氟苯基-胺基)-吡啶-2-基；尤其3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基]。

18) 另一實施例係關於如實施例1)至17)中任一者之化合物，其中 R^4 代表

- (C_{2-5})烷基，其經(C_{1-4})烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；或經二取代，其中取代基係獨立地選自(C_{1-3})烷氧基或羥基(尤其經羥基單取代；或經二取代，其中取代基獨立地係甲氧基或羥基)；[該經取代之(C_{2-5})烷基尤其係2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基、2-甲氧基-乙基、2-

羥基-3-甲氧基-丙基]；

- $-(C_{2-4})$ 伸烷基- NR^6R^7 ，其中 R^6 及 R^7 獨立地代表氫； (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-3}) 氟烷基； (C_{3-6}) 環烷基；或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基；[該 $-(C_{2-4})$ 伸烷基- NR^6R^7 尤其係2-胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、3-(二甲基胺基)-丙基、2-(丁基-甲基胺基)-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-[(2-氟乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基]；

- 視情況經羥基單取代之 (C_{3-6}) 環烷基；[尤其環丙基或4-羥基-環己基]；

- (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中環烷基視情況經 $-CO-(C_{1-4})$ 烷氧基或羥基單取代；[尤其環丙基-甲基、(1-羥基-環戊基)-甲基、(2-(乙氧基羰基)-環丙基)-甲基]；或

- (C_{4-7}) 雜環基或 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中， (C_{4-7}) 雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該 (C_{4-7}) 雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

- 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

- 兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成 $-C(CH_3)_2-N$ -基團)；及/或

- (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)，其附接至具有自由價之環氮原子；及/

或

➤ 兩個氟取代基，其附接至環碳原子；及/或

➤ 在(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基之情形下，附接至環碳原子之甲基，該環碳原子附接至連接(C₁₋₃)烷基；

[該(C₄₋₇)雜環基尤其係吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、四氫-吡喃-4-基；且該(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基係2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基]。

19) 另一實施例係關於如實施例1)至17)中任一者之化合物，其中R⁴代表

- (C₂₋₅)烷基，其經羥基單取代；或經二取代，其中取代基獨立地係甲氧基或羥基；[該經取代之(C₂₋₅)烷基尤其係2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基、2-甲氧基-乙基、2-羥基-3-甲氧基-丙基]；

- -(C₂₋₄)伸烷基-NR⁶R⁷，其中R⁶代表氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；且R⁷代表(C₁₋₄)烷基；(C₂₋₃)氟烷基；(C₃₋₆)環烷基；或(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基；[該-(C₂₋₄)伸烷基-NR⁶R⁷尤其係2-胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、3-(二甲基胺基)-丙基、2-(丁基-甲基胺基)-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-[(2-氟

乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基]；

- (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中環烷基視情況經經基單取代；[尤其環丙基-甲基或(1-羥基-環戊基)-甲基]；

- (C₄₋₇)雜環基或(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基，其中在上述基團中，(C₄₋₇)雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該(C₄₋₇)雜環基獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自：

- 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基)，其附接至具有自由價之環氮原子；或

- 兩個氟取代基，其附接至環碳原子；

[該(C₄₋₇)雜環基尤其係吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、四氫-吡喃-4-基；且該(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基係2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基]。

20) 另一實施例係關於如實施例1)至17)中任一者之化合物，其中R⁴代表

- 經羥基單取代之(C_{2-5})烷基(尤其2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基、2-甲氧基-乙基、尤其2-羥基-2-甲基-丙基)；

- 經二取代之(C_{2-5})烷基，其中取代基獨立地係甲氧基或羥基；[尤其2-羥基-3-甲氧基-丙基]；

- $-(C_{2-4})$ 伸烷基- NR^6R^7 ，其中 R^6 代表氫或(C_{1-4})烷基(尤其甲基)；且 R^7 代表(C_{1-4})烷基；(C_{2-3})氟烷基；(C_{3-6})環烷基；或(C_{3-6})環烷基-(C_{1-3})烷基；[該 $-(C_{2-4})$ 伸烷基- NR^6R^7 尤其係2-胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、3-(二甲基胺基)-丙基、2-(丁基-甲基胺基)-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-[(2-氟乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基；尤其2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基或2-乙基胺基-乙基]；

- (C_{3-6})環烷基-(C_{1-3})烷基，其中環烷基經羥基單取代；[尤其(1-羥基-環戊基)-甲基]；

- (C_{4-7})雜環基，其中(C_{4-7})雜環基含有一個選自氮或氧之環雜原子；其中在上述基團中，該(C_{4-7})雜環基獨立地未經取代或經附接至具有自由價之環氮原子之(C_{1-4})烷基(尤其甲基)單取代；[尤其吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基或四氫-吡喃-4-基；尤其吡咯啉-3-基]；

- (C_{4-7})雜環基-(C_{1-3})烷基，其中(C_{4-7})雜環基含有一或兩個獨立地選自氮及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該(C_{4-7})雜環基獨立

地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係選自：

- (C₁₋₄)烷基(尤其甲基)，其附接至具有自由價之環氮原子；或
- 兩個氟取代基，其附接至環碳原子；

[尤其2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基或2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基；尤其2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、吡咯啉-3-基-甲基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基]。

21) 另一實施例係關於如實施例1)至17)中任一者之化合物，其中R⁴代表

- 2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基或2-甲氧基-乙基(尤其2-羥基-2-甲基-丙基)；
- 2-羥基-3-甲氧基-丙基；
- -(C₂₋₄)伸烷基-NR⁶R⁷，其選自2-胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、3-(二甲基胺基)-丙基、2-(丁基-甲基胺基)-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-[(2-氟乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基，及2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基；尤其2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基或2-乙基胺基-乙基；
- (1-羥基-環戊基)-甲基；

- (C₄₋₇)雜環基，其選自吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基及四氫-吡喃-4-基；尤其吡咯啉-3-基；

- (C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基，其選自2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基，及2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基；尤其2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、吡咯啉-3-基-甲基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基或2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基。

22) 因此，本發明係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，或在考慮其各別依賴性之後係關於進一步受實施例2)至21)中任一者之特徵限制之該等化合物；其醫藥上可接受之鹽；及該等化合物作為藥劑尤其在治療與CXCR7受體或其配體之功能障礙相關之病症中的用途，如下文所闡述。為避免任何疑問，尤其與式(I)化合物相關之下列實施例因此可能且意欲並藉此以個別化形式來特定揭示：

1、3+1、4+1、5+1、5+3+1、5+4+1、6+1、6+3+1、6+4+1、7+1、7+3+1、7+4+1、8+1、8+3+1、8+4+1、8+5+1、8+5+3+1、8+5+4+1、8+6+1、8+6+3+1、8+6+4+1、8+7+1、8+7+3+1、8+7+4+1、10+1、10+3+1、10+4+1、10+5+1、10+5+3+1、10+5+4+1、10+6+1、10+6+3+1、10+6+4+1、10+7+1、10+7+3+1、10+7+4+1、10+8+1、10+8+3+1、10+8+4+1、10+8+5+1、10+8+5+3+1、10+8+5+4+1、10+8+6+1、10+8+6+3+1、10+8+6+4+1、10+8+7+1、10+8+7+3+1、10+8+7+4+1、13+1、13+3+1、13+4+1、

13+5+1 、 13+5+3+1 、 13+5+4+1 、 13+6+1 、 13+6+3+1 、 13+6+4+1 、
 13+7+1 、 13+7+3+1 、 13+7+4+1 、 13+8+1 、 13+8+3+1 、 13+8+4+1 、
 13+8+5+1 、 13+8+5+3+1 、 13+8+5+4+1 、 13+8+6+1 、 13+8+6+3+1 、
 13+8+6+4+1 、 13+8+7+1 、 13+8+7+3+1 、 13+8+7+4+1 、 13+10+1 、
 13+10+3+1 、 13+10+4+1 、 13+10+5+1 、 13+10+5+3+1 、
 13+10+5+4+1 、 13+10+6+1 、 13+10+6+3+1 、 13+10+6+4+1 、
 13+10+7+1 、 13+10+7+3+1 、 13+10+7+4+1 、 13+10+8+1 、
 13+10+8+3+1 、 13+10+8+4+1 、 13+10+8+5+1 、 13+10+8+5+3+1 、
 13+10+8+5+4+1 、 13+10+8+6+1 、 13+10+8+6+3+1 、 13+10+8+6+4+1 、
 13+10+8+7+1 、 13+10+8+7+3+1 、 13+10+8+7+4+1 、 17+1 、 17+3+1 、
 17+4+1 、 17+5+1 、 17+5+3+1 、 17+5+4+1 、 17+6+1 、 17+6+3+1 、
 17+6+4+1 、 17+7+1 、 17+7+3+1 、 17+7+4+1 、 17+8+1 、 17+8+3+1 、
 17+8+4+1 、 17+8+5+1 、 17+8+5+3+1 、 17+8+5+4+1 、 17+8+6+1 、
 17+8+6+3+1 、 17+8+6+4+1 、 17+8+7+1 、 17+8+7+3+1 、 17+8+7+4+1 、
 17+10+1 、 17+10+3+1 、 17+10+4+1 、 17+10+5+1 、 17+10+5+3+1 、
 17+10+5+4+1 、 17+10+6+1 、 17+10+6+3+1 、 17+10+6+4+1 、
 17+10+7+1 、 17+10+7+3+1 、 17+10+7+4+1 、 17+10+8+1 、
 17+10+8+3+1 、 17+10+8+4+1 、 17+10+8+5+1 、 17+10+8+5+3+1 、
 17+10+8+5+4+1 、 17+10+8+6+1 、 17+10+8+6+3+1 、 17+10+8+6+4+1 、
 17+10+8+7+1 、 17+10+8+7+3+1 、 17+10+8+7+4+1 、 17+13+1 、
 17+13+3+1 、 17+13+4+1 、 17+13+5+1 、 17+13+5+3+1 、
 17+13+5+4+1 、 17+13+6+1 、 17+13+6+3+1 、 17+13+6+4+1 、
 17+13+7+1 、 17+13+7+3+1 、 17+13+7+4+1 、 17+13+8+1 、
 17+13+8+3+1 、 17+13+8+4+1 、 17+13+8+5+1 、 17+13+8+5+3+1 、
 17+13+8+5+4+1 、 17+13+8+6+1 、 17+13+8+6+3+1 、 17+13+8+6+4+1 、
 17+13+8+7+1 、 17+13+8+7+3+1 、 17+13+8+7+4+1 、 17+13+10+1 、

17+13+10+3+1、17+13+10+4+1、17+13+10+5+1、17+13+10+5+3+1、
 17+13+10+5+4+1、17+13+10+6+1、17+13+10+6+3+1、
 17+13+10+6+4+1、17+13+10+7+1、17+13+10+7+3+1、
 17+13+10+7+4+1、17+13+10+8+1、17+13+10+8+3+1、
 17+13+10+8+4+1、17+13+10+8+5+1、17+13+10+8+5+3+1、
 17+13+10+8+5+4+1、17+13+10+8+6+1、17+13+10+8+6+3+1、
 17+13+10+8+6+4+1、17+13+10+8+7+1、17+13+10+8+7+3+1、
 17+13+10+8+7+4+1、19+1、19+3+1、19+4+1、19+5+1、19+5+3+1、
 19+5+4+1、19+6+1、19+6+3+1、19+6+4+1、19+7+1、19+7+3+1、
 19+7+4+1、19+8+1、19+8+3+1、19+8+4+1、19+8+5+1、
 19+8+5+3+1、19+8+5+4+1、19+8+6+1、19+8+6+3+1、19+8+6+4+1、
 19+8+7+1、19+8+7+3+1、19+8+7+4+1、19+10+1、19+10+3+1、
 19+10+4+1、19+10+5+1、19+10+5+3+1、19+10+5+4+1、
 19+10+6+1、19+10+6+3+1、19+10+6+4+1、19+10+7+1、
 19+10+7+3+1、19+10+7+4+1、19+10+8+1、19+10+8+3+1、
 19+10+8+4+1、19+10+8+5+1、19+10+8+5+3+1、19+10+8+5+4+1、
 19+10+8+6+1、19+10+8+6+3+1、19+10+8+6+4+1、19+10+8+7+1、
 19+10+8+7+3+1、19+10+8+7+4+1、19+13+1、19+13+3+1、
 19+13+4+1、19+13+5+1、19+13+5+3+1、19+13+5+4+1、
 19+13+6+1、19+13+6+3+1、19+13+6+4+1、19+13+7+1、
 19+13+7+3+1、19+13+7+4+1、19+13+8+1、19+13+8+3+1、
 19+13+8+4+1、19+13+8+5+1、19+13+8+5+3+1、19+13+8+5+4+1、
 19+13+8+6+1、19+13+8+6+3+1、19+13+8+6+4+1、19+13+8+7+1、
 19+13+8+7+3+1、19+13+8+7+4+1、19+13+10+1、19+13+10+3+1、
 19+13+10+4+1、19+13+10+5+1、19+13+10+5+3+1、
 19+13+10+5+4+1、19+13+10+6+1、19+13+10+6+3+1、

19+13+10+6+4+1 、 19+13+10+7+1 、 19+13+10+7+3+1 、
 19+13+10+7+4+1 、 19+13+10+8+1 、 19+13+10+8+3+1 、
 19+13+10+8+4+1 、 19+13+10+8+5+1 、 19+13+10+8+5+3+1 、
 19+13+10+8+5+4+1 、 19+13+10+8+6+1 、 19+13+10+8+6+3+1 、
 19+13+10+8+6+4+1 、 19+13+10+8+7+1 、 19+13+10+8+7+3+1 、
 19+13+10+8+7+4+1 、 19+17+1 、 19+17+3+1 、 19+17+4+1 、
 19+17+5+1 、 19+17+5+3+1 、 19+17+5+4+1 、 19+17+6+1 、
 19+17+6+3+1 、 19+17+6+4+1 、 19+17+7+1 、 19+17+7+3+1 、
 19+17+7+4+1 、 19+17+8+1 、 19+17+8+3+1 、 19+17+8+4+1 、
 19+17+8+5+1 、 19+17+8+5+3+1 、 19+17+8+5+4+1 、 19+17+8+6+1 、
 19+17+8+6+3+1 、 19+17+8+6+4+1 、 19+17+8+7+1 、 19+17+8+7+3+1 、
 19+17+8+7+4+1 、 19+17+10+1 、 19+17+10+3+1 、 19+17+10+4+1 、
 19+17+10+5+1 、 19+17+10+5+3+1 、 19+17+10+5+4+1 、
 19+17+10+6+1 、 19+17+10+6+3+1 、 19+17+10+6+4+1 、
 19+17+10+7+1 、 19+17+10+7+3+1 、 19+17+10+7+4+1 、
 19+17+10+8+1 、 19+17+10+8+3+1 、 19+17+10+8+4+1 、
 19+17+10+8+5+1 、 19+17+10+8+5+3+1 、 19+17+10+8+5+4+1 、
 19+17+10+8+6+1 、 19+17+10+8+6+3+1 、 19+17+10+8+6+4+1 、
 19+17+10+8+7+1 、 19+17+10+8+7+3+1 、 19+17+10+8+7+4+1 、
 19+17+13+1 、 19+17+13+3+1 、 19+17+13+4+1 、 19+17+13+5+1 、
 19+17+13+5+3+1 、 19+17+13+5+4+1 、 19+17+13+6+1 、
 19+17+13+6+3+1 、 19+17+13+6+4+1 、 19+17+13+7+1 、
 19+17+13+7+3+1 、 19+17+13+7+4+1 、 19+17+13+8+1 、
 19+17+13+8+3+1 、 19+17+13+8+4+1 、 19+17+13+8+5+1 、
 19+17+13+8+5+3+1 、 19+17+13+8+5+4+1 、 19+17+13+8+6+1 、
 19+17+13+8+6+3+1 、 19+17+13+8+6+4+1 、 19+17+13+8+7+1 、

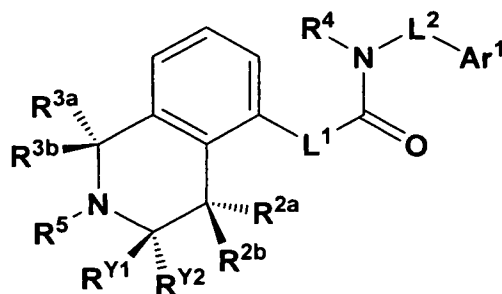
$19+17+13+8+7+3+1$ 、 $19+17+13+8+7+4+1$ 、 $19+17+13+10+1$ 、
 $19+17+13+10+3+1$ 、 $19+17+13+10+4+1$ 、 $19+17+13+10+5+1$ 、
 $19+17+13+10+5+3+1$ 、 $19+17+13+10+5+4+1$ 、 $19+17+13+10+6+1$ 、
 $19+17+13+10+6+3+1$ 、 $19+17+13+10+6+4+1$ 、 $19+17+13+10+7+1$ 、
 $19+17+13+10+7+3+1$ 、 $19+17+13+10+7+4+1$ 、 $19+17+13+10+8+1$ 、
 $19+17+13+10+8+3+1$ 、 $19+17+13+10+8+4+1$ 、 $19+17+13+10+8+5+1$ 、
 $19+17+13+10+8+5+3+1$ 、 $19+17+13+10+8+5+4+1$ 、
 $19+17+13+10+8+6+1$ 、 $19+17+13+10+8+6+3+1$ 、
 $19+17+13+10+8+6+4+1$ 、 $19+17+13+10+8+7+1$ 、
 $19+17+13+10+8+7+3+1$ 、 $19+17+13+10+8+7+4+1$ 、 $21+1$ 、 $21+3+1$ 、
 $21+4+1$ 、 $21+5+1$ 、 $21+5+3+1$ 、 $21+5+4+1$ 、 $21+6+1$ 、 $21+6+3+1$ 、
 $21+6+4+1$ 、 $21+7+1$ 、 $21+7+3+1$ 、 $21+7+4+1$ 、 $21+8+1$ 、 $21+8+3+1$ 、
 $21+8+4+1$ 、 $21+8+5+1$ 、 $21+8+5+3+1$ 、 $21+8+5+4+1$ 、 $21+8+6+1$ 、
 $21+8+6+3+1$ 、 $21+8+6+4+1$ 、 $21+8+7+1$ 、 $21+8+7+3+1$ 、 $21+8+7+4+1$ 、
 $21+10+1$ 、 $21+10+3+1$ 、 $21+10+4+1$ 、 $21+10+5+1$ 、 $21+10+5+3+1$ 、
 $21+10+5+4+1$ 、 $21+10+6+1$ 、 $21+10+6+3+1$ 、 $21+10+6+4+1$ 、
 $21+10+7+1$ 、 $21+10+7+3+1$ 、 $21+10+7+4+1$ 、 $21+10+8+1$ 、
 $21+10+8+3+1$ 、 $21+10+8+4+1$ 、 $21+10+8+5+1$ 、 $21+10+8+5+3+1$ 、
 $21+10+8+5+4+1$ 、 $21+10+8+6+1$ 、 $21+10+8+6+3+1$ 、 $21+10+8+6+4+1$ 、
 $21+10+8+7+1$ 、 $21+10+8+7+3+1$ 、 $21+10+8+7+4+1$ 、 $21+13+1$ 、
 $21+13+3+1$ 、 $21+13+4+1$ 、 $21+13+5+1$ 、 $21+13+5+3+1$ 、
 $21+13+5+4+1$ 、 $21+13+6+1$ 、 $21+13+6+3+1$ 、 $21+13+6+4+1$ 、
 $21+13+7+1$ 、 $21+13+7+3+1$ 、 $21+13+7+4+1$ 、 $21+13+8+1$ 、
 $21+13+8+3+1$ 、 $21+13+8+4+1$ 、 $21+13+8+5+1$ 、 $21+13+8+5+3+1$ 、
 $21+13+8+5+4+1$ 、 $21+13+8+6+1$ 、 $21+13+8+6+3+1$ 、 $21+13+8+6+4+1$ 、
 $21+13+8+7+1$ 、 $21+13+8+7+3+1$ 、 $21+13+8+7+4+1$ 、 $21+13+10+1$ 、

21+13+10+3+1、21+13+10+4+1、21+13+10+5+1、21+13+10+5+3+1、
 21+13+10+5+4+1、21+13+10+6+1、21+13+10+6+3+1、
 21+13+10+6+4+1、21+13+10+7+1、21+13+10+7+3+1、
 21+13+10+7+4+1、21+13+10+8+1、21+13+10+8+3+1、
 21+13+10+8+4+1、21+13+10+8+5+1、21+13+10+8+5+3+1、
 21+13+10+8+5+4+1、21+13+10+8+6+1、21+13+10+8+6+3+1、
 21+13+10+8+6+4+1、21+13+10+8+7+1、21+13+10+8+7+3+1、
 21+13+10+8+7+4+1、21+17+1、21+17+3+1、21+17+4+1、
 21+17+5+1、21+17+5+3+1、21+17+5+4+1、21+17+6+1、
 21+17+6+3+1、21+17+6+4+1、21+17+7+1、21+17+7+3+1、
 21+17+7+4+1、21+17+8+1、21+17+8+3+1、21+17+8+4+1、
 21+17+8+5+1、21+17+8+5+3+1、21+17+8+5+4+1、21+17+8+6+1、
 21+17+8+6+3+1、21+17+8+6+4+1、21+17+8+7+1、21+17+8+7+3+1、
 21+17+8+7+4+1、21+17+10+1、21+17+10+3+1、21+17+10+4+1、
 21+17+10+5+1、21+17+10+5+3+1、21+17+10+5+4+1、
 21+17+10+6+1、21+17+10+6+3+1、21+17+10+6+4+1、
 21+17+10+7+1、21+17+10+7+3+1、21+17+10+7+4+1、
 21+17+10+8+1、21+17+10+8+3+1、21+17+10+8+4+1、
 21+17+10+8+5+1、21+17+10+8+5+3+1、21+17+10+8+5+4+1、
 21+17+10+8+6+1、21+17+10+8+6+3+1、21+17+10+8+6+4+1、
 21+17+10+8+7+1、21+17+10+8+7+3+1、21+17+10+8+7+4+1、
 21+17+13+1、21+17+13+3+1、21+17+13+4+1、21+17+13+5+1、
 21+17+13+5+3+1、21+17+13+5+4+1、21+17+13+6+1、
 21+17+13+6+3+1、21+17+13+6+4+1、21+17+13+7+1、
 21+17+13+7+3+1、21+17+13+7+4+1、21+17+13+8+1、
 21+17+13+8+3+1、21+17+13+8+4+1、21+17+13+8+5+1、

21+17+13+8+5+3+1 、 21+17+13+8+5+4+1 、 21+17+13+8+6+1 、
 21+17+13+8+6+3+1 、 21+17+13+8+6+4+1 、 21+17+13+8+7+1 、
 21+17+13+8+7+3+1 、 21+17+13+8+7+4+1 、 21+17+13+10+1 、
 21+17+13+10+3+1 、 21+17+13+10+4+1 、 21+17+13+10+5+1 、
 21+17+13+10+5+3+1 、 21+17+13+10+5+4+1 、 21+17+13+10+6+1 、
 21+17+13+10+6+3+1 、 21+17+13+10+6+4+1 、 21+17+13+10+7+1 、
 21+17+13+10+7+3+1 、 21+17+13+10+7+4+1 、 21+17+13+10+8+1 、
 21+17+13+10+8+3+1 、 21+17+13+10+8+4+1 、 21+17+13+10+8+5+1 、
 21+17+13+10+8+5+3+1 、 21+17+13+10+8+5+4+1 、
 21+17+13+10+8+6+1 、 21+17+13+10+8+6+3+1 、
 21+17+13+10+8+6+4+1 、 21+17+13+10+8+7+1 、
 21+17+13+10+8+7+3+1 、 21+17+13+10+8+7+4+1 。

在上述列表中，數字係指上文根據其編號所提供之實施例，而「+」指示來自另一實施例之依賴性。不同個別化實施例由逗號分開。換言之，例如，「17+13+4+1」係指依賴於實施例13)、依賴於實施例4)、依賴於實施例1)之實施例17)，即實施例「17+13+4+1」對應於進一步受實施例4)、13)及17)之所有特徵限制之實施例1)之式(I)化合物。

23) 本發明之第二態樣係關於如實施例1)之式(I)化合物，其亦係式(II)化合物



式(II)

其中

- R^{Y1} 及 R^{Y2} 中之一者代表氫或(C_{1-3})烷基(尤其甲基)；且 另一者代表氫；且

- R^{3a} 及 R^{3b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

- R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或(C_{1-3})烷基(尤其甲基)；

- 且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

- R^{Y1} 及 R^{Y2} 與其所附接之碳一起形成羰基；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；

R^5 代表

- (C_{1-6})烷基；[該(C_{1-6})烷基尤其係甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、1-甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、3,3-二甲基-丁基]；

- (C_{1-4})烷基，其經(C_{1-3})烷氧基、氰基、乙烯基單取代；乙炔基或(C_{1-3})烷氧基-羰基；[該經單取代之(C_{1-4})烷基尤其係烯丙基、丙-2-炔基、氰基甲基、2-甲氧基-乙基、2-甲氧基-1-甲基-乙基、甲氧基羰基-甲基、乙氧基羰基-甲基]；

- $-CO-R^{10}$ ，其中 R^{10} 代表(C_{1-5})烷基；(C_{1-5})烷氧基；苯基；苯基-氧基-；苯基-(C_{1-3})烷基-；苯基-(C_{1-3})烷基-氧基-；(C_{3-6})環烷基-(C_{1-3})烷基；(C_{3-4})鏈烯氧基；(C_{3-4})炔氧基；(C_{1-3})氟烷基；(C_{1-3})氟烷氧基；(C_{1-3})烷氧基-(C_{2-3})烷氧基；(C_{1-3})烷氧基-(C_{1-3})烷基；視情況含有一個環氧原子之(C_{3-6})環烷基，其中該環烷基視情況經單取代或二取代，其中取代基獨立地係氟或(C_1)氟烷基；未經取代之5員雜芳基(尤其呋喃基)；或 $-NR^{10a}R^{10b}$ ，其中 R^{10a} 及 R^{10b} 獨立地代表氫、(C_{1-4})烷基或(C_{3-6})環烷基，或 R^{10a} 及 R^{10b} 與其所附接之氮一起形成5至7員飽和環；[該 $-CO-R^{10}$ 尤其係甲基-羰基、乙基-羰基、丙基-羰基、異丙基-羰基、異丁基-羰基、第三丁基-羰基、(2,2-二甲基-丙基)-羰基、甲氧

基甲基-羰基、環丙基-羰基、環丁基-羰基、(2-氟環丙基)-羰基、(環己基-甲基)-羰基、(2,2-二氟環丙基)-羰基、(1-三氟甲基-環丙基)-羰基、(四氫呋喃-3-基)-羰基、(1,1-二氟乙基)-羰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、丁基-胺甲醯基、第三丁基-胺甲醯基、環己基-胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(吡咯啉-1-基)-羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、(2,2-二甲基-丙氧基)-羰基、烯丙基氧基-羰基、丙-2-炔基氧基羰基、(2-氟-乙氧基)-羰基、(2-甲氧基-乙氧基)-羰基、呋喃-2-基-羰基、苯甲醯基、苯氧基-羰基、苄基-羰基、苄基氧基-羰基]；

- $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ ，其中 R^{11} 代表 (C_{1-5}) 烷基或苯基；[該 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 尤其係甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯基磺醯基]；

- (C_{2-4}) 氟烷基；[該 (C_{2-4}) 氟烷基尤其係 2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基]；

- 視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基；[該 (C_{3-6}) 環烷基尤其係環丁基、氧雜環丁-3-基、環戊基、四氫呋喃-3-基]；

- (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該環烷基視情況經一或兩個甲基取代基取代；[該 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基尤其係環丙基-甲基、環丁基甲基、環己基-甲基、1-環丙基-乙基、(3-甲基-氧雜環丁-3-基)-甲基]；

- 苯基- (C_{0-3}) 烷基-或 5 或 6 員雜芳基- (C_{0-3}) 烷基-，其中苯基或 5 或 6 員雜芳基尤其獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

$(\text{R}^1)_n$ 代表一或兩個獨立地選自以下各項之可選取代基(即 n 代表整

數0、1或2)：(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

L¹代表選自以下各項之1或2員連接體基團：**-NH-CH₂-***；**-NR^{16a}-CH₂-***，其中**R^{16a}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基或乙基)；**-NH-CHR^{16b}-***，其中**R^{16b}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；**-NH-CR^{16c}R^{16d}-***，其中**R^{16c}**及**R^{16d}**與其所附接之碳一起形成(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)環；**-CH₂-NH-***；**-O-CH₂-***；**-O-CHR^{17a}-***，其中**R^{17a}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；**-O-CR^{17b}R^{17c}-***，其中**R^{17b}**及**R^{17c}**與其所附接之碳一起形成(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基)環；**-CH₂-**；**-CH₂CH₂-**；**-CH=CH-**；及**-CH=C(CH₃)-***；其中星號指示基團**L**¹附接至羰基之鍵；

L²代表**-(C₁₋₄)伸烷基-或-(C₃₋₄)伸烯基-**(連接體基團尤其選自**-CH₂-**、**-CH(CH₃)-**、**-CH₂-CH₂-**、**-CH₂-CH₂-CH₂-**、***-CH₂-CH=CH-**及***-CH₂-C(CH₃)=CH-**，其中星號指示基團**L**²附接至醯胺氮原子之鍵)；

Ar¹代表苯基或5或6員雜芳基(尤其吡啶基)；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素；氰基；或**NR^{18a}R^{18b}**，其中**R^{18a}**及**R^{18b}**獨立地代表氫或(C₁₋₃)烷基(**NR^{18a}R^{18b}**尤其代表二甲基胺基)；[**Ar**¹尤其代表苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-2-三氟甲基-苯基、2-溴-苯基、3-溴-苯基、4-溴-苯基、2,6-二氟-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、4-三

氟甲氧基-苯基；或 Ar^1 代表 1-甲基-咪唑-2-基、1-乙基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-噁唑-2-基、吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、噁唑-2-基、異噁唑-5-基、5-甲基-異噁唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-5-基、5-氯-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-4-基、3-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、2-二甲基胺基-嘧啶-5-基、5-(4-氟苯基-胺基)-吡啶-2-基]；且

R^4 代表

- (C_{2-6}) 烷基 [該 (C_{2-6}) 烷基尤其係乙基、3-甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基]；

- (C_{2-5}) 烷基，其經 (C_{1-4}) 烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；或經二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-3}) 烷氧基或羥基；[該經取代之 (C_{2-5}) 烷基尤其係 2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-氰基-乙基、2-苄基氧基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基、2-甲氧基-乙基、2-羥基-3-甲氧基-丙基]；

- (C_{2-3}) 氟烷基，其視情況進一步經一個羥基取代；[該 (C_{2-3}) 氟烷基尤其係 3,3,3-三氟-丙基、2-羥基-3,3,3-三氟-丙基]；

- $-(\text{C}_{2-4})$ 伸烷基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，其中 R^6 及 R^7 獨立地代表氫； (C_{1-4}) 烷基； $-\text{CO}-$ (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{3-5}) 烯基； (C_{3-4}) 炔基；苄基； $-\text{SO}_2-$ (C_{1-3}) 烷基； (C_{2-3}) 氟烷基；或 (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中， (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況經甲基取代；[該 $-(\text{C}_{2-4})$ 伸烷基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 尤其係 2-胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、3-(二甲基胺基)-丙基、2-(丁基-甲基胺基)-乙基、2-[(第三丁氧基羰基)-甲基胺基]-乙基、2-[(第三丁氧基羰基)-胺基]-乙基、2-[(第三丁氧基

羰基)-乙基胺基]-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-(烯丙基-甲基胺基)-乙基、2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-乙基、2-[(2-氟乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-甲烷磺醯基胺基-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基、2-[甲基-(四氫呋喃-3-基)-胺基]-乙基、2-[乙基-(3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基)-胺基]-乙基]；

- $-(C_{1-3})$ 伸烷基-CO- R^8 ，其中 R^8 代表 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其乙氧基)；或 R^8 代表 $NR^{81}R^{82}$ ，其中 R^{81} 及 R^{82} 獨立地代表氫或 (C_{1-4}) 烷基，或 R^{81} 及 R^{82} 與其所附接之氮一起形成視情況經兩個氟取代基取代之4至6員飽和環(該 $NR^{81}R^{82}$ 尤其代表胺基、3,3-二氟氮雜環丁基)；

- $-(C_{1-3})$ 伸烷基-SO₂- R^9 ，其中 R^9 代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)或胺基；

- (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中環烷基視情況經-CO- (C_{1-4}) 烷氧基或羥基單取代；[該 (C_{3-6}) 環烷基尤其係環丙基、4-羥基-環己基；且該 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基係環丙基-甲基、(1-羥基-環戊基)-甲基、(2-(乙氧基羰基)-環丙基)-甲基]；

- (C_{4-7}) 雜環基或 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中， (C_{4-7}) 雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該 (C_{4-7}) 雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

- 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}$ -基團)；及/或

➤ 處於環硫環原子處之兩個側氧基取代基(因此形成 $-\text{SO}_2$ -基團)；及/或

➤ (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)或 $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ 烷氧基，其附接至具有自由價之環氮原子；及/或

➤ 兩個氟取代基，其附接至環碳原子；及/或

➤ 在 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基之情形下，附接至環碳原子之甲基，該環碳原子附接至連接 (C_{1-3}) 烷基；

[該 (C_{4-7}) 雜環基尤其係吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、1-(第三丁氧基羰基)-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、四氫-吡喃-4-基、1,1-二側氧基-四氫噻吩-3-基、1-(第三丁氧基羰基)-六氫吡啶-4-基；且該 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基係2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、(3-(第三丁氧基羰基)-2,2-二甲基-噁唑啉-4-基)-甲基、3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、(1-(第三丁氧基羰基)-吡咯啉-3-基)-甲基、2-(1-(第三丁氧基羰基)-六氫吡啶-4-基)-乙基]；

- 2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-基- (C_{1-2}) 烷基；

- 苯基- (C_{1-3}) 烷基-或5或6員雜芳基- (C_{1-3}) 烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地



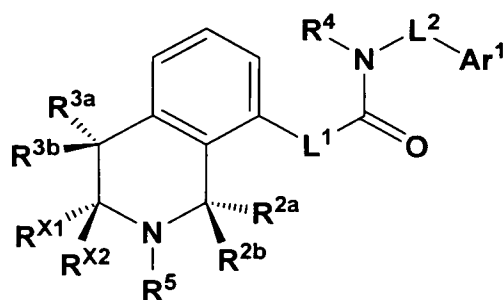
選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

其中實施例2)至22)中所揭示之特徵經適當變通後亦欲適用於如實施例23)之式(II)化合物；其中尤其以下實施例因此可能且意欲並藉此以個別化形式來特定揭示：

23、23+7、23+10、23+10+7、23+13、23+13+7、23+13+10、23+13+10+7、23+17、23+17+7、23+17+13、23+17+13+7、23+17+13+10、23+17+13+10+7、23+19、23+19+7、23+19+13、23+19+13+7、23+19+13+10、23+19+13+10+7、23+19+17、23+19+17+7、23+19+17+13、23+19+17+13+7、23+19+17+13+10、23+19+17+13+10+7、23+21、23+21+7、23+21+13、23+21+13+7、23+21+13+10、23+21+13+10+7、23+21+17、23+21+17+7、23+21+17+13、23+21+17+13+7、23+21+17+13+10、23+21+17+13+10+7。

在上述列表中，數字係指上文根據其編號所提供之實施例，而「+」指示如上文所概述之限制。

24) 本發明之第三態樣係關於如實施例1)之式(I)化合物，其亦係式(III)化合物



式(III)

其中

• R^{X1} 及 R^{X2} 中之一者代表氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；且 另一者代表氫；且

➤ R^{3a} 及 R^{3b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

➤ R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；

且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

• R^{X1} 及 R^{X2} 與其所附接之碳一起形成羰基；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；

R^5 代表

• (C₁₋₆)烷基；[該(C₁₋₆)烷基尤其係甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、1-甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、3,3-二甲基-丁基]；

• (C₁₋₄)烷基，其經(C₁₋₃)烷氧基、氰基、乙烯基單取代；乙炔基或(C₁₋₃)烷氧基-羰基；[該經單取代之(C₁₋₄)烷基尤其係烯丙基、丙-2-炔基、氰基甲基、2-甲氧基-乙基、2-甲氧基-1-甲基-乙基、甲氧基羰基-甲基、乙氧基羰基-甲基]；

• -CO- R^{10} ，其中 R^{10} 代表(C₁₋₅)烷基；(C₁₋₅)烷氧基；苯基；苯基-氧基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-氧基-；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基；(C₃₋₄)鏈烯氧基；(C₃₋₄)炔氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₃)烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₁₋₃)烷基；視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中該環烷基視情況經單取代或二取代，其中取代基獨立地係氟或(C₁)氟烷基；未經取代之5員雜芳基(尤其呋喃基)；或-NR^{10a}R^{10b}，其中 R^{10a} 及 R^{10b} 獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基，或 R^{10a} 及 R^{10b} 與其所附接之氮一起形成5至7員飽和環；[該-CO- R^{10} 尤其係甲基-羰基、乙基-羰基、丙基-羰基、異丙基-羰基、異丁基-羰基、第三丁基-羰基、(2,2-二甲基-丙基)-羰基、甲氧

基甲基-羰基、環丙基-羰基、環丁基-羰基、(2-氟環丙基)-羰基、(環己基-甲基)-羰基、(2,2-二氟環丙基)-羰基、(1-三氟甲基-環丙基)-羰基、(四氫呋喃-3-基)-羰基、(1,1-二氟乙基)-羰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、丁基-胺甲醯基、第三丁基-胺甲醯基、環己基-胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(吡咯啉-1-基)-羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、(2,2-二甲基-丙氧基)-羰基、烯丙基氧基-羰基、丙-2-炔基氧基羰基、(2-氟-乙氧基)-羰基、(2-甲氧基-乙氧基)-羰基、呋喃-2-基-羰基、苯甲醯基、苯氧基-羰基、苄基-羰基、苄基氧基-羰基]；

- $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ ，其中 R^{11} 代表 (C_{1-5}) 烷基或苯基；[該 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 尤其係甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯基磺醯基]；

- (C_{2-4}) 氟烷基；[該 (C_{2-4}) 氟烷基尤其係 2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟丙基]；

- 視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基；[該 (C_{3-6}) 環烷基尤其係環丁基、氧雜環丁-3-基、環戊基、四氫呋喃-3-基]；

- (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該環烷基視情況經一或兩個甲基取代基取代；[該 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基尤其係環丙基-甲基、環丁基甲基、環己基-甲基、1-環丙基-乙基、(3-甲基-氧雜環丁-3-基)-甲基]；

- 苯基- (C_{0-3}) 烷基-或 5 或 6 員雜芳基- (C_{0-3}) 烷基-，其中苯基或 5 或 6 員雜芳基尤其獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

$(\text{R}^1)_n$ 代表一或兩個獨立地選自以下各項之可選取代基(即 n 代表整

數0、1或2)：(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

L¹代表選自以下各項之1或2員連接體基團：**-NH-CH₂-***；**-NR^{16a}-CH₂-***，其中**R^{16a}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基或乙基)；**-NH-CHR^{16b}-***，其中**R^{16b}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；**-NH-CR^{16c}R^{16d}-***，其中**R^{16c}**及**R^{16d}**與其所附接之碳一起形成(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)環；**-CH₂-NH-***；**-O-CH₂-***；**-O-CHR^{17a}-***，其中**R^{17a}**代表(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；**-O-CR^{17b}R^{17c}-***，其中**R^{17b}**及**R^{17c}**與其所附接之碳一起形成(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基)環；**-CH₂-**；**-CH₂CH₂-**；**-CH=CH-**；及**-CH=C(CH₃)-***；其中星號指示基團**L¹**附接至羰基之鍵；

L²代表**-(C₁₋₄)伸烷基-**或**-(C₃₋₄)伸烯基-**(連接體基團尤其選自**-CH₂-**、**-CH(CH₃)-**、**-CH₂-CH₂-**、**-CH₂-CH₂-CH₂-**、***-CH₂-CH=CH-**及***-CH₂-C(CH₃)=CH-**，其中星號指示基團**L²**附接至醯胺氮原子之鍵)；

Ar¹代表苯基或5或6員雜芳基(尤其吡啶基)；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)；(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素；氰基；或**NR^{18a}R^{18b}**，其中**R^{18a}**及**R^{18b}**獨立地代表氫或(C₁₋₃)烷基(**NR^{18a}R^{18b}**尤其代表二甲基胺基)；[**Ar¹**尤其代表苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-2-三氟甲基-苯基、2-溴-苯基、3-溴-苯基、4-溴-苯基、2,6-二氟-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、3-三氟甲氧基-苯基、4-三

氟甲氧基-苯基；或 Ar^1 代表 1-甲基-咪唑-2-基、1-乙基-1H-吡唑-3-基、4-甲基-噻唑-2-基、吡啶-2-基、3-氯-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、6-三氟甲基-吡啶-2-基、噻唑-2-基、異噻唑-5-基、5-甲基-異噻唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、3-氯-吡啶-5-基、5-氯-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-2-基、3-溴-吡啶-4-基、3-甲基-吡啶-2-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、2-二甲基胺基-嘧啶-5-基、5-(4-氟苯基-胺基)-吡啶-2-基]；且

R^4 代表

- (C_{2-6}) 烷基 [該 (C_{2-6}) 烷基尤其係乙基、3-甲基-丁基、3,3-二甲基-丁基]；

- (C_{2-5}) 烷基，其經 (C_{1-4}) 烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；或經二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-3}) 烷氧基或羥基；[該經取代之 (C_{2-5}) 烷基尤其係 2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-氰基-乙基、2-苄基氧基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基、2-甲氧基-乙基、2-羥基-3-甲氧基-丙基]；

- (C_{2-3}) 氟烷基，其視情況進一步經一個羥基取代；[該 (C_{2-3}) 氟烷基尤其係 3,3,3-三氟-丙基、2-羥基-3,3,3-三氟-丙基]；

- $-(\text{C}_{2-4})$ 伸烷基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，其中 R^6 及 R^7 獨立地代表氫； (C_{1-4}) 烷基； $-\text{CO}-$ (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{3-5}) 烯基； (C_{3-4}) 炔基；苄基； $-\text{SO}_2-$ (C_{1-3}) 烷基； (C_{2-3}) 氟烷基；或 (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中， (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況經甲基取代；[該 $-(\text{C}_{2-4})$ 伸烷基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 尤其係 2-胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、3-(二甲基胺基)-丙基、2-(丁基-甲基胺基)-乙基、2-[(第三丁氧基羰基)-甲基胺基]-乙基、2-[(第三丁氧基羰基)-胺基]-乙基、2-[(第三丁氧基

羰基)-乙基胺基]-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-(烯丙基-甲基胺基)-乙基、2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-乙基、2-[(2-氟乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-甲烷磺醯基胺基-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基、2-[甲基-(四氫呋喃-3-基)-胺基]-乙基、2-[乙基-(3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基)-胺基]-乙基]；

- $-(C_{1-3})$ 伸烷基- $CO-R^8$ ，其中 R^8 代表 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其乙氧基)；或 R^8 代表 $NR^{81}R^{82}$ ，其中 R^{81} 及 R^{82} 獨立地代表氫或 (C_{1-4}) 烷基，或 R^{81} 及 R^{82} 與其所附接之氮一起形成視情況經兩個氟取代基取代之4至6員飽和環(該 $NR^{81}R^{82}$ 尤其代表胺基、3,3-二氟氮雜環丁基)；

- $-(C_{1-3})$ 伸烷基- SO_2-R^9 ，其中 R^9 代表 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)或胺基；

- (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中環烷基視情況- $CO-(C_{1-4})$ 烷氧基或羥基經單取代；[該 (C_{3-6}) 環烷基尤其係環丙基、4-羥基-環己基；且該 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基係環丙基-甲基、(1-羥基-環戊基)-甲基、(2-(乙氧基羰基)-環丙基)-甲基]；

- (C_{4-7}) 雜環基或 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中， (C_{4-7}) 雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該 (C_{4-7}) 雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

- 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N}$ -基團)；及/或

➤ 處於環硫環原子處之兩個側氧基取代基(因此形成 $-\text{SO}_2$ -基團)；及/或

➤ (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)或 $-\text{CO}-$ (C_{1-4}) 烷氧基，其附接至具有自由價之環氮原子；及/或

➤ 兩個氟取代基，其附接至環碳原子；及/或

➤ 在 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基之情形下，附接至環碳原子之甲基，該環碳原子附接至連接 (C_{1-3}) 烷基；

[該 (C_{4-7}) 雜環基尤其係吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、1-(第三丁氧基羰基)-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、四氫-吡喃-4-基、1,1-二側氧基-四氫噻吩-3-基、1-(第三丁氧基羰基)-六氫吡啶-4-基；且該 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基係2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、(3-(第三丁氧基羰基)-2,2-二甲基-噁唑啉-4-基)-甲基、3-甲基-氧雜環丁-3-基-甲基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基、(1-(第三丁氧基羰基)-吡咯啉-3-基)-甲基、2-(1-(第三丁氧基羰基)-六氫吡啶-4-基)-乙基]；

• 2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-基- (C_{1-2}) 烷基；

• 苯基- (C_{1-3}) 烷基-或5或6員雜芳基- (C_{1-3}) 烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地

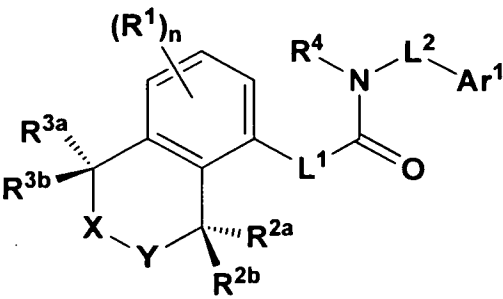
選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

其中實施例2)至21)中所揭示之特徵經適當變通後亦欲適用於如實施例24)之式(III)化合物；其中尤其以下實施例因此可能且意欲並藉此以個別化形式來特定揭示：

24、24+7、24+10、24+10+7、24+13、24+13+7、24+13+10、24+13+10+7、24+17、24+17+7、24+17+13、24+17+13+7、24+17+13+10、24+17+13+10+7、24+19、24+19+7、24+19+13、24+19+13+7、24+19+13+10、24+19+13+10+7、24+19+17、24+19+17+7、24+19+17+13、24+19+17+13+7、24+19+17+13+10、24+19+17+13+10+7、24+21、24+21+7、24+21+13、24+21+13+7、24+21+13+10、24+21+13+10+7、24+21+17、24+21+17+7、24+21+17+13、24+21+17+13+7、24+21+17+13+10、24+21+17+13+10+7。

在上述列表中，數字係指上文根據其編號所提供之實施例，而「+」指示如上文所概述之限制。

25) 本發明之另一態樣係關於式(I)化合物，其亦係式(I_P)化合物，



式(I_P)

其中

- $\mathbf{X}$ 代表 $\mathbf{NR}^5$ ，且 $\mathbf{Y}$ 代表 $\mathbf{CHR}^Y$ ，其中 $\mathbf{R}^Y$ 代表氫或 $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)；且

- $\mathbf{R}^{3a}$ 及 $\mathbf{R}^{3b}$ 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

- $\mathbf{R}^{2a}$ 、 $\mathbf{R}^{2b}$ 、 $\mathbf{R}^{3a}$ 及 $\mathbf{R}^{3b}$ 中之兩者獨立地代表氫或 $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)；

- 且 $\mathbf{R}^{2a}$ 、 $\mathbf{R}^{2b}$ 、 $\mathbf{R}^{3a}$ 及 $\mathbf{R}^{3b}$ 中之另外兩者代表氫；或

- $\mathbf{X}$ 代表 $\mathbf{CHR}^X$ ，其中 $\mathbf{R}^X$ 代表氫或 $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)，且 $\mathbf{Y}$ 代表 $\mathbf{NR}^5$ ；且

- $\mathbf{R}^{2a}$ 及 $\mathbf{R}^{2b}$ 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

- $\mathbf{R}^{2a}$ 、 $\mathbf{R}^{2b}$ 、 $\mathbf{R}^{3a}$ 及 $\mathbf{R}^{3b}$ 中之兩者獨立地代表氫或 $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)；

- 且 $\mathbf{R}^{2a}$ 、 $\mathbf{R}^{2b}$ 、 $\mathbf{R}^{3a}$ 及 $\mathbf{R}^{3b}$ 中之另外兩者代表氫；或

- $\mathbf{X}$ 代表 $\mathbf{NR}^5$ 且 $\mathbf{Y}$ 代表直接鍵； $\mathbf{R}^{2a}$ 及 $\mathbf{R}^{2b}$ 皆代表氫；且 $\mathbf{R}^{3a}$ 及 $\mathbf{R}^{3b}$ 皆代表氫；

$\mathbf{R}^5$ 代表

- $(\mathbf{C}_{1-6})$ 烷基；

- $-\mathbf{CO}-\mathbf{R}^{10}$ ，其中 $\mathbf{R}^{10}$ 代表 $(\mathbf{C}_{1-5})$ 烷基、 $(\mathbf{C}_{1-5})$ 烷氧基、苯基、苯基-氧基-、苯基- $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基-、苯基- $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基-氧基-或 $(\mathbf{C}_{3-6})$ 環烷基- $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基，

- $-\mathbf{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$ ，其中 $\mathbf{R}^{11}$ 代表 $(\mathbf{C}_{1-5})$ 烷基；

- $(\mathbf{C}_{2-4})$ 氟烷基；

- 視情況含有一個環氧原子之 $(\mathbf{C}_{3-6})$ 環烷基；

- $(\mathbf{C}_{3-6})$ 環烷基- $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基，其中 $(\mathbf{C}_{3-6})$ 環烷基視情況含有一個環氧原子；

- 苯基- $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基-或5或6員雜芳基- $(\mathbf{C}_{1-3})$ 烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基尤其獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨

立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

(R¹)_n代表一或兩個獨立地選自以下各項之可選取代基(即n代表整數0、1或2)：(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

L¹代表選自以下各項之1或2員連接體基團：-NH-CH₂-*、-NR⁶-CH₂-* (其中R⁶代表(C₁₋₃)烷基)、-O-CH₂-*、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-及-CH=C(CH₃)-*；其中星號指示基團L¹附接至羰基之鍵；

L²代表-(C₁₋₄)伸烷基-或-(C₃₋₄)伸烯基- (連接體基團尤其選自-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、*-CH₂-CH=CH-及*-CH₂-C(CH₃)=CH-，其中星號指示基團L²附接至醯胺氮原子之鍵)；

Ar¹代表苯基或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；及氰基；且

R⁴代表

- (C₂₋₆)烷基；
- (C₂₋₄)烷基，其經(C₁₋₄)烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；
- -(C₂₋₄)伸烷基-NR⁶R⁷，其中R⁶及R⁷獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基；
- -(C₁₋₃)伸烷基-CO-R⁸，其中R⁸代表(C₁₋₄)烷氧基或胺基；
- (C₃₋₆)環烷基；或(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中環烷基視情況經-CO-(C₁₋₄)烷氧基單取代；

• (C₄₋₆)雜環基或(C₄₋₆)雜環基-(C₁₋₃)烷基，其中在上述基團中，(C₄₋₆)雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該(C₄₋₆)雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

➤ 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成-C(CH₃)₂-N-基團)；及/或

➤ 處於環硫環原子處之兩個側氧基取代基(因此形成-SO₂-基團)；及/或

➤ (C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基，其附接至具有自由價之環氮原子；

• 2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-基-(C₁₋₂)烷基；

• 苯基-(C₁₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

其中實施例2)至21)中所揭示之特徵經適當變通後亦欲適用於如實施例25)之式(I_P)化合物。

進一步揭示式(I_P)化合物，其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、L¹、X、Y及Ar¹係如實施例25)中所定義，且其中R⁴及L²與其所附接之氮一起形成在位置2經Ar¹取代且在位置4經(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)取代之六氫吡啶-1-基環。

26) 另一實施例係關於如實施例25)、且經適當變通後如實施例

1)至4)及8)至21)中任一者之化合物，其中 $\mathbf{R}^5$ 代表

- (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、異丙基、異丁基、2,2-二甲基-丙基或3,3-二甲基-丁基；尤其乙基或異丁基)；

- (C₃₋₆)環烷基(尤其環戊基)；或

- (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基(尤其環丙基-甲基)。

27) 另一實施例係關於如實施例25)及26)、且經適當變通後如實施例1)至17)中任一者之化合物，其中 $\mathbf{R}^4$ 代表

- (C₂₋₆)烷基；

- (C₂₋₄)烷基，其經(C₁₋₄)烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；

- -(C₂₋₄)伸烷基- $\mathbf{NR}^6\mathbf{R}^7$ ，其中 $\mathbf{R}^6$ 及 $\mathbf{R}^7$ 獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基($\mathbf{R}^6$ 及 $\mathbf{R}^7$ 尤其獨立地代表(C₁₋₃)烷基，尤其皆代表甲基)；

- -(C₁₋₃)伸烷基-CO- $\mathbf{R}^8$ ，其中 $\mathbf{R}^8$ 代表(C₁₋₄)烷氧基或胺基；

- (C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；

- (C₃₋₆)環烷基-CH₂- (尤其環丙基-甲基)；

- (C₄₋₆)雜環基，其中(C₄₋₆)雜環基獨立地含有一個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中該(C₄₋₆)雜環基未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自：

- 處於環硫環原子處之兩個側氧基取代基(因此形成-SO₂-基團)；

或

- (C₁₋₄)烷基，其附接至具有自由價之環氮原子；

(該(C₄₋₆)雜環基尤其係吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基、四氫-吡喃-4-基或1,1-二側氧基-四氫噻吩-3-基)

- (C₄₋₆)雜環基-(C₂₋₃)烷基，其中(C₄₋₆)雜環基含有一個環氮原子

及視情況另一個氮或氧原子；其中該(C₄₋₆)雜環基較佳附接在C₂₋₃)烷基之環氮原子處；其中該(C₄₋₆)雜環基未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自：

- 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子；及/或
- (C₁₋₄)烷基，其附接至具有自由價之環氮原子；

((C₄₋₆)雜環基-(C₂₋₃)烷基中之(C₄₋₆)雜環基尤其係吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-2-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、2-側氧基-咪唑啉-1-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基或嗎啉-4-基；其中用於上述基團之(C₁₋₃)烷基尤其係伸乙基)；

- 苯基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基未經取代或經單取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；或

- 5或6員雜芳基-(C₁₋₃)烷基-，其中5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基。

28) 另一實施例係關於如實施例25)及26)、且經適當變通後如實施例1)至17)中任一者之化合物，其中R⁴代表

- -(C₂₋₄)伸烷基-NR⁶R⁷，其中R⁶及R⁷獨立地代表(C₁₋₃)烷基(尤其二甲基胺基-乙基)；或

- (C₄₋₆)雜環基-CH₂-CH₂-，其中(C₄₋₆)雜環基係選自以下各項之基團：吡咯啉-1-基、吡咯啉-2-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-2-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、2-側氧基-咪唑啉-1-基及嗎啉-4-基(尤其2-(吡咯啉-1-基)-乙基)。

29) 因此，本發明進一步係關於如實施例25)中所定義之式(I_P)化合物，或在考慮其各別依賴性之後係關於進一步受實施例26)、27)及/或28)中任一者之特徵限制及/或經適當變通後受實施例2)至21)中任一者之特徵限制之該等化合物；其醫藥上可接受之鹽；及該等化合物作為藥劑尤其在治療與CXCR7受體或其配體之功能障礙相關之病症中的用途，如下文所闡述。為避免任何疑問，尤其與式(I_P)化合物相關之下列實施例因此可能且意欲並藉此以個別化形式來特定揭示：

25+3 、 25+4 、 25+8+3 、 25+8+4 、 25+8 、 25+8+26+3 、
 25+8+26+4 、 25+8+26 、 25+10+3 、 25+10+4 、 25+10+8+3 、
 25+10+8+4 、 25+10+8 、 25+10+8+26+3 、 25+10+8+26+4 、
 25+10+8+26 、 25+10 、 25+10+26+3 、 25+10+26+4 、 25+10+26 、
 25+13+3 、 25+13+4 、 25+13+8+3 、 25+13+8+4 、 25+13+8 、
 25+13+8+26+3 、 25+13+8+26+4 、 25+13+8+26 、 25+13+10+3 、
 25+13+10+4 、 25+13+10+8+3 、 25+13+10+8+4 、 25+13+10+8 、
 25+13+10+8+26+3 、 25+13+10+8+26+4 、 25+13+10+8+26 、
 25+13+10 、 25+13+10+26+3 、 25+13+10+26+4 、 25+13+10+26 、
 25+13 、 25+13+26+3 、 25+13+26+4 、 25+13+26 、 25+17+3 、
 25+17+4 、 25+17+8+3 、 25+17+8+4 、 25+17+8 、 25+17+8+26+3 、
 25+17+8+26+4 、 25+17+8+26 、 25+17+10+3 、 25+17+10+4 、
 25+17+10+8+3 、 25+17+10+8+4 、 25+17+10+8 、 25+17+10+8+26+3 、
 25+17+10+8+26+4 、 25+17+10+8+26 、 25+17+10 、 25+17+10+26+3 、
 25+17+10+26+4 、 25+17+10+26 、 25+17+13+3 、 25+17+13+4 、
 25+17+13+8+3 、 25+17+13+8+4 、 25+17+13+8 、 25+17+13+8+26+3 、
 25+17+13+8+26+4 、 25+17+13+8+26 、 25+17+13+10+3 、
 25+17+13+10+4 、 25+17+13+10+8+3 、 25+17+13+10+8+4 、
 25+17+13+10+8 、 25+17+13+10+8+26+3 、 25+17+13+10+8+26+4 、

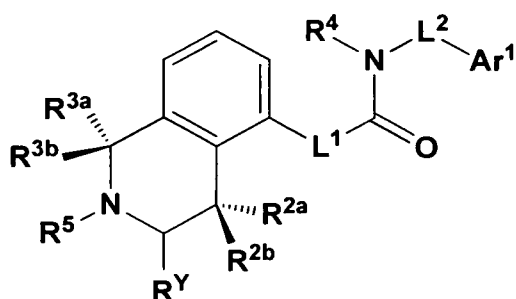
25+17+13+10+8+26 、 25+17+13+10 、 25+17+13+10+26+3 、
 25+17+13+10+26+4 、 25+17+13+10+26 、 25+17+13 、
 25+17+13+26+3 、 25+17+13+26+4 、 25+17+13+26 、 25+17 、
 25+17+26+3 、 25+17+26+4 、 25+17+26 、 1+25 、 25+26+3 、 25+26+4 、
 25+26 、 25+27+3 、 25+27+4 、 25+27+8+3 、 25+27+8+4 、 25+27+8 、
 25+27+8+26+3 、 25+27+8+26+4 、 25+27+8+26 、 25+27+10+3 、
 25+27+10+4 、 25+27+10+8+3 、 25+27+10+8+4 、 25+27+10+8 、
 25+27+10+8+26+3 、 25+27+10+8+26+4 、 25+27+10+8+26 、
 25+27+10 、 25+27+10+26+3 、 25+27+10+26+4 、 25+27+10+26 、
 25+27+13+3 、 25+27+13+4 、 25+27+13+8+3 、 25+27+13+8+4 、
 25+27+13+8 、 25+27+13+8+26+3 、 25+27+13+8+26+4 、
 25+27+13+8+26 、 25+27+13+10+3 、 25+27+13+10+4 、
 25+27+13+10+8+3 、 25+27+13+10+8+4 、 25+27+13+10+8 、
 25+27+13+10+8+26+3 、 25+27+13+10+8+26+4 、 25+27+13+10+8+26 、
 25+27+13+10 、 25+27+13+10+26+3 、 25+27+13+10+26+4 、
 25+27+13+10+26 、 25+27+13 、 25+27+13+26+3 、 25+27+13+26+4 、
 25+27+13+26 、 25+27+17+3 、 25+27+17+4 、 25+27+17+8+3 、
 25+27+17+8+4 、 25+27+17+8 、 25+27+17+8+26+3 、
 25+27+17+8+26+4 、 25+27+17+8+26 、 25+27+17+10+3 、
 25+27+17+10+4 、 25+27+17+10+8+3 、 25+27+17+10+8+4 、
 25+27+17+10+8 、 25+27+17+10+8+26+3 、 25+27+17+10+8+26+4 、
 25+27+17+10+8+26 、 25+27+17+10 、 25+27+17+10+26+3 、
 25+27+17+10+26+4 、 25+27+17+10+26 、 25+27+17+13+3 、
 25+27+17+13+4 、 25+27+17+13+8+3 、 25+27+17+13+8+4 、
 25+27+17+13+8 、 25+27+17+13+8+26+3 、 25+27+17+13+8+26+4 、
 25+27+17+13+8+26 、 25+27+17+13+10+3 、 25+27+17+13+10+4 、

$25+27+17+13+10+8+3$ 、 $25+27+17+13+10+8+4$ 、 $25+27+17+13+10+8$ 、
 $25+27+17+13+10+8+26+3$ 、 $25+27+17+13+10+8+26+4$ 、
 $25+27+17+13+10+8+26$ 、 $25+27+17+13+10$ 、 $25+27+17+13+10+26+3$ 、
 $25+27+17+13+10+26+4$ 、 $25+27+17+13+10+26$ 、 $25+27+17+13$ 、
 $25+27+17+13+26+3$ 、 $25+27+17+13+26+4$ 、 $25+27+17+13+26$ 、
 $25+27+17$ 、 $25+27+17+26+3$ 、 $25+27+17+26+4$ 、 $25+27+17+26$ 、
 $25+27$ 、 $25+27+26+3$ 、 $25+27+26+4$ 、 $25+27+26$ 、 $25+28+3$ 、
 $25+28+4$ 、 $25+28+8+3$ 、 $25+28+8+4$ 、 $25+28+8$ 、 $25+28+8+26+3$ 、
 $25+28+8+26+4$ 、 $25+28+8+26$ 、 $25+28+10+3$ 、 $25+28+10+4$ 、
 $25+28+10+8+3$ 、 $25+28+10+8+4$ 、 $25+28+10+8$ 、 $25+28+10+8+26+3$ 、
 $25+28+10+8+26+4$ 、 $25+28+10+8+26$ 、 $25+28+10$ 、 $25+28+10+26+3$ 、
 $25+28+10+26+4$ 、 $25+28+10+26$ 、 $25+28+13+3$ 、 $25+28+13+4$ 、
 $25+28+13+8+3$ 、 $25+28+13+8+4$ 、 $25+28+13+8$ 、 $25+28+13+8+26+3$ 、
 $25+28+13+8+26+4$ 、 $25+28+13+8+26$ 、 $25+28+13+10+3$ 、
 $25+28+13+10+4$ 、 $25+28+13+10+8+3$ 、 $25+28+13+10+8+4$ 、
 $25+28+13+10+8$ 、 $25+28+13+10+8+26+3$ 、 $25+28+13+10+8+26+4$ 、
 $25+28+13+10+8+26$ 、 $25+28+13+10$ 、 $25+28+13+10+26+3$ 、
 $25+28+13+10+26+4$ 、 $25+28+13+10+26$ 、 $25+28+13$ 、
 $25+28+13+26+3$ 、 $25+28+13+26+4$ 、 $25+28+13+26$ 、 $25+28+17+3$ 、
 $25+28+17+4$ 、 $25+28+17+8+3$ 、 $25+28+17+8+4$ 、 $25+28+17+8$ 、
 $25+28+17+8+26+3$ 、 $25+28+17+8+26+4$ 、 $25+28+17+8+26$ 、
 $25+28+17+10+3$ 、 $25+28+17+10+4$ 、 $25+28+17+10+8+3$ 、
 $25+28+17+10+8+4$ 、 $25+28+17+10+8$ 、 $25+28+17+10+8+26+3$ 、
 $25+28+17+10+8+26+4$ 、 $25+28+17+10+8+26$ 、 $25+28+17+10$ 、
 $25+28+17+10+26+3$ 、 $25+28+17+10+26+4$ 、 $25+28+17+10+26$ 、
 $25+28+17+13+3$ 、 $25+28+17+13+4$ 、 $25+28+17+13+8+3$ 、

25+28+17+13+8+4 、 25+28+17+13+8 、 25+28+17+13+8+26+3 、
 25+28+17+13+8+26+4 、 25+28+17+13+8+26 、 25+28+17+13+10+3 、
 25+28+17+13+10+4 、 25+28+17+13+10+8+3 、 25+28+17+13+10+8+4 、
 25+28+17+13+10+8 、 25+28+17+13+10+8+26+3 、
 25+28+17+13+10+8+26+4 、 25+28+17+13+10+8+26 、
 25+28+17+13+10 、 25+28+17+13+10+26+3 、 25+28+17+13+10+26+4 、
 25+28+17+13+10+26 、 25+28+17+13 、 25+28+17+13+26+3 、
 25+28+17+13+26+4 、 25+28+17+13+26 、 25+28+17 、
 25+28+17+26+3 、 25+28+17+26+4 、 25+28+17+26 、 25+28 、
 25+28+26+3 、 25+28+26+4 、 25+28+26 。

在上述列表中，數字係指上文根據其編號所提供之實施例，而「+」指示來自另一實施例之依賴性。不同個別化實施例由逗號分開。換言之，例如「25+17」係指依賴於實施例25)之實施例17) (其中應理解實施例25)之化合物亦係如實施例1)之式(I)化合物)，即實施例「25+17」對應於進一步受定義如實施例25)之式(I_P)化合物之所有特徵限制且進一步受實施例17)之所有特徵限制之如實施例1)之式(I)化合物。

30) 本發明之另一態樣係關於如實施例1)之式(I)化合物，其亦係式(II_P)化合物



式(II_P)

其中

R^Y代表氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；且

➤ R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；

且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

R^5 代表

- (C₁₋₆)烷基；
- -CO- R^{10} ，其中 R^{10} 代表(C₁₋₅)烷基、(C₁₋₅)烷氧基、苯基、苯基-氧基-、苯基-(C₁₋₃)烷基-、苯基-(C₁₋₃)烷基-氧基-或(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，

- -SO₂- R^{11} ，其中 R^{11} 代表(C₁₋₅)烷基；
- (C₂₋₄)氟烷基；
- 視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；
- (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；

- 苯基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基-(C₁₋₃)烷基-未經取代；

L^1 代表選自以下各項之2員連接體基團：-NH-CH₂-*、-NR⁶-CH₂-* (其中 R^6 代表(C₁₋₃)烷基)、-O-CH₂-*、-CH₂CH₂-、-CH=CH-及-CH=C(CH₃)-*；其中星號指示基團 L^1 附接至羰基之鍵；

L^2 代表-(C₁₋₄)伸烷基-或-(C₃₋₄)伸烯基- (連接體基團尤其選自-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、*-CH₂-CH=CH-及*-CH₂-C(CH₃)=CH-，其中星號指示基團 L^2 附接至醯胺氮原子之鍵)；

Ar^1 代表苯基或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；及氰基；且

R^4 代表

- (C₂₋₆)烷基；

- (C₂₋₄)烷基，其經(C₁₋₄)烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；

- -(C₂₋₄)伸烷基-NR⁶R⁷，其中R⁶及R⁷獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基；

- -(C₁₋₃)伸烷基-CO-R⁸，其中R⁸代表(C₁₋₄)烷氧基或胺基；

- (C₃₋₆)環烷基；或(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中環烷基視情況經-CO-(C₁₋₄)烷氧基單取代；

- (C₄₋₆)雜環基或(C₄₋₆)雜環基-(C₁₋₃)烷基，其中在上述基團中，(C₄₋₆)雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該(C₄₋₆)雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

- 一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

- 兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之 α 位置之環碳原子(因此與氮一起形成-C(CH₃)₂-N-基團)；及/或

- 處於環硫環原子處之兩個側氧基取代基(因此形成-SO₂-基團)；及/或

- (C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基，其附接至具有自由價之環氮原子；

- 苯基-(C₁₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

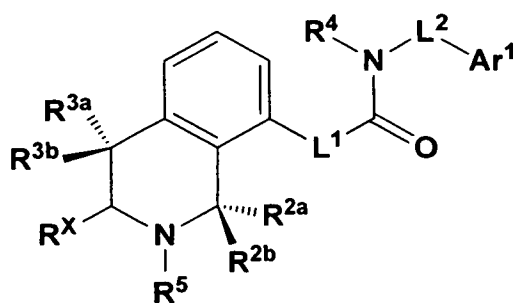
其中實施例2)至29)中之任一者所揭示之特徵經適當變通後亦欲

適用於如實施例30)之式(II_P)化合物；其中尤其以下實施例因此可能且意欲並藉此以個別化形式來特定揭示：

30+10+26、30+1+10、30+13+10+26、30+13+10、30+13+26、30+13、30+17+10+26、30+17+10、30+17+13+10+26、30+17+13+10、30+17+13+26、30+17+13、30+17+26、30+17、30+26、30+27+10+26、30+27+10、30+27+13+10+26、30+27+13+10、30+27+13+26、30+27+13、30+27+17+10+26、30+27+17+10、30+27+17+13+10+26、30+27+17+13+10、30+27+17+13+26、30+27+17+13、30+27+17+26、30+27+17、30+27+26、30+27、30+28+10+26、30+28+10、30+28+13+10+26、30+28+13+10、30+28+13+26、30+28+13、30+28+17+10+26、30+28+17+10、30+28+17+13+10+26、30+28+17+13+10、30+28+17+13+26、30+28+17+13、30+28+17+26、30+28+17、30+28+26、30+28、30。

在上述列表中，數字係指上文根據其編號所提供之實施例，而「+」指示如上文所概述之限制。

31) 本發明之另一態樣係關於如實施例1)之式(I)化合物，其亦係式(III_P)化合物



式(III_P)

其中

R^X代表氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；且

➤ **R^{2a}**及**R^{2b}**與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

➤ R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；

且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

R^5 代表

- (C₁₋₆)烷基；
- -CO- R^{10} ，其中 R^{10} 代表(C₁₋₅)烷基、(C₁₋₅)烷氧基、苯基、苯基-氧基-、苯基-(C₁₋₃)烷基-、苯基-(C₁₋₃)烷基-氧基-或(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，

- -SO₂- R^{11} ，其中 R^{11} 代表(C₁₋₅)烷基；
- (C₂₋₄)氟烷基；
- 視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；
- (C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；

- 苯基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基-(C₁₋₃)烷基-未經取代；

L^1 代表選自以下各項之2員連接體基團： $-\text{NH}-\text{CH}_2-*$ 、 $-\text{NR}^6-\text{CH}_2-*$ (其中 R^6 代表(C₁₋₃)烷基)、 $-\text{O}-\text{CH}_2-*$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 及 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-*$ ；其中星號指示基團 L^1 附接至羰基之鍵；

L^2 代表-(C₁₋₄)伸烷基-或-(C₃₋₄)伸烯基-(連接體基團尤其選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $*-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 及 $*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ，其中星號指示基團 L^2 附接至鹽胺氮原子之鍵)；

Ar^1 代表苯基或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；及氰基；且

R^4 代表

- (C₂₋₆)烷基；

- (C₂₋₄)烷基，其經(C₁₋₄)烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；

- -(C₂₋₄)伸烷基-NR⁶R⁷，其中R⁶及R⁷獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基；

- -(C₁₋₃)伸烷基-CO-R⁸，其中R⁸代表(C₁₋₄)烷氧基或胺基；

- (C₃₋₆)環烷基；或(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中環烷基視情況經-CO-(C₁₋₄)烷氧基單取代；

- (C₄₋₆)雜環基或(C₄₋₆)雜環基-(C₁₋₃)烷基，其中在上述基團中，(C₄₋₆)雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該(C₄₋₆)雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

- 一個側氧基取代基，其附接至環氮之α位置之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基團，或若另外毗鄰環氧，則形成胺基甲酸酯基團，或若另外毗鄰第二個環氮，則形成脲基團)；及/或

- 兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之α位置之環碳原子(因此與氮一起形成-C(CH₃)₂-N-基團)；及/或

- 處於環硫環原子處之兩個側氧基取代基(因此形成-SO₂-基團)；及/或

- (C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基，其附接至具有自由價之環氮原子；

- 苯基-(C₁₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₁₋₃)烷基-，其中苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)及氰基；

其中實施例2)至29)中之任一者所揭示之特徵經適當變通後亦欲

適用於如實施例31)之式(III_P)化合物；其中尤其以下實施例因此可能且意欲並藉此以個別化形式來特定揭示：

31+10+26、31+1+10、31+13+10+26、31+13+10、31+13+26、
31+13、31+17+10+26、31+17+10、31+17+13+10+26、
31+17+13+10、31+17+13+26、31+17+13、31+17+26、31+17、
31+26、31+27+10+26、31+27+10、31+27+13+10+26、
31+27+13+10、31+27+13+26、31+27+13、31+27+17+10+26、
31+27+17+10、31+27+17+13+10+26、31+27+17+13+10、
31+27+17+13+26、31+27+17+13、31+27+17+26、31+27+17、
31+27+26、31+27、31+28+10+26、31+28+10、31+28+13+10+26、
31+28+13+10、31+28+13+26、31+28+13、31+28+17+10+26、
31+28+17+10、31+28+17+13+10+26、31+28+17+13+10、
31+28+17+13+26、31+28+17+13、31+28+17+26、31+28+17、
31+28+26、31+28、31。

在上述列表中，數字係指上文根據其編號所提供之實施例，而「+」指示如上文所概述之限制。

32) 另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其係選自以下化合物：

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(3-二甲基胺基-丙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-甲基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-氟-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-N-[2-(丁基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-苄基-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-二甲基胺基-丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-鄰甲苯基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-氟-苄基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-((E)-2-甲基-3-苯基-烯丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-N-苯乙基-乙醯胺；

N-(2-氯-4-氟-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2,4-二氟-苄基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-N-((E)-3-苯基-烯丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二乙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-((E)-2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氰基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(四氫-吡喃-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[1-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-甲基-胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(6-氯-2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

5-([[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯；

2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

N-苄基-2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

(E)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺；

(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺；

{苄基-[(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯基]-胺基}-乙酸乙酯；

(E)-N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(2-氯-苄基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺；

(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1,1-二側氧基-四氫-116-噻吩-3-基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(3-甲基-丁基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

5-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啉-3-基-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-吡咯啉-3-基)-乙醯胺；



N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

8-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丙基酯；

N-苄基-2-(2-苄基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環己基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

8-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-((2-環戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺；

2-((2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺；及

2-((2-(環丙基甲基)-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺。

33) 另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其係選自以下化合物：

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

4-{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氮雜環庚-1-基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二異丙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(4-羥基-環己基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-3-甲氧基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲氧基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[1,4]二噁烷-2-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲烷磺醯基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(4-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-4-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-羥基-環戊基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-噁唑-5-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-異噁唑-5-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-乙醯胺；

3-{[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-甲基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-吡啶-2-基甲基-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(5-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-噻唑-2-基甲基-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2,6-二氟-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3-二甲基-丁基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3-二甲基-丁基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙基}-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯

胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-8-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-8-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-6-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺；

N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙-2-炔基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-

5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-丙烯醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹

啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(1,2-二甲基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-第二丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[2-(1-環丙基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

[5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-

胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-乙酸甲酯；

2-(2-環丁基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[2-(2,2-二氟-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-氰基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丁基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

[5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-乙酸甲酯；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-吡啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-嘧啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-2-[2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(R)-1-吡咯啉-

3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(S)-1-吡咯啉-

3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啉-3-基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[2-(2-甲氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丁烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺

基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丙-2-炔基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸烯丙基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-乙基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙基醯胺；

2-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-[2-(2-甲氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丁烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丙-2-炔基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸烯丙基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-乙基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙基醯胺；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丙基醯胺；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-

甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-

N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-

基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-

乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-六氫吡啶-

1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-乙基胺基-

乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-六氫吡啶-4-基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啉-3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-胺基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-[2-(環丁基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[甲基-(四氫-呋喃-3-基)-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環丙基甲基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環戊基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[(2-氟-1-甲基-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[乙基-(3-

甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-氟-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-

基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2,6-二氟-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺

基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲烷磺醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸二甲基醯胺；

8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲基醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丙基酯；

2-(2-環己基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺

基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(吡咯啉-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-((R)-2-環丙基甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-((S)-2-環丙基甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R,2R)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1S,2S)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基甲基)-1-(2-二甲基胺基-乙基)-1-(2-三氟甲基-苄基)-脲；

2-[2-(2,2-二氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-

二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺。

如實施例1)至33)之式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作(例如)呈醫藥組合物形式之藥劑，用於經腸(尤其例如經口)或非經腸投與(包含局部施用或吸入)。

醫藥組合物之產生可以任一熟習此項技術者所熟悉之方式(例如，參見Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(2005)，第5部分，「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])藉由將所述式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽(視情況與其他有治療價值之物質組合)連同適宜的無毒、惰性、治療相容性固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥佐劑製成蓋倫(galenical)投與形式來實現。

本發明亦係關於預防或治療本文所提及疾病或病症之方法，其包括向個體投與醫藥活性量之如實施例1)至33)之式(I)化合物。

在本發明之較佳實施例中，所投與之量包括於每天1 mg與1000 mg之間、尤其每天5 mg與500 mg之間、更尤其每天25 mg與400 mg之間、尤其每天50 mg與200 mg之間。

每當使用詞語「介於……之間」來描述數值範圍時，皆應理解所指示範圍之端點明確地包含在該範圍中。例如：若將溫度範圍闡述為介於40°C與80°C之間，則此意指端點40°C及80°C包含在該範圍中；或若將變量定義為介於1與4之間之整數，則此意指變量為整數1、2、3或4。

除非使用時涉及溫度，否則置於數值「X」前之術語「約」在本

申請案中係指自 $X-10\%X$ 延伸至 $X+10\%X$ 之區間，且較佳係指自 $X-5\%X$ 延伸至 $X+5\%X$ 之區間。在溫度之具體情形下，置於溫度「Y」前之術語「約」在本申請案中係指自溫度 $Y-10^{\circ}\text{C}$ 延伸至 $Y+10^{\circ}\text{C}$ 之區間，且較佳係指自 $Y-5^{\circ}\text{C}$ 延伸至 $Y+5^{\circ}\text{C}$ 之區間。

為避免任何疑問，若將化合物闡述為可用於預防或治療某些疾病，則該等化合物同樣適用於製備用來預防或治療該等疾病之藥劑。

如實施例1)至33)之式(I)化合物可用於預防或治療與CXCR7受體或其配體之功能障礙相關、即與CXCR7受體之功能障礙、或配體經由CXCR7之信號傳導之功能障礙、或CXCR7配體(CXCL12及CXCL11)經由其其他受體(CXCR4及CXCR3)之信號傳導的功能障礙相關之病症。

與CXCR7受體或其配體相關之疾病或病症尤其係選自：

- 癌症(尤其癌、白血病、腺癌、惡性神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、腦轉移、多發性骨髓瘤、腎透明細胞癌、前列腺癌、胰臟腺癌、黑素瘤、轉移性黑素瘤、肝細胞癌、結腸腫瘤、乳癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、腦腫瘤、尤文氏肉瘤、淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、成人T細胞白血病、淋巴組織增生性疾病及卡波西氏肉瘤；以及絨毛膜癌；尤其惡性神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、腦轉移、胰臟腺癌、淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤及霍奇金氏淋巴瘤)；

- 發炎性疾病(尤其氣喘、慢性阻塞性肺病、動脈粥樣硬化、心肌炎及類肉瘤病；以及慢性鼻竇炎；尤其慢性鼻竇炎、氣喘及動脈粥樣硬化)；

- 自體免疫病症(尤其多發性硬化症、類風濕性關節炎、發炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、間質性膀胱炎及乳糜瀉；以及自體免疫性腦脊髓炎、脫髓鞘性疾病、骨關節炎及I型糖尿病；尤其多

發性硬化症、類風濕性關節炎、發炎性腸病及自體免疫性腦脊髓炎)；

- 移植排斥(尤其腎同種異體移植排斥、心臟同種異體移植物排斥及由造血幹細胞移植引起之移植物抗宿主病)；及
- 纖維化(尤其肝纖維化、肝硬化及特發性肺纖維化；尤其肝硬化)。

該等與CXCR7受體或其配體相關之疾病或病症尤其係癌症及自體免疫病症。

此外，與CXCR7受體或其配體相關之其他疾病或病症係涉及CXCR7及/或CXCL12及/或CXCL11介導之轉移、趨化作用、細胞黏著、跨內皮遷移、細胞增殖及/或存活之疾病。

此外，與CXCR7受體或其配體相關之其他疾病或病症係肺血管疾病；急性腎衰竭；缺血，包含大腦缺血；中樞神經系統損傷；HSC移植；肺高血壓；志賀毒素相關溶血性尿毒癥候群；先兆子癇；及HIV/AIDS。與CXCR7受體或其配體相關之其他疾病及病症係增生性糖尿病性視網膜病變；西尼羅病毒腦炎；急性冠狀動脈症候群；高血壓；血管損傷；血管生成；以及腦及神經元功能障礙(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)之發炎組份)；壓力相關病症(例如焦慮、抑鬱症及創傷後應激病症)；及涉及類鴉片受體之疾病。在子實施例中，與CXCR7受體或其配體相關之該另一具體疾病或病症尤其係肺高血壓。

此外，與CXCR7受體或其配體之功能障礙相關之其他具體疾病或病症係選自由以下組成之群：腎功能障礙；鼻息肉；心臟同種異體移植物排斥；心臟功能障礙；動脈粥樣硬化；氣喘；腎小球腎炎；接觸性皮炎；發炎性腸病；結腸炎；牛皮癬；及再灌注損傷。

此外，與CXCR7受體或其配體之功能障礙相關之其他具體疾病

或病症係造血幹細胞動員。

術語「癌症」係指癌症之所有類別，例如癌、白血病、腺癌、惡性神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、腦轉移、多發性骨髓瘤、腎透明細胞癌、前列腺癌、胰臟腺癌、黑素瘤、轉移性黑素瘤、橫紋肌肉瘤、肝細胞癌、結腸腫瘤、乳癌、非小細胞肺癌、口腔腫瘤、結腸直腸癌、膽囊癌、腦腫瘤、尤文氏肉瘤、膀胱癌、腦脊髓膜瘤、淋巴瘤、病毒引起之腫瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、成人T細胞白血病、淋巴組織增生性疾病、卡波西氏肉瘤、MALT淋巴瘤、乳頭狀甲狀腺癌、子宮頸癌及骨肉瘤；原發性眼內B細胞淋巴瘤；以及涉及CXCR7及/或CXCL12及/或CXCL11介導之轉移之疾病。此外，癌症另外包括間皮瘤、卵巢癌、頭頸癌、小細胞肺癌、食道癌、胃癌、肝膽管癌、小腸癌、直腸癌、腎癌、陰莖癌、尿道癌、睪丸癌、陰道癌、子宮癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、胰臟內分泌癌、類癌、骨癌、皮膚癌、視網膜母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多中心卡斯爾曼病(multicentric Castleman's disease)或AIDS相關之癌症、原發性積液淋巴瘤及神經外胚層腫瘤。該術語另外包括絨毛膜癌。較佳地，該術語係指癌、白血病、腺癌、惡性神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、腦轉移、多發性骨髓瘤、腎透明細胞癌、前列腺癌、胰臟腺癌、黑素瘤、轉移性黑素瘤、肝細胞癌、結腸腫瘤、乳癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、腦腫瘤、尤文氏肉瘤、淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、成人T細胞白血病、淋巴組織增生性疾病及卡波西氏肉瘤；尤其至惡性神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、腦轉移、胰臟腺癌、淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤及霍奇金氏淋巴瘤。

術語「自體免疫病症」係指包括以下各項之疾病及病症：類風濕性關節炎(RA)；多發性硬化症(MS)；自體免疫腦脊髓炎；及發炎

性腸病(IBM，尤其包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)。此外，自體免疫疾病進一步包括諸如以下等病症：全身性紅斑狼瘡(SLE)；牛皮癬；牛皮癬性關節炎；狼瘡腎炎；間質性膀胱炎；乳糜瀉；抗磷脂症候群；甲狀腺炎，例如橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)；淋巴球性甲狀腺炎；重症肌無力；I型糖尿病；眼色素層炎；上鞏膜炎；鞏膜炎；川崎氏病(Kawasaki's disease)；葡萄膜-視網膜炎；後眼色素層炎；與貝切特氏病(Behcet's disease)相關之眼色素層炎；眼色素層腦膜炎症候群；過敏性腦脊髓炎；異位性疾病，例如鼻炎、結膜炎、皮炎；及感染後自體免疫疾病，包含風濕熱及感染後腎小球腎炎。該術語進一步包括自體免疫性腦脊髓炎；脫髓鞘性疾病；骨關節炎。在子實施例中，自體免疫病症尤其包含類風濕性關節炎(RA)；多發性硬化症(MS)；及發炎性腸病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)；以及全身性紅斑狼瘡(SLE)；狼瘡腎炎；間質性膀胱炎；乳糜瀉；及I型糖尿病；以及另外自體免疫性腦脊髓炎；脫髓鞘性疾病；及骨關節炎。

術語「發炎性疾病」係指尤其包括以下各項之疾病及病症：慢性鼻炎以及氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、動脈粥樣硬化、心肌炎、乾眼病、類肉瘤病及發炎性肌病以及急性肺損傷。

術語「移植排斥」係指係指包括以下各項之疾病及病症：經移植器官(例如腎、肝、心臟、肺、胰臟、角膜及皮膚)之排斥；由(造血)幹細胞移植引起之移植物抗宿主病；慢性同種異體移植物排斥及慢性同種異體移植物血管病變。

纖維化可定義為尤其包括肝硬化以及特發性肺纖維化、腎纖維化、心肌內膜纖維化及關節纖維化。該術語進一步包括肝纖維化。

如實施例1)至33)中所定義之式(I)化合物尤其可用作預防或治療癌症之治療劑。其可用作單一治療劑或與一或多種化學治療劑及/或

放射療法及/或靶向療法組合。在子實施例中，當使用式(I)化合物與一或多種化學治療劑及/或放射療法組合預防或治療癌症時，該癌症尤其係惡性神經膠質瘤，尤其多形性神經膠質母細胞瘤。該組合治療可同時、單獨或在一定時間段內實現。

因此，本發明亦係關於醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑材料及以下各項：

- 如實施例1)至33)中所定義之式(I)化合物；
- 及一或多種細胞毒性化學治療劑。

因此，本發明進一步係關於包括以下各項之套組

- 醫藥組合物，該組合物包括醫藥上可接受之載劑材料及：
- 如實施例1)至33)中所定義之式(I)化合物；

• 及如何使用該醫藥組合物與化學療法及/或放射療法及/或靶向療法組合預防或治療癌症(尤其惡性神經膠質瘤，尤其多形性神經膠質母細胞瘤)之說明書。

術語「放射療法」或「輻射療法」或「輻射腫瘤學」係指電離輻射在預防(輔助療法)及/或治療癌症中之醫學應用；包含外部及內部放射療法。

術語「靶向療法」係指使用一或多種攻擊特定類型之癌細胞且對正常細胞之損害較小之抗腫瘤劑(例如小分子或抗體)來預防(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷某些酶、蛋白質或參與癌細胞生長及擴散之其他分子之作用。其他類型之靶向療法幫助免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或將毒性物質直接遞送至癌細胞並將其殺死。

術語「化學療法」係指使用一或多種細胞毒性抗腫瘤劑(「細胞毒性化學治療劑」)來治療癌症。化學療法通常係與其他癌症治療(例如放射療法或手術)結合使用。該術語尤其係指藉由殺死快速分裂(大多數癌細胞之一主要特性)之細胞起作用之習用化學治療劑。化學療

法可一次使用一種藥物(單一藥劑化學療法)或一次性使用若干種藥物(組合化學療法或多化學療法)。使用僅在光暴露後轉化成細胞毒性活性之藥物之化學療法稱為光化學療法或光動力學療法。

如本文所使用之術語「細胞毒性化學治療劑」或「化學治療劑」係指誘導細胞凋亡或壞死細胞死亡之活性抗腫瘤劑。當與式(I)化合物組合使用時，該術語尤其係指諸如以下等習用細胞毒性化學治療劑：

a)烷基化劑(例如雙氯乙基甲胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、異環磷醯胺、脲鏈黴素(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺、塞替派(thiotepa)或六甲蜜胺(altretamine))；

b)鉑藥物(例如順鉑、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin))；

c)抗代謝藥物(例如5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、6-巯基嘌呤、胺甲喋呤、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)或培美曲塞(pemetrexed))；

d)抗腫瘤抗生素(例如唐黴素、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、放線菌素-D、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素-C或米托蒽醌(mitoxantrone))；

e)有絲分裂抑制劑(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)或雌莫司汀(estramustine))；或

f)拓撲異構酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、二氟替康

(diflomotecan)或依洛替康(elomotecan))。

當與式(I)化合物組合使用時，較佳細胞毒性化學治療劑係上文所提及之烷基化劑(尤其雙氯乙基甲胺、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、脲鏈黴素、卡莫司汀、洛莫司汀、美法侖、白消安、達卡巴嗪、3-甲基-(三氮烯-1-基)咪唑-4-甲醯胺(MTIC)及其前藥，例如尤其替莫唑胺、塞替派、六甲蜜胺；或該等化合物之醫藥上可接受之鹽；尤其替莫唑胺)；及有絲分裂抑制劑(尤其太平洋紫杉醇、多西他賽、伊沙匹隆、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、長春地辛、雌莫司汀；或該等化合物之醫藥上可接受之鹽；尤其太平洋紫杉醇)。欲與式(I)或式(II)化合物組合使用之最佳細胞毒性化學治療劑係通常用於治療多形性神經膠質母細胞瘤之彼等，尤其替莫唑胺。同樣較佳者係放射療法。

化學療法可以治癒性目的來給予或其可旨在延長壽命或減輕症狀。

a)組合模式化學療法係一起使用藥物與其他癌症治療(例如輻射療法或手術)。

b)誘導性化學療法係使用化學治療藥物之第一線癌症治療。此類型之化學療法用於治癒性目的。

c)鞏固性化學療法係在緩解後給予以延長總無疾病時間且改良總存活期。所投與藥物與達成緩解之藥物相同。

d)強化性化學療法與鞏固性化學療法相同，但使用與誘導性化學療法不同之藥物。

e)組合性化學療法涉及同時使用多種不同藥物來治療患者。該等藥物之機制及副作用不同。最大優點係最小化形成針對任一藥劑之抗性之機會。而且，該等藥物通常可以較低劑量使用，以減小毒性。

f)新輔助化學療法係在局部治療(例如手術)之前給予，且經設計

以減少原發性腫瘤。亦將其給予具有高微轉移疾病風險之癌症。

g)輔助化學療法係在局部治療(放射療法或手術)後給予。其可在具有極少的癌症存在之證據、但具有復發風險時使用。其亦可用於殺死已擴散至身體其他部分之任何癌性細胞。該等微轉移可使用輔助化學療法來治療，且可降低由該等散播性細胞引起之復發率。

h)維持性化學療法為重複低劑量治療以延長緩解。

i)救援性化學療法或姑息性化學療法並非以治癒性目的來給予，且僅僅為減小腫瘤負載並增加預期壽命而給予。對於該等方案，通常預期較佳毒性特徵。

當與式(I)化合物組合時，化學療法(或經適當變通後：放射療法)之預防或治癒形式(例如彼等列示於上文a)、b)、c)、d)、e)及尤其g)及/或h)中者)較佳。

在本申請案中，「同時地」或「同時」在提及投與類型時意指，所關注投與類型在於藉由相同途徑且同時投與兩種或更多種活性成份。

「單獨」或「分開」在提及投與類型時在本申請案中意指所關注投與類型在於藉由至少兩個不同途徑大致同時投與兩種或更多種活性成份。例如，當與放射療法組合使用時，本發明CXCR7調節劑將「單獨」使用。

「在一定時間段內」投與在本申請案中意指在不同時間投與兩種或更多種活性成份/或一或多種活性成份與放射療法治療之組合。在子實施例中，該術語係指根據投與方法，一種活性成份及/或放射療法治療的整個投與係在開始投與另一者/另外多者之前完成。以此方式可持續幾個月在投與另外一或多種活性成份之前投與一種活性成份/使用放射療法。「在一定時間段內」投與涵蓋其中活性成份不以相同的週期給予之情況(例如其中一種活性成份以每天一次給予且另

一活性成份以每週一次給予)。

「在一定時間段內」投與亦涵蓋以下情況：其中式(I)之CXCR7調節劑將用於治療，該治療係在初始化學治療性或放射治療性治療(例如誘導性化學療法)後開始，視情況與另一/持續化學治療性或放射治療性治療組合(例如與鞏固性化學療法、強化性化學療法、輔助化學療法或維持性化學療法或其放射治療性等效療法組合)；其中在「不以相同週期給予」的意義上，該另一/持續化學治療性或放射治療性治療將同時、單獨或在一定時間段內給予。

如實施例1)至33)中所定義之式(I)化合物亦可用於治療腫瘤之方法中，該方法包括投與有效量之式(I)化合物，其中該投與可改變腫瘤特性，且其中該改良係藉由調節CXCL12受體途徑來達成；其中該治療可視情況與習用化學治療性或放射治療性治療組合實現(在該情形下腫瘤尤其係惡性神經膠質瘤，尤其多形性神經膠質母細胞瘤)。該組合治療可同時、單獨或在一定時間段內實現。

如實施例1)至33)中所定義之式(I)化合物亦可用於調節免疫反應之方法中，該方法包括投與有效量之式(I)化合物，其中該有效量調節發炎性疾病，且其中該反應係藉由CXCL12受體途徑來調介。

此外，適於式(I)化合物之任何較佳者及(子)實施例(不管適於化合物自身、其鹽、含有該等化合物或其鹽之組合物抑或該等化合物或其鹽之用途等)經適當變通後亦適用於式(II)、式(III)、式(I_p)、式(II_p)及式(III_p)化合物。

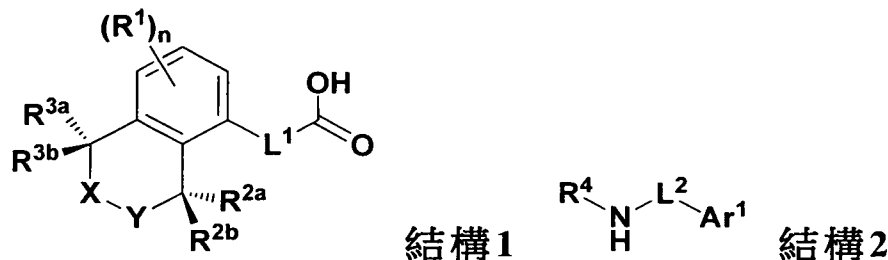
式(I)化合物之製備

本發明之另一態樣係用於製備式(I)化合物之製程。本發明之式(I)化合物可根據實驗部分所闡述之方法藉由類似方法或根據下文所概述之一般反應序列自市售或熟知起始材料來製備，其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、L¹、L²、X、Y及Ar¹係如針對式(I)所定義。本文

所使用之其他縮寫經明確定義或如實驗部分所定義。在一些情況下，通用基團 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 X 、 Y 及 Ar^1 可能與下文反應圖中所圖解說明之裝配不相容，且因此將需要使用保護基團(PG)。保護基團之使用為業內所熟知(例如，參見「Protective Groups in Organic Synthesis」，T.W. Greene、P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出於此論述之目的，將假設該等保護基團視需要處於適當位置。所獲得之化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽，尤其其醫藥上可接受之鹽。

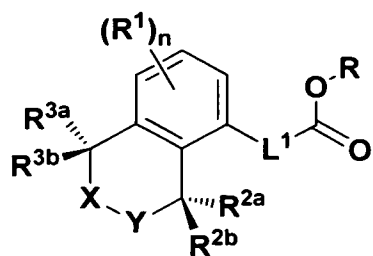
醯胺偶合作為最後步驟

通常，在室溫或 0°C 下在鹼(如TEA或DIPEA)存在下在溶劑(例如DCM或DMF)中，使用HATU或另一醯胺偶合試劑自結構1之羧酸前體及結構2之胺獲得式(I)之實例。



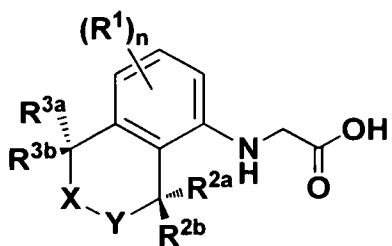
結構1化合物之製備

結構1化合物係藉由酯裂解結構3化合物(其中R代表第三丁基、乙基、甲基或諸如此類)來製備。在典型反應中，在室溫或回流下，將結構3化合物與鹼(例如NaOH水溶液或LiOH水溶液)一起攪拌於溶劑(例如EtOH、MeOH或THF)中。在替代性方法中，尤其若R為第三丁基，則在室溫下在TFA存在下將結構3化合物攪拌於DCM中，以獲得結構1化合物。

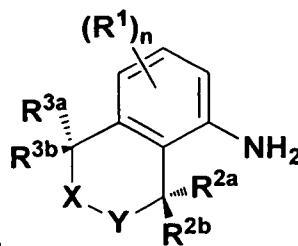


結構3

可藉由在 NaBH_3CN 存在下在溶劑(例如 MeOH 或諸如此類)中使結構5化合物與乙醛酸單水合物反應來製備代表結構1化合物之具體情形之結構4化合物。

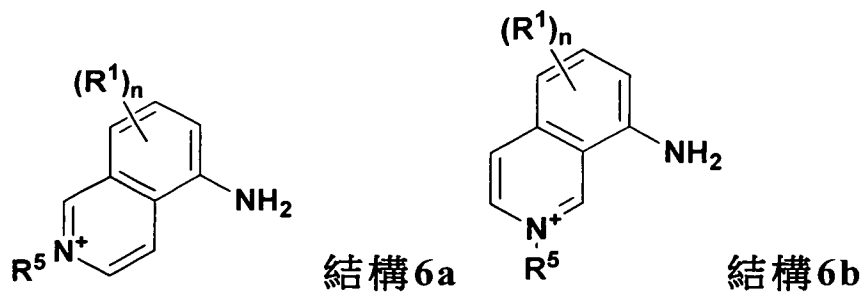


結構4

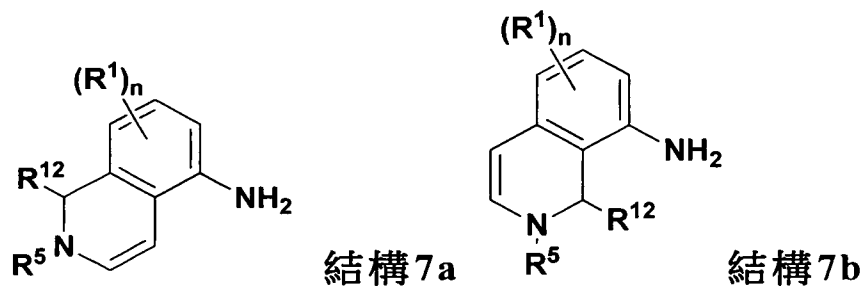


結構5

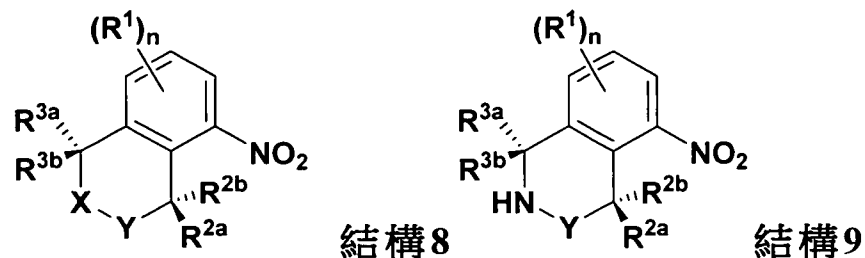
在其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表H之具體情形下，結構5化合物可自相應的5-或8-胺基異喹啉衍生物經由兩步序列來合成。因此，然後使5-或8-胺基異喹啉與 R^5LG 型試劑(其中LG代表離去基團，例如Cl、Br、I、OMs或諸如此類)在熟習此項技術者所熟知之烷基化反應中反應。在該反應中，在室溫下或在升高溫度直至回流下在 R^5LG 型試劑及鹼(例如TEA、DIPEA、 K_2CO_3 或諸如此類)存在下，將5-或8-胺基異喹啉溶解於溶劑(例如 MeCN 、二噁烷、DMF或諸如此類)中，以分別獲得結構6a化合物或結構6b化合物。在下一步驟中，在溶劑(例如 MeOH 、含或不含水之 EtOH 及 AcOH)中，藉由 NaBH_4 或Pd/C或諸如此類還原結構6a化合物或結構6b化合物，以獲得結構5化合物。在一些情況下，可在1至10巴之氫氣壓力下以一鍋-兩步反應序列使用炭載鈀作為觸媒將結構6a或6b化合物轉變成結構4化合物。



在結構5化合物(其中 $X=NR^5$ 且 R^{3a} 或 R^{3b} 中之任一者而非兩者代表烷基，且分別地其中 $Y=NR^5$ 且 R^{2a} 或 R^{2b} 中之任一者而非兩者代表烷基)之具體情形下，可在溶劑(例如醚或THF)中使結構6a或6b化合物分別與 $R^{12}MgCl$ 或 $R^{12}MgBr$ 型格任亞試劑(Grignard reagent)反應，以分別獲得結構7a及7b化合物。然後可在室溫下在溶劑(例如MeOH或EtOH)中使用還原劑(例如 $NaBH_4$)還原該等化合物，以獲得結構5化合物之特定情形。在此具體情形下， R^{12} 代表 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{2a} 或 R^{2b} 中之一者。



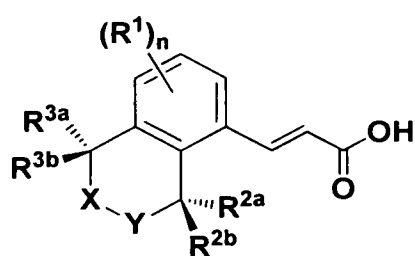
在具體情形下，結構5化合物可自結構8化合物製備。在典型實驗中，在室溫下在 H_2 存在下或藉助H-Cube®氫發生器在溶劑(例如EtOH、THF、EtOAc或諸如此類)中使用Pd/C來還原結構8化合物。另一選擇為，結構5化合物可自結構8化合物藉由與 $SnCl_2$ 在熟習此項技術者所熟知之溶劑(例如DMF或EtOH)中反應來獲得。



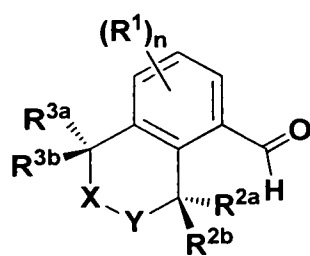
結構8化合物在市面上有售，或可在溶劑(例如MeOH、EtOH、DCM或諸如此類)中使用 $R^{13}R^{14}CO$ 型醛或酮及還原劑(例如

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_4 或 NaBH_3CN 或諸如此類)藉由還原性胺化自結構9化合物獲得。在此情形下， R^5 對應於 $\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{CH}$ 。若X代表NBoc，則可自結構9化合物藉由與Boc酸酐在THF、DCM或水中在鹼存在或不存在下反應來獲得結構8化合物。

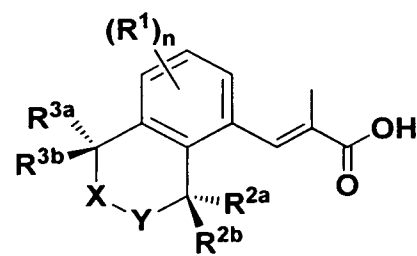
代表結構1化合物之具體情形之結構10化合物可在吡啶及六氫吡啶之混合物用作溶劑下在熟習此項技術者所熟知之反應中藉由結構11起始材料與丙二酸之克諾文蓋爾縮合(Knoevenagel condensation)/脫羧化序列來製備。類似地，代表結構1化合物之具體情形之結構12化合物可在介於 150°C 與 200°C 之間之溫度下使用不含任何溶劑之丙酸酐及NaOAc藉由結構11起始材料之柏金縮合(Perkin condensation)來製備。代表結構1化合物之具體情形之結構13化合物可藉由結構10化合物之催化氫化來製備。在熟習此項技術者所熟知之典型實驗中，在AcOH存在或不存在下將結構10化合物溶解於MeOH、EtOH或諸如此類中，然後添加Pd/C且在 H_2 氣氛下劇烈攪拌所得懸浮液。



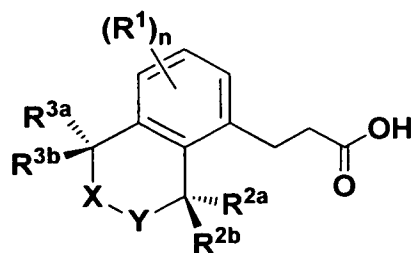
結構10



結構11



結構12

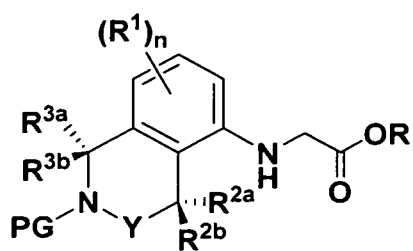


結構13

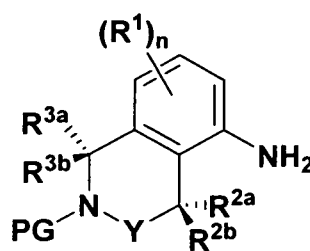
結構3化合物之製備

若 R^5 代表保護基團(PG，例如Boc或Cbz基團)，則為結構3化合物之具體情形之結構14化合物可自為結構5化合物之具體情形且闡述於

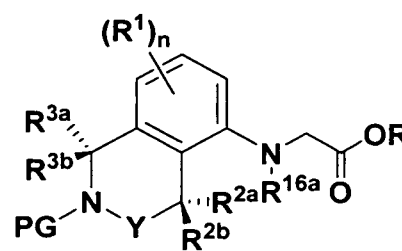
文獻中或市面有售之結構15化合物製備。因此，在溶劑(例如乙腈)中在鹼(例如TEA或DIPEA)存在下在室溫下，使結構15化合物與溴乙酸烷基酯(例如溴乙酸乙酯)反應。



結構14



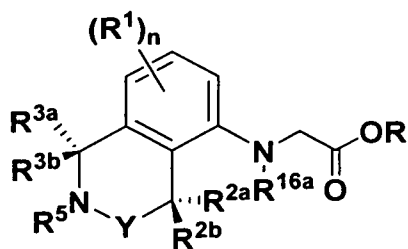
結構15



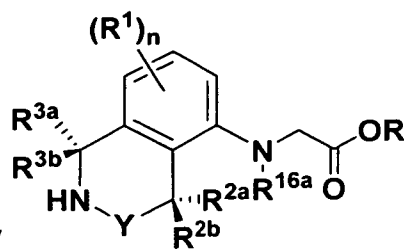
結構16

結構14化合物可經取代以藉由在溶劑(例如DCM)中在AcOH及還原劑(例如NaBH(OAc)₃)存在下與R¹⁵CHO型醛反應形成相應的亦為結構3化合物之具體情形之結構16化合物。在此情形下，R^{16a}對應於基團R¹⁵CH₂。

若R⁵代表烷基、鹵烷基、環烷基或環烷基烷基，則為結構3化合物之具體情形之結構17化合物可以兩步程序自結構16化合物製備。因此，在室溫下使溶解於溶劑(例如DCM或諸如此類)中之結構16化合物與TFA或與HCl於二噁烷中之溶液反應，以獲得結構18化合物或其相應的HCl鹽或TFA鹽。然後使結構18化合物與R⁵LG型試劑(其中LG代表離去基團，例如Cl、Br、I、OMs、OTf或諸如此類)在熟習此項技術者所熟知之烷基化反應中反應。在該反應中，在R⁵LG型試劑及鹼(例如TEA、DIPEA、K₂CO₃或諸如此類)存在下在室溫下或在升高溫度直至回流下，將結構18化合物溶解於溶劑(例如MeCN、二噁烷、DMF或諸如此類)中。亦可在溶劑(例如MeOH、EtOH)及還原劑(例如NaBH₄、NaBH(OAc)₃、NaBH₃CN或諸如此類)中在室溫下，使結構18化合物與R¹³R¹⁴C=O型醛或酮反應。在此情形下，獲得結構17化合物，其中R⁵對應於R¹³R¹⁴CH。

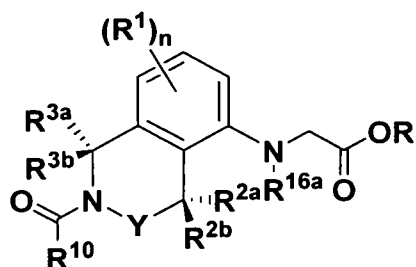


結構 17

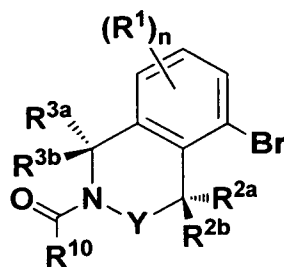


結構 18

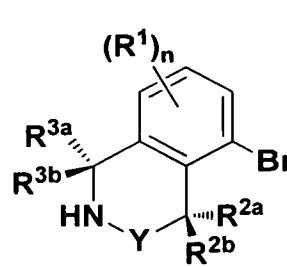
可自結構18化合物製備為結構3化合物之具體情形之結構19化合物。在典型反應程序中，根據熟習此項技術者已知之程序，在0℃至室溫下，使溶解於溶劑(例如DCM、THF或水)中之結構18化合物與醯氯或氯甲酸酯 $R^{10}COCl$ 及鹼(例如NaOH、 K_2CO_3 、TEA或DIPEA)反應。結構17化合物(其中 R^{16a} 代表H)亦可遵循布赫瓦爾德-哈特維希(Buchwald-Hartwig)型反應自結構20化合物製備，其中在鹼(例如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $tBuOK$)及配體(例如BINAP或諸如此類)以及鈀試劑(例如 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 或諸如此類)存在下在溶劑(例如甲苯、二噁烷或DMF)中在介於60℃與120℃之間之溫度下，使結構20化合物與甘胺酸烷基酯鹽酸鹽反應。



結構 19



結構 20



結構 21

結構20化合物可根據熟習此項技術者已知之程序在0℃至室溫下藉由使溶解於溶劑(例如DCM、THF或水)中之結構21起始材料與醯氯或氯甲酸酯 $R^{10}COCl$ 及鹼(例如NaOH、 K_2CO_3 、TEA或DIPEA)反應來獲得。

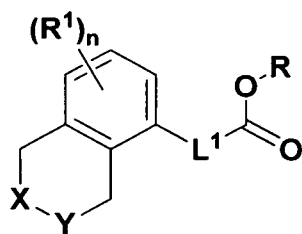
可遵循另一程序自結構23a或23b化合物製備為結構3化合物之具體情形之結構22化合物。在該程序中，使結構23a或23b化合物與 R^5LG 型試劑(其中LG代表離去基團，例如Cl、Br、I、OMs或諸如此

類)在熟習此項技術者所熟知之烷基化反應中反應。在該反應中，在 R^5 LG型試劑及鹼(例如TEA、DIPEA、 K_2CO_3 或諸如此類)存在下在室溫下或在升高溫度直至回流下，將結構23a或23b化合物溶解於溶劑(例如MeCN、二噁烷、DMF或諸如此類)中，以獲得結構24a或24b化合物。然後，在溶劑(例如MeOH或EtOH)中在水存在或不存在下藉由 $NaBH_4$ 還原結構24a或24b化合物。另一選擇為，此最後步驟可在 H_2 存在下使用金屬觸媒、尤其Pd/C來實施。

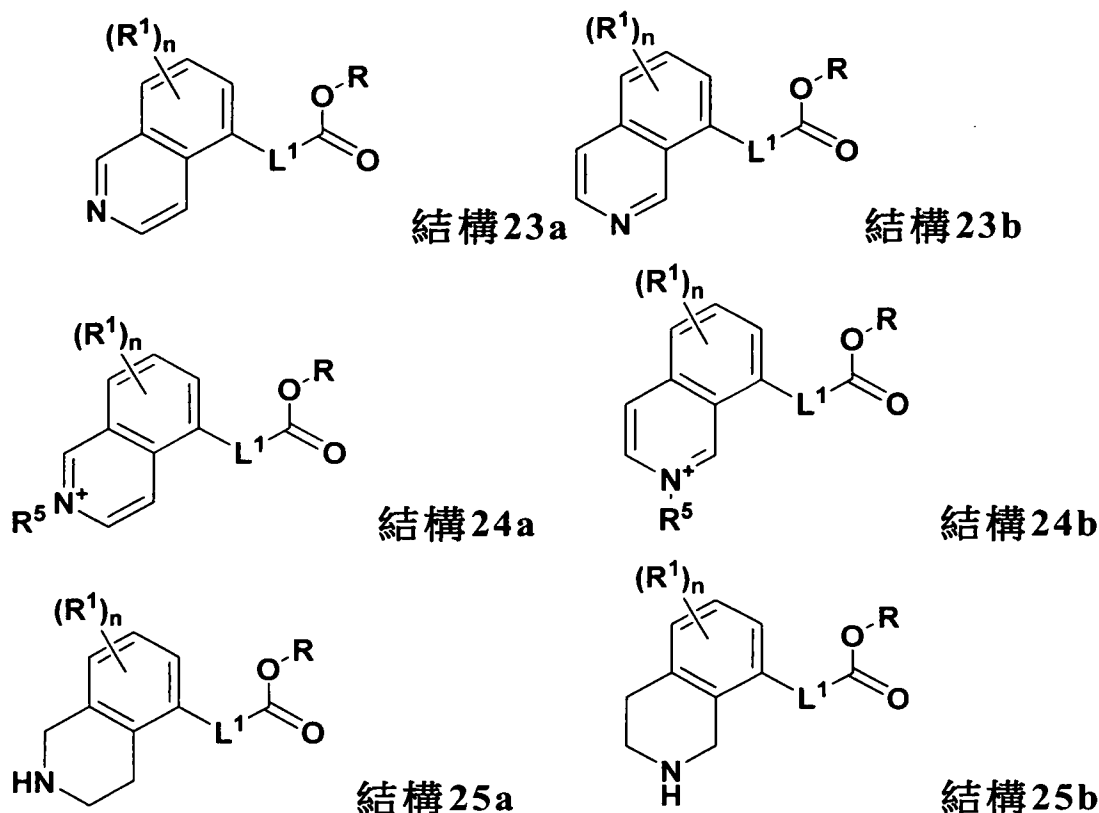
遵循另一程序，可顛倒針對自結構23a或23b化合物合成結構22化合物闡述之兩個步驟。在第一步驟中，可在溶劑(例如AcOH或EtOH)中在酸存在下在催化氫化條件下藉由使用 PtO_2 來還原結構23a或23b化合物，以分別獲得結構25a或25b化合物。然後，可使結構25a或25b化合物與以下各項反應：

- 在溶劑(例如MeOH、EtOH、DCM或諸如此類)中，與 $R^{13}R^{14}CO$ 型醛或酮及還原劑(例如 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_4$ 或 $NaBH_3CN$ 或諸如此類)。在此情形下， R^5 對應於 $R^{13}R^{14}CH$ 。

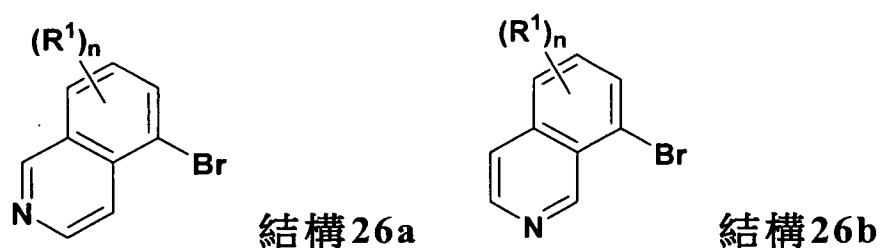
- 在含有偶合試劑(例如HATU或諸如此類)且含或不含鹼(例如DIPEA或TEA)之溶劑(例如DMF或DCM或二者之混合物)中在介於 $0^\circ C$ 與室溫之間之溫度下，與 $R^{10}C(O)OH$ 型羧酸。在此情形下，獲得結構22化合物，其中 R^5 對應於 $R^{10}CO$ 。



結構22

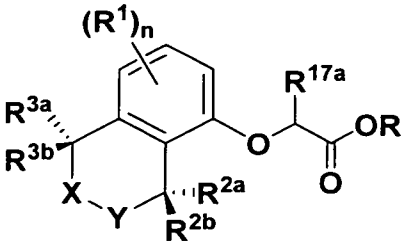


結構23a或23b化合物可容易地自己知程序獲得或市面上有售。在其中 L^1 代表 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCHR^{16a}-$ 或 $-NHCR^{16b}R^{16c}-$ 之具體情形下，可藉由使結構26a或26b化合物之反應分別遵循布赫瓦爾德-哈特維希型反應來獲得結構23a或23b化合物，其中在鹼(例如 K_2CO_3 、 CS_2CO_3 、 $tBuOK$)及配體(例如BINAP或諸如此類)以及鈀試劑(例如 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 或諸如此類)存在下在溶劑(例如甲苯、二噁烷或DMF)中在介於 $60^\circ C$ 與 $120^\circ C$ 之間之溫度下，使結構27起始材料與甘胺酸烷基酯鹽酸鹽反應。

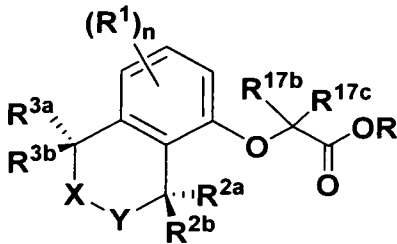


為結構3化合物之具體情形之結構27a及27b化合物可自市售結構28化合物獲得。在熟習此項技術者所熟知之烷基化反應中，將結構28起始材料溶解於丙酮、MeCN、THF或諸如此類中，且在介於 $40^\circ C$ 與

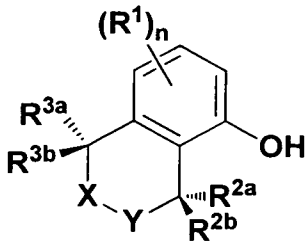
80°C 之間之溫度下在鹼(例如 TEA、DIPEA 或 K_2CO_3 或諸如此類)存在下，分別與 $R^{17a}CH(Br)CO_2R$ 或 $R^{17b}R^{17c}C(Br)CO_2R$ 型試劑反應，以獲得結構 27 化合物。



結構 27a



結構 27b



結構 28

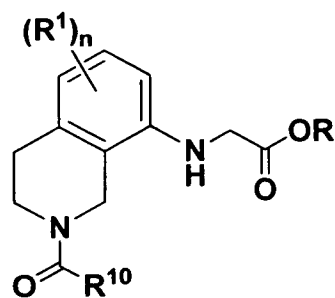
為結構 22 化合物之具體情形且如結構 3 化合物之該具體情形之結構 29 化合物可自結構 30 化合物製備。通常，將結構 30 化合物溶解於 DCM 或 THF 中且與以下各項反應：

- 在添加水及還原劑(例如 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_3CN$ 或諸如此類)之溶劑(例如 MeOH、EtOH)中在室溫下在添加或不添加脫水劑(例如 $ZnCl_2$)下，與 1 當量 $R^{13}R^{14}C=O$ 型醛或酮。在此情形下，獲得結構 29 化合物，其中 R^5 對應於 $R^{13}R^{14}CH$ 。

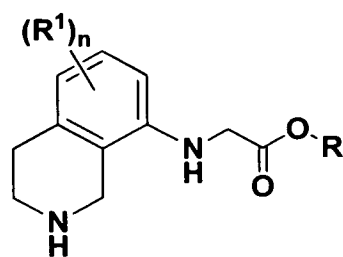
- 在含有鹼(例如 TEA 或 DIPEA)之溶劑(例如 DCM 或 THF 或諸如此類)中在介於 0°C 與室溫之間之溫度下，與 $R^{10}C(O)Cl$ 型乙醯氯或氯甲酸酯，另一選擇與 $R^{10}C(O)OC(O)R^{10}$ 型酸酐。或另一選擇為，在含有偶合試劑(例如 HATU 及諸如此類)及鹼(例如 TEA 或 DIPEA)之溶劑(例如 DMF、DCM 或二者之混合物)中，與 $R^{10}C(O)OH$ 型羧酸。在此情形下，獲得結構 29 化合物，其中 R^5 對應於 $R^{10}CO$ 。

- 在含有鹼(例如 TEA 或 DIPEA 或諸如此類)之溶劑(例如 DMF、MeCN 或 THF)中，與 R^5LG 型試劑，其中 LG 代表離去基團，例如 Br 或

Cl原子、甲烷磺酸根或三氟甲烷磺酸根基團。

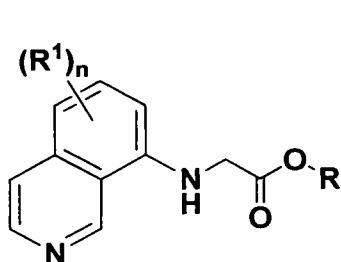


結構29

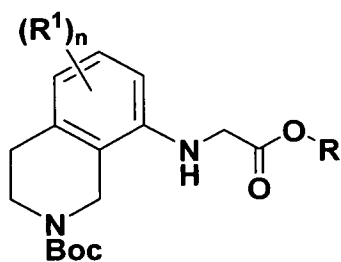


結構30

結構30化合物可遵循已針對分別自結構23a或23b化合物合成結構25a及25b化合物闡述之方法藉由還原反應自結構31化合物製備。結構31化合物係結構23a及23b化合物之具體情形且係遵循針對其合成闡述之方法來製備。另一選擇為，結構30化合物或其鹽可根據Boc裂解反應自相應的結構32化合物製備，其中將結構32化合物溶解於DCM中且與TFA或二噁烷中之HCl溶液反應。結構32化合物係結構29化合物之具體情形。



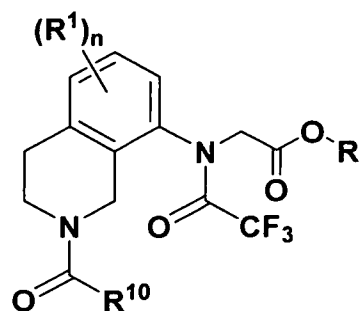
結構31



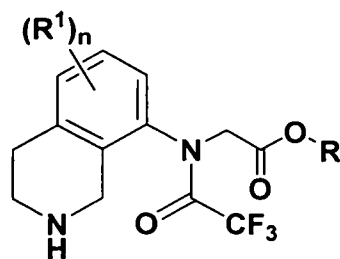
結構32

另一選擇為，可自結構32化合物經4步製備結構29化合物。首先，在0℃至室溫下遵循其中將結構32化合物與鹼(例如TEA或DIPEA)一起、然後將三氟乙酸酐溶解於DCM中的反應藉由TFA醯胺形成來保護結構32化合物之苯胺N原子，以獲得結構35化合物。然後在DCM或二噁烷或二者之混合物中藉由與TFA或二噁烷中之HCl溶液反應移除結構35化合物之Boc保護基團，以獲得結構34化合物或其鹽。然後藉由與自結構30化合物形成結構29化合物類似之反應自結構34化合物獲得結構33化合物。在最後步驟中，遵循熟習此項技術者所熟知之三氟乙醯胺去保護方法，在MeOH或EtOH及水之混合物中在介於50℃與100℃之間之升高溫度下，使所獲得之結構33化合物與鹼(例如

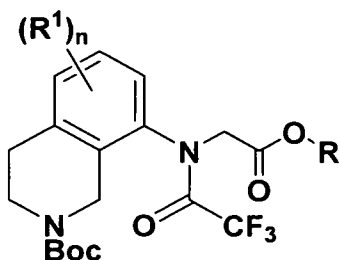
K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或諸如此類)反應，以獲得結構29化合物。



結構33



結構34



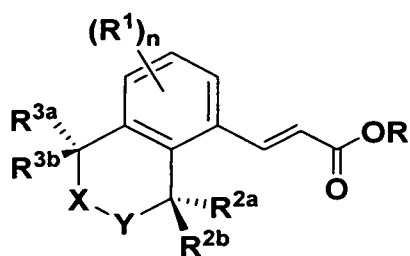
結構35

為結構3化合物之具體情形之結構36化合物可自結構39化合物(其係結構10化合物之具體情形)以三步製備。因此，可藉由在含有鹼(例如 Cs_2CO_3 或諸如此類)之溶劑(例如MeCN)中在高於室溫之溫度(例如 $55^\circ C$)下與碘乙烷反應來酯化結構39化合物，以獲得結構38化合物。可藉由熟習此項技術者所熟知之經典Boc裂解反應自結構38化合物製備結構37化合物。最後，與以下各項反應後獲得結構36化合物：

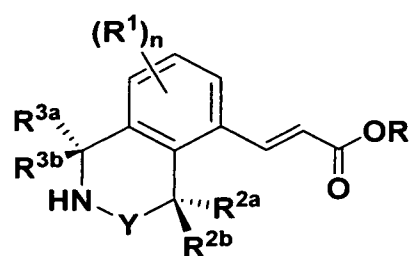
- 在含有鹼(例如TEA或DIPEA或諸如此類)之溶劑(例如DMF、MeCN或THF)中，與 R^5LG 型試劑，其中LG代表離去基團，例如Br或Cl原子、甲烷磺酸根或三氟甲烷磺酸根基團。

- 在添加水及還原劑(例如 $NaBH_4$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_3CN$ 或諸如此類)之溶劑(例如MeOH、EtOH)中在室溫下在添加或不添加脫水劑(例如 $ZnCl_2$)下，與1當量 $R^{13}R^{14}C=O$ 型醛或酮。在此情形下，分別獲得結構36化合物，其中 R^5 對應於 $R^{13}R^{14}CH$ 。

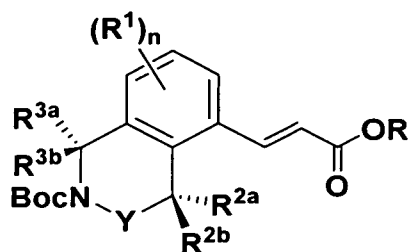
- 在含有偶合試劑(例如HATU及諸如此類)及鹼(例如TEA或DIPEA)之溶劑(例如DMF、DCM或二者之混合物)中，與 $R^{10}C(O)OH$ 型羧酸。在此情形下，分別獲得結構36化合物，其中 R^5 對應於 $R^{10}CO$ 。



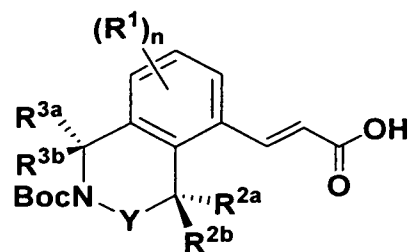
結構36



結構37

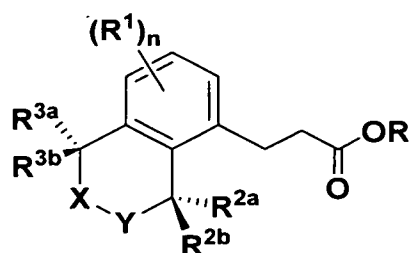


結構38

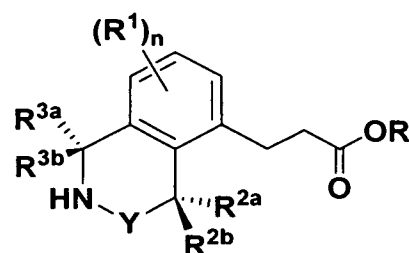


結構39

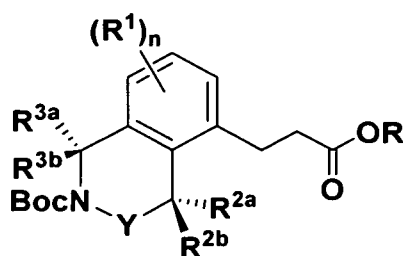
類似地，可自結構38化合物製備為結構3化合物之具體情形之結構40化合物。因此，可以熟習此項技術者所熟知之催化氫化反應程序使用炭載鈀來還原結構38化合物，以獲得結構42化合物。可在溶劑(例如DCM或二噁烷)中藉由與TFA或二噁烷中之HCl溶液之經典Boc裂解反應自結構42化合物獲得結構41化合物。最後，在含有鹼(例如TEA或DIPEA或諸如此類)之溶劑(例如DMF、MeCN或THF)中與R⁵LG型試劑(其中LG代表離去基團，例如Br或Cl原子、甲烷磺酸根或三氟甲烷磺酸根基團)反應後獲得結構40化合物。



結構40

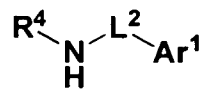


結構41

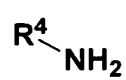


結構42

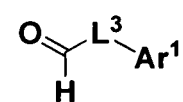
結構2化合物之合成



結構2

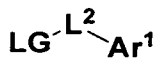


結構43



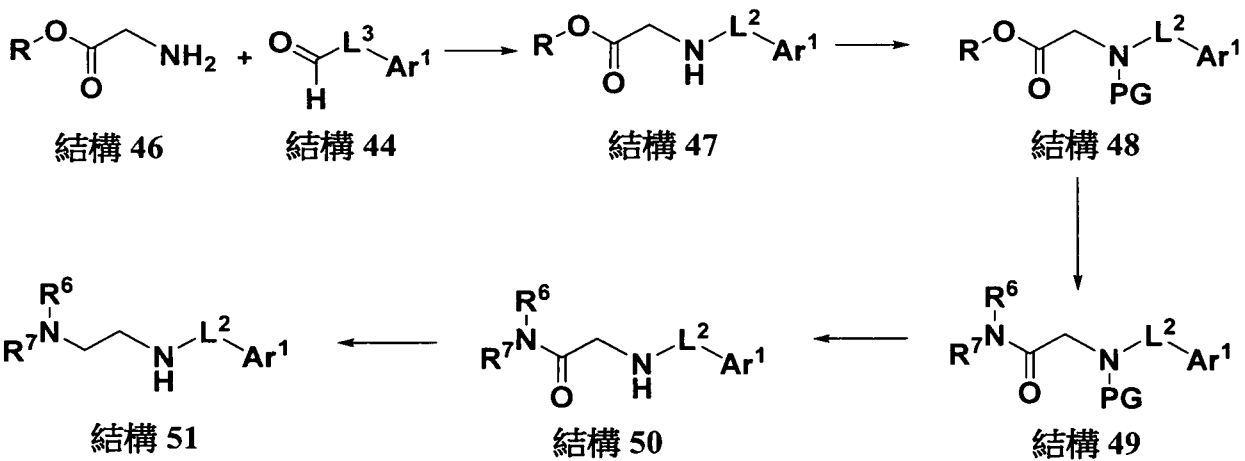
結構44

結構2化合物在市面上有售，或藉由在使用還原劑(例如NaBH(OAc)₃、NaBH₃CN或NaBH₄)之典型還原性胺化反應中在溶劑(例如THF、DCM、MeOH、水或諸如此類)中在介於0℃與回流之間之溫度下、較佳在室溫下縮合結構43之一級胺與結構44之醛來製備。在此情形下，L²對應於-CH₂-L³。



結構45

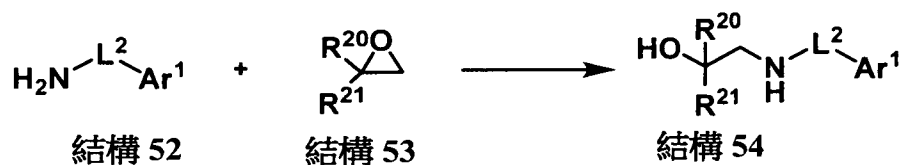
結構2化合物亦可藉由在溶劑(例如EtOH、MeOH、THF或二噁烷)中在介於0℃與回流之間之溫度下、較佳在回流溫度下在NaI存在下在LG = 鹵素(如Cl或Br)之情形下縮合結構43之胺與結構45化合物(LG = 鹵素，如Cl、Br或I)來獲得。



反應圖A

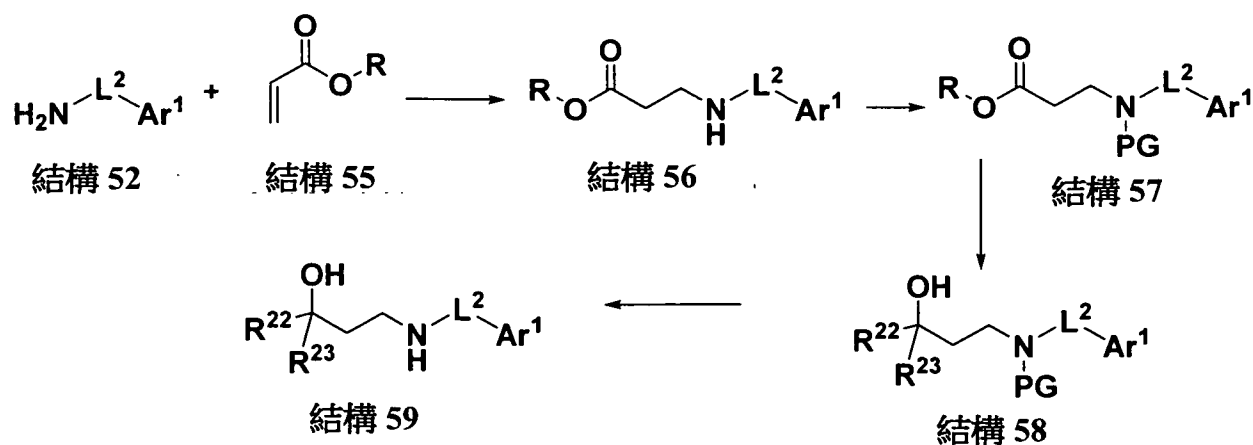
另一選擇為，可如反應圖A中所圖解說明來製備代表結構2化合物之具體情形之結構51化合物。在使用還原劑(例如NaBH(OAc)₃、NaBH₃CN或NaBH₄)之典型還原性胺化反應中在溶劑(例如THF、DCM、MeOH、水或諸如此類)中在介於0℃與回流之間之溫度下、較

佳在室溫下藉由用結構44之醛處理來烷基化結構46之胺基酯。可藉由在鹼(如DIPEA或TEA)存在下在溶劑(如DCM、AcOEt、二噁烷或THF)中用二碳酸二-第三丁基酯處理來保護結構47之胺基酯，以獲得結構48之N受保護之胺。將結構48之酯轉變成結構49之醯胺涉及使用原位製備之二甲基醯胺鋁處理結構48之N受保護之胺，該二甲基醯胺鋁係源自三烷基鋁化合物(如三甲基鋁)與胺 HNR^6R^7 在溶劑(如甲苯、DCM或DCE)中在介於室溫與回流之間之溫度下的反應。在此反應期間，N受保護之基團可自發地裂解或欲藉由在溶劑(如MeOH或二噁烷)中用酸(如鹽酸或三氟乙酸)處理來移除。可將結構50之胺直接用於製備結構1化合物，此乃因其代表結構2化合物之具體情形。或者，藉由在THF中在介於室溫與回流之間之溫度下用還原劑(如二硼烷)處理來還原結構50化合物之醯胺基團會遞送結構51化合物。



反應圖B

為結構2之具體化合物之結構54化合物亦可如反應圖B中所圖解說明來獲得，其係藉由在極性非質子溶劑(如MeCN)中在三氟甲烷磺酸鈣存在下在室溫下縮合結構52之胺與結構53之經單取代或二取代之環氧化物而得。



反應圖C

另一選擇為，可如反應圖C中所圖解說明來製備為結構2化合物之具體實例之結構59化合物。藉由在典型麥克加成反應(Michael addition reaction)中在溶劑(例如MeOH或EtOH或諸如此類)中在介於0℃與回流之間之溫度下、較佳在室溫下用結構55之丙烯酸酯處理來烷基化結構52之胺。可藉由在鹼(如DIPEA或TEA)存在下在溶劑(如DCM、AcOEt、二噁烷或THF)中用二碳酸二-第三丁基酯處理來保護結構56之胺基酯，以獲得結構57之N受保護之胺基酯。將結構57之受保護胺基酯轉變成結構58之胺基醇涉及在溶劑(如二乙醚、THF或二噁烷)中在介於-78℃與室溫之間之溫度下用有機金屬物質(如烷基鹵化鎂或烷基鋰(如甲基鋰))處理結構57之N受保護之胺。然後藉由用酸(較佳二噁烷中之4 M HCl)或用DCM中之TFA處理來對結構58之受保護醯胺實施Boc去保護，以獲得相應的結構59胺。

烷基化、醯基化、脲形成、胺甲醯基化(事件-TFA醯胺裂解)作為最後步驟

可直接自結構61a或61b化合物分別獲得代表式(I)化合物之具體情形之結構60a或60b化合物。

因此，在第一步驟中使結構61a或61b化合物與以下中之任一者反應：

- 在添加水及還原劑(例如 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 或諸如此類)之溶劑(例如MeOH、EtOH)中在室溫下在添加或不添加脫水劑(例如 ZnCl_2)下，與1當量 $\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{C}=\text{O}$ 型醛或酮。在此情形下，分別獲得結構60a或60b化合物，其中 R^5 對應於 $\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{CH}$ 。

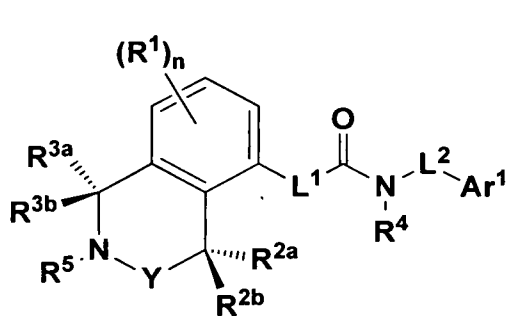
- 在含有鹼(例如TEA或DIPEA)之溶劑(例如DCM或THF或諸如此類)中在介於0℃與室溫之間之溫度下，與 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 型乙醯氯或氯甲酸酯。或另一選擇為，在含有偶合試劑(例如HATU及諸如此類)及鹼(例如TEA或DIPEA)之溶劑(例如DMF、DCM或二者之混合物)中，與

$R^{10}C(O)OH$ 型羧酸。在此情形下，分別獲得結構60a或60b化合物，其中 R^5 對應於 $R^{10}CO$ 。

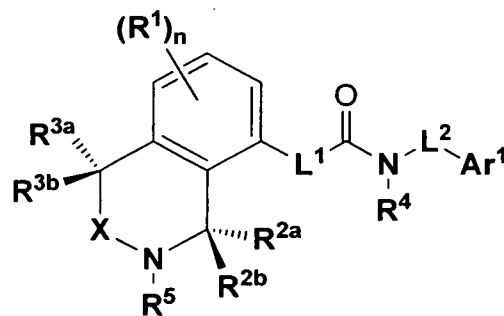
- 在含有鹼(例如TEA或DIPEA)之溶劑(例如DCM)中在介於 $0^\circ C$ 與室溫之間之溫度下，與 $R^{24}NCO$ 型異氰酸酯，其中 R^{24} 代表烷基(例如乙基)。在此情形下，分別獲得結構60a或60b化合物，其中 R^5 對應於 $R^{10}CO$ ，其中 R^{10} 代表 $R^{10a}R^{10b}N$ ，其中 R^{10a} 代表 R^{24} 且 R^{10b} 代表H。

- 在含有鹼(例如TEA或DIPEA)之溶劑(例如DCM)中，與 $R^{11}SO_2Cl$ 型磺醯氯，分別獲得結構60a或60b化合物，且 R^5 對應於 $R^{11}SO_2$ 。

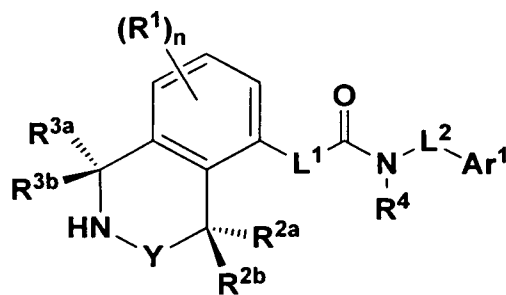
- 在含有鹼(例如TEA或DIPEA或諸如此類)之溶劑(例如DMF、MeCN或THF)中，與 R^5LG 型試劑，其中LG代表離去基團，例如Br或Cl原子、甲烷磺酸根或三氟甲烷磺酸根基團。



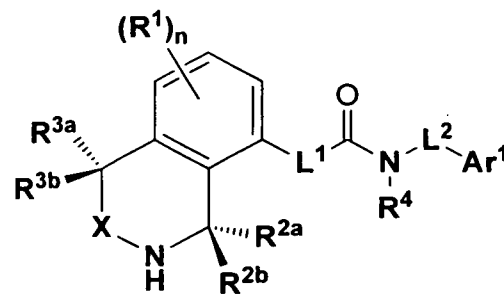
結構60a



結構60b



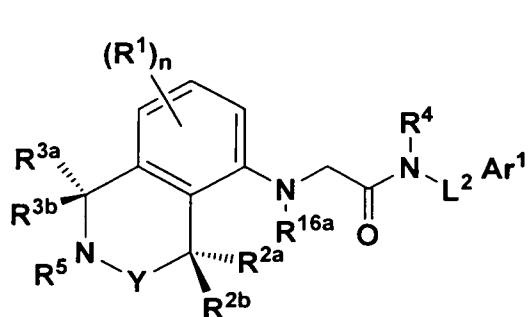
結構61a



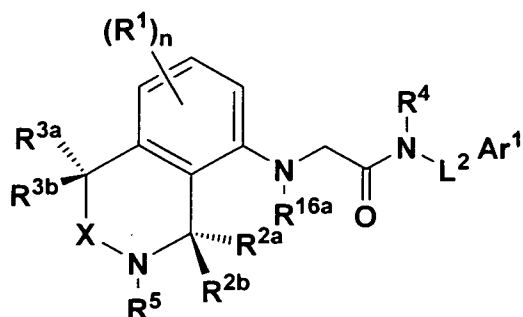
結構61b

若 R^{16a} 不為H，則可分別自分別為結構61a及61b化合物之具體情形之結構63a及63b化合物製備為式(I)化合物之具體情形之結構62a或62b化合物。可遵循典型程序，藉由在添加水及還原劑(例如 $NaBH_4$ 、

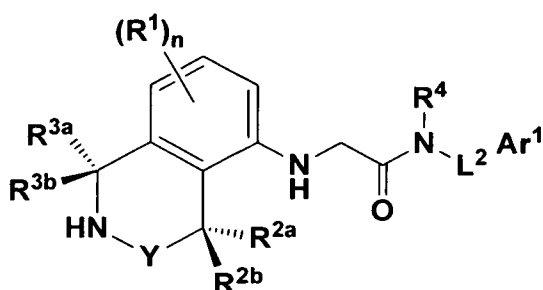
NaBH(OAc)₃、NaBH₃CN或諸如此類)之溶劑(例如MeOH、EtOH)中在室溫下，使結構63a或63b化合物分別與幾當量R¹³R¹⁴C=O型醛或酮反應來獲得結構62a或62b化合物。在此情形下，獲得結構62a或62b化合物，其中R⁵等於對應於R¹³R¹⁴CH之R^{16a}。



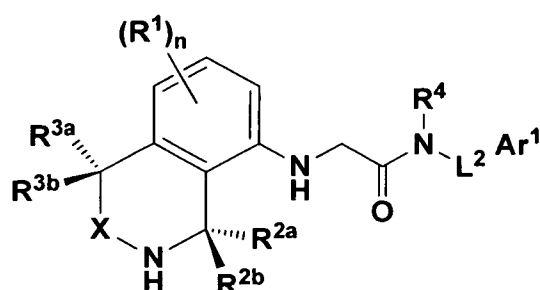
結構62a



結構62b

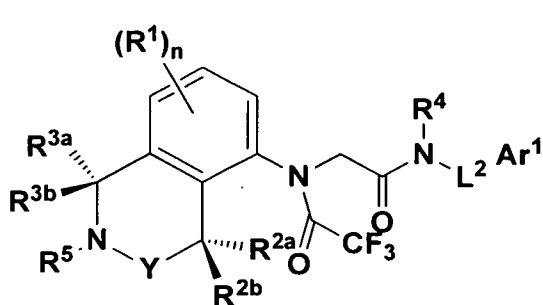


結構63a

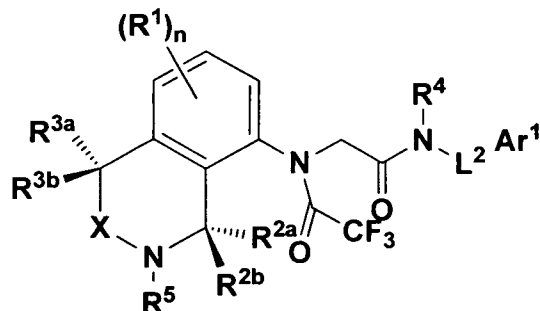


結構63b

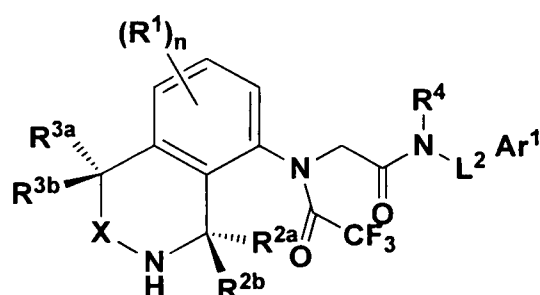
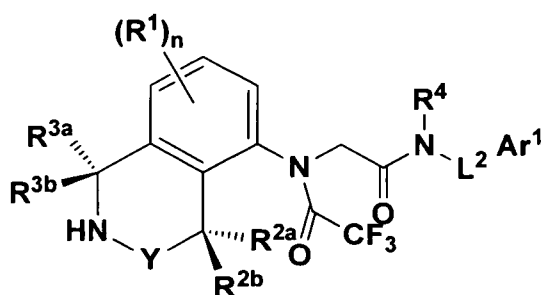
若R^{16a}等於H，則結構62a或62b化合物可以兩步程序分別自結構65a或65b化合物獲得。



結構64a



結構64b



結構65a

結構65b

因此，在第一步驟中使結構65a或65b化合物與以下中之任一者反應：

- 在添加水及還原劑(例如 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 或諸如此類)之溶劑(例如 MeOH 、 EtOH)中在室溫下在添加或不添加 ZnCl_2 作為脫水劑下，與 $\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{C}=\text{O}$ 型醛或酮。在此情形下，分別獲得結構64a或64b化合物，其中 R^5 對應於 $\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{CH}$ 。

- 在含有鹼(例如 TEA 或 DIPEA)之溶劑(例如 DCM 或 THF 或諸如此類)中在介於 0°C 與室溫之間之溫度下，與 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ 型乙醯氯或氯甲酸酯。或另一選擇為，在含有偶合試劑(例如 HATU 及諸如此類)及鹼(例如 TEA 或 DIPEA)之溶劑(例如 DMF 、 DCM 或二者之混合物)中，與 $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 型羧酸。在此情形下，分別獲得結構64a或64b化合物，其中 R^5 對應於 R^{10}CO 。

- 在含有鹼(例如 TEA 或 DIPEA)之溶劑(例如 DCM)中，與 $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{Cl}$ 型磺醯氯，分別獲得結構64a或64b化合物，且 R^5 對應於 R^{11}SO_2 。

- 在含有鹼(例如 TEA 或 DIPEA)之溶劑(例如 DCM)中與 $\text{R}^{10a}\text{R}^{10b}\text{NC}(\text{O})\text{Cl}$ 型試劑；或另一選擇為，在 DCM 中在鹼(例如 Na_2CO_3 或 NaHCO_3)存在下與自 $\text{R}^{10a}\text{R}^{10b}\text{NH HCl}$ 型胺鹽酸鹽及氯甲酸4-硝基苯基酯之反應原位製備之 $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{NC}(\text{O})\text{O}(p\text{NO}_2\text{Ph})$ 型試劑，分別獲得結構64a或64b化合物，且 R^5 對應於 R^{10}CO ，其中 R^{10} 對應於 $\text{R}^{10a}\text{R}^{10b}\text{N}$ 。

- 在含有鹼(例如 TEA 或 DIPEA 或諸如此類)之溶劑(例如 DMF 、甲苯、 MeCN 或 THF)中，與 R^5LG 型試劑，其中 LG 代表離去基團，例如 I 、 Br 或 Cl 原子、甲烷磺酸根或三氟甲烷磺酸根基團，且 R^5 代表烷基殘基。

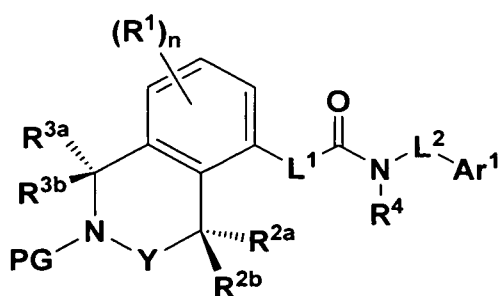
- 在含有鹼(例如第三丁醇鈉或諸如此類)之溶劑(例如甲苯、二噁

烷或DMF)、鈀觸媒(例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)及配體(例如DavePhos或諸如此類)中，與 R^5LG 型試劑，其中LG代表離去基團，例如I、Br或Cl原子、甲烷磺酸根或三氟甲烷磺酸根基團，且 R^5 代表芳香族或雜芳香族殘基。

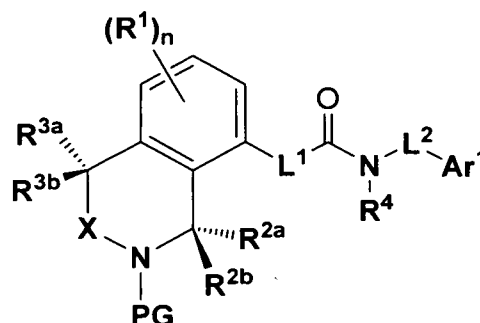
在第二步驟中，遵循熟習此項技術者所熟知之三氟乙醯胺去保護方法，在MeOH或EtOH及水之混合物中在介於 50°C 與 100°C 之間之升高溫度下，使自第一步驟獲得之結構64a或64b化合物與鹼(例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或諸如此類)反應，以分別獲得結構62a或62b化合物，其中 R^{16a} 代表H。

結構61a及61b化合物(及結構63a及63b化合物)之製備

為結構61a及61b化合物之具體情形之結構61a及61b化合物及其鹽以及結構63a及63b化合物及其鹽係分別自結構66a及66b化合物(其中PG代表Boc基團或苄基氧基羰基)製備。若PG代表Boc基團，則在典型實驗中，將結構66a或66b化合物稀釋於溶劑(例如DCM)中且添加TFA。在介於 0°C 至 40°C 之間之溫度下攪拌所得混合物。另一選擇為，將結構66a或66b化合物稀釋於二噁烷、THF或諸如此類中，且添加二噁烷、THF或醚中之HCl溶液以分別形成結構61a或61b化合物。若PG代表苄基氧基羰基且 L^1 不代表 $-\text{C}=\text{C}-$ ，則遵循熟習此項技術者所熟知之去保護反應條件，將結構66a或66b化合物分別溶解於EtOAc中且在炭載鈀存在下藉由氫催化還原，以分別獲得結構61a或61b化合物。



結構66a

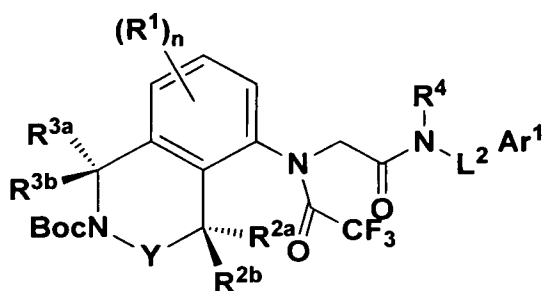


結構66b

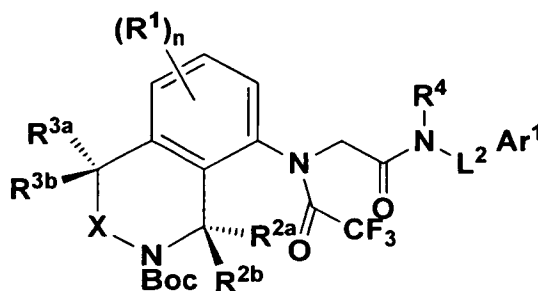
結構66a或66b化合物可係但不必係式(I)化合物之特定情形，且可遵循針對自結構1化合物製備式(I)化合物闡述之醯胺偶合實驗自結構1化合物(其中分別地 $X = \text{NBoc}$ 或 $Y = \text{NBoc}$ ，或分別地 $X = \text{NCbz}$ 或 $Y = \text{NCbz}$)獲得。

結構65a及65b化合物之製備

結構65a及65b化合物係遵循已針對分別自結構66a或66b化合物分別製備結構61a及61b化合物闡述之Boc去保護之典型反應，分別自分別為結構42a及42b化合物之具體情形的結構67a及67b化合物製備。

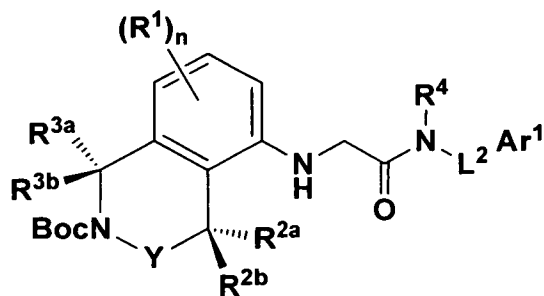


結構67a

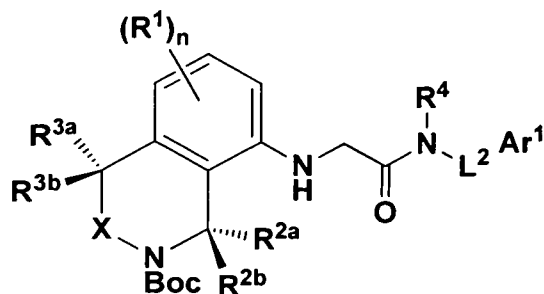


結構67b

結構67a及67b化合物可分別自結構68a或68b化合物獲得。在熟習此項技術者所熟知之典型實驗中，在 0°C 至室溫下，將結構68a或68b化合物與鹼(例如TEA或DIPEA)一起、然後將三氟乙酸酐溶解於DCM中。結構68a或68b化合物分別係結構66a及66b化合物之特定情形且因此可係但不必係式(I)化合物之特定情形，且可遵循針對自結構1化合物製備式(I)化合物闡述之醯胺偶合實驗自結構1化合物(其中分別地 $X = \text{NBoc}$ 或 $Y = \text{NBoc}$)獲得。



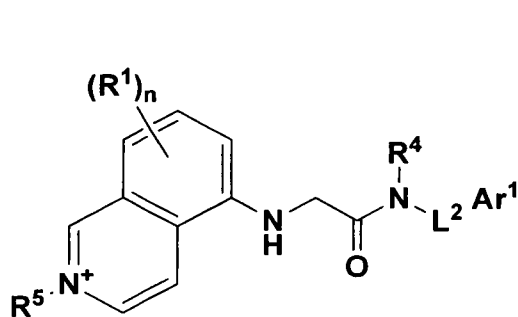
結構68a



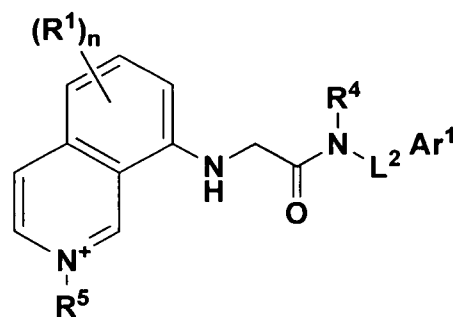
結構 68b

最後兩步：喹啉烷基化，然後還原

式(I)化合物亦可自式69a及69b化合物獲得。在典型程序中，在室溫下將結構69a或69b化合物與 NaBH_4 一起攪拌於MeOH或EtOH中，以獲得相應的式(I)化合物。

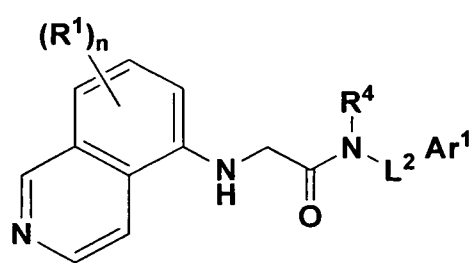


結構 69a

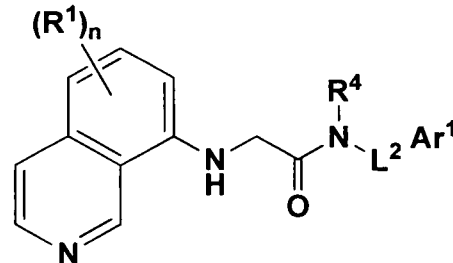


結構 69b

結構69a及69b化合物可分別自結構70a及70b化合物製備。在該程序中，在溶劑(例如MeCN、二噁烷、DMF或諸如此類)中在 R^5LG 型試劑及鹼(例如TEA、DIPEA、 K_2CO_3 或諸如此類)存在下在室溫下或在升高溫度直至回流下，分別使結構70a及70b化合物與 R^5LG 型試劑(其中LG代表離去基團，例如Cl、Br、I、OMs)反應。



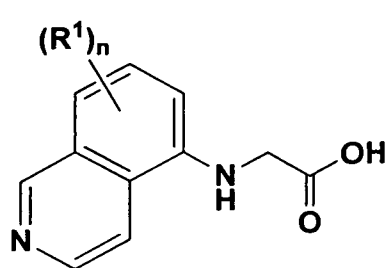
結構 70a



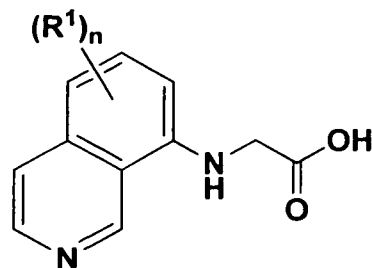
結構 70b

結構70a及70b化合物可在溶劑(例如DCM或DMF)中在室溫或 0°C 下在鹼(如TEA或DIPEA)存在下，自結構71a及71b化合物使用HATU或

另一醯胺偶合試劑藉由與結構2之胺反應來獲得。



結構71a

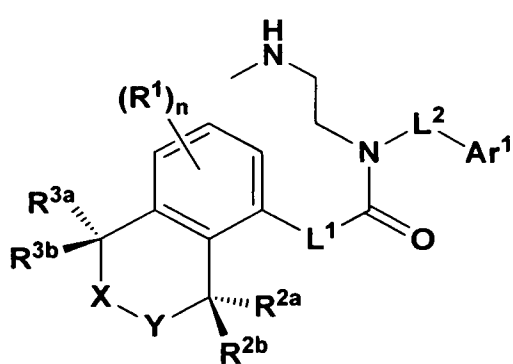


結構71b

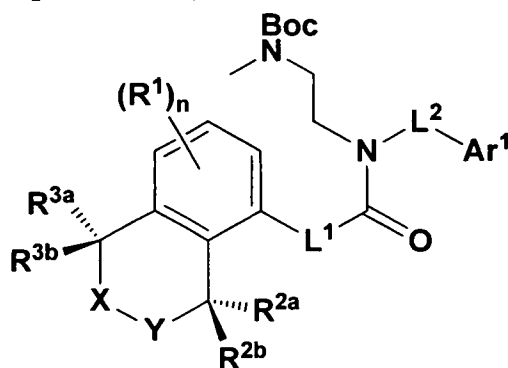
在含有還原劑(例如 NaBH_3CN 或諸如此類)之溶劑(例如 MeCN 或諸如此類)中在室溫下，藉由使市售5-胺基或8-胺基異喹啉分別與乙醛酸水合物反應來製備結構71a及71b化合物。

側鏈之特定情形修飾

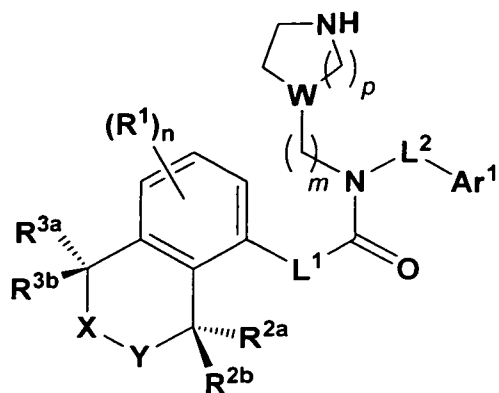
在某些具體情形下，為式(I)化合物之具體情形之結構72化合物可自可係但不必係式(I)化合物之具體情形的結構73化合物獲得。在典型實驗中，將結構73化合物溶解於DCM或二噁烷中，且在介於 0°C 與室溫之間之溫度下添加二噁烷中之 HCl 溶液或 EtOAc 或 TFA 或諸如此類。結構73化合物係根據針對合成式(I)化合物闡述之方法製備。類似地，可藉由相同的反應程序自可係但不必係式(I)化合物之具體情形之結構75化合物(其中W代表N或CH，m為0或1且p為1或2)獲得結構74化合物(其中W代表N或CH，m為0或1且p為1或2)。



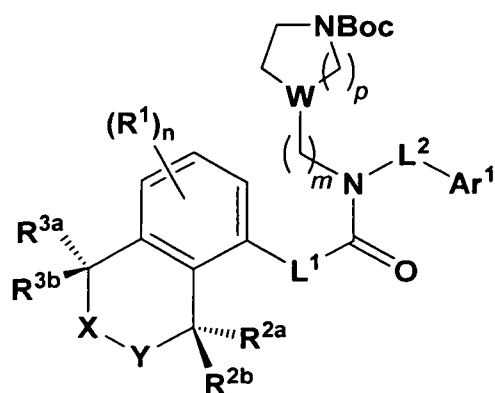
結構72



結構73

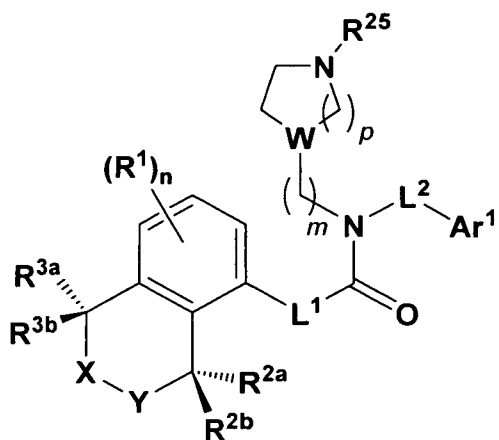


結構74

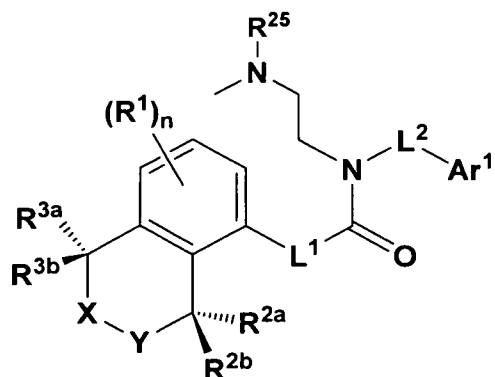


結構75

結構75化合物可根據針對合成式(I)化合物闡述之方法製備。最後，可藉由典型還原性-胺化反應程序分別自結構74化合物或結構72化合物開始製備為式(I)化合物之具體情形之結構76化合物或結構77化合物，其中將結構74化合物溶解於MeOH、EtOH或諸如此類中，且在添加或不添加酸(例如乙酸)及添加或不添加脫水劑(如ZnCl₂或分子篩)下與甲醛(在此情形下，R²⁵代表甲基)、R²⁶R²⁷CO型醛或酮(在此情形下，R²⁵代表R²⁶R²⁷CH-)及還原劑(例如NaBH₄、NaBH₃CN或NaBH(OAc)₃或諸如此類)反應。

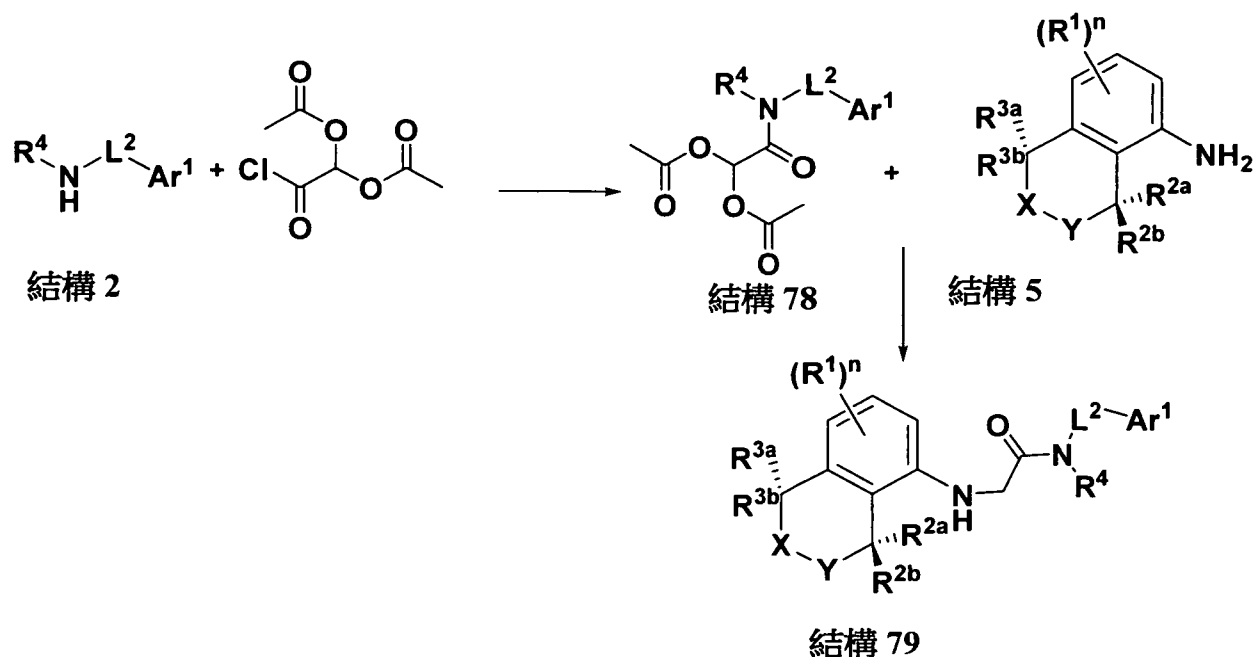


結構76



結構77

式(I)化合物之替代性製備



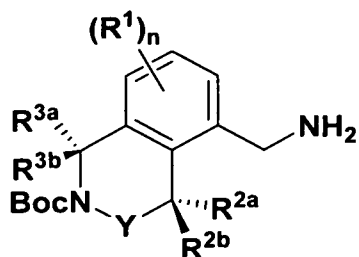
反應圖D

在其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表H之具體情形下，另一選擇為，為式(I)化合物之具體情形之結構79化合物可如反應圖D所圖解說明自相應的5-或8-胺基異喹啉衍生物經由兩步序列來製備。因此，在DCM中在鹼(如 KHCO_3 、 K_2CO_3 、 NEt_3 或DIPEA)存在下在介於 -10°C 與室溫之間之溫度下，使結構2之胺與二乙醯氧基乙醯氯反應(McCauly, R., J. 美國專利3,896,170, 1975)，以獲得呈遮蔽乙醛醯胺衍生物形式之結構78之二乙醯氧基醯胺。在溶劑(如DCM、THF、MeOH或EtOH)中在介於室溫與回流溫度之間之溫度下在催化量之酸(如TFA或AcOH)存在下，縮合結構78之此粗中間體與結構5之苯胺，以遞送中間體亞胺，在介於 0°C 與回流之間之溫度下、較佳在室溫下使用還原劑(例如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 或 NaBH_4)直接處理該亞胺，以獲得為式(I)化合物之具體情形之結構70化合物。

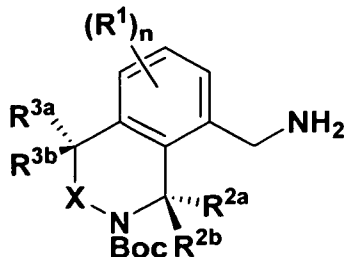
使用 $\text{L}_1\text{C}(\text{O})\text{N}$ 作為脲官能基之特定情形

在具體情形下，分別自結構81a或結構81b化合物製備為式(I)化合物之具體情形之結構80化合物。在典型程序中，將結構81a或81b化合物分別溶解於DCM或二噁烷或二者之混合物中，且與二噁烷中之





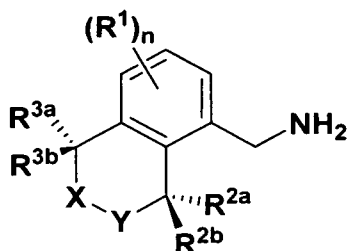
結構83a



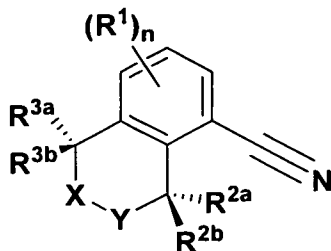
結構83b

結構83a及83b化合物市面有售或根據熟習此項技術者所熟知之程序來製備。

結構80化合物亦可直接自結構84化合物經由針對自結構83a及83b化合物合成結構81a及81b化合物闡述之方法來製備。結構84化合物可在NaBH₄或另一還原劑存在下在溶劑(例如甲醇)中在介於室溫與回流之間之溫度下自結構85化合物藉由使用CoCl₂之程序還原來製備。

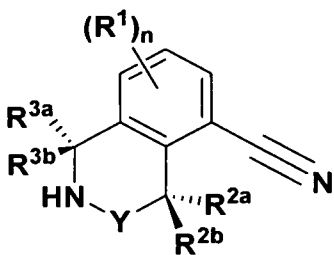


結構84

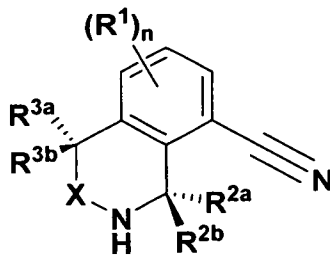


結構85

結構85化合物可自在市面上有售或可容易地經由熟習此項技術者所熟知之烷基化方法獲得之結構86a或86b化合物製備。



結構86a



結構86b

實驗部分

I.化學

所有溫度皆以℃進行陳述。市售起始材料未經進一步純化即以原樣使用。除非另有說明，否則所有反應皆係在氮氣氛下在經烘箱乾燥之玻璃器具中實施。藉由下文所闡述之方法純化所有化合物：矽膠上之急驟管柱層析或製備型HPLC。本發明中所闡述化合物之特徵在

於使用下文所列示條件之LC-MS數據(滯留時間 t_R 係以min給出；自質譜所獲得之分子量係以g/mol給出)。在本發明化合物呈現為構型異構體混合物(尤其在其LC-MS光譜中可見時)之情形下，給出最豐富構型異構物之滯留時間。

若在實例化合物或前體之名稱前提及外消旋(rac-)，則此意指此實例化合物或前體係以兩種鏡像異構體之外消旋(racemic)混合物形式獲得。

LC-MS條件

方法LC-A：Agilent 1100系列，其具有質譜檢測(MS：Finnigan 單一四極)。管柱：Zorbax SB-aq (3.5 μ m, 4.6 $\times$ 50 mm)。條件：MeCN [溶析劑A]；水 + 0.04% TFA [溶析劑B]。梯度：95% B $\rightarrow$ 5% B，經1.5 min (流速：4.5 mL/min)。檢測：UV/Vis + MS。

方法LC-B：Agilent 1100系列，其具有質譜檢測(MS：Finnigan 單一四極)。管柱：Waters Atlantis T3 (5 μ m, 4.6 $\times$ 30 mm)。條件：MeCN [溶析劑A]；水 + 0.04% TFA [溶析劑B]。梯度：95% B $\rightarrow$ 5% B，經1.5 min (流速：4.5 mL/min)。檢測：UV/Vis + MS。

方法LC-C：Waters Acquity二元幫浦，溶劑管控器，MS：Waters SQ檢測器，DAD：Acquity UPLC PDA檢測器，ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：來自Waters之Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 50 mm，在60°C下於Acquity UPLC管柱管控器中恒溫。條件：MeCN+0.045% TFA [溶析劑A]；水 + 0.05% TFA [溶析劑B]。方法：梯度：98% B $\rightarrow$ 2% B，經2.0 min。流速：1.2 mL/min。

檢測：UV 214 nm及ELSD以及MS， t_R 係以min給出。

方法LC-F：Waters Acquity二元幫浦，溶劑管控器，MS：Waters SQ檢測器，DAD：Acquity UPLC PDA檢測器，ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：來自Waters之Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 50

mm，在 60 °C 下於 Acquity UPLC 管柱管控器中恒溫。條件：MeCN+0.045%甲酸[溶析劑A]；水 + 0.05%甲酸[溶析劑B]。方法：梯度：98% B → 2% B，經2.0 min。流速：1.0 mL/min。

檢測：UV 214nm及ELSD以及MS， t_R 係以min給出。

方法LC-F1：Waters Acquity二元幫浦，溶劑管控器，MS：Waters SQ檢測器，DAD：Acquity UPLC PDA檢測器，ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：來自Waters之ACQUITY UPLC HSS T3 C18 1.8 μ m 2.1×50 mm，在60°C下於Acquity UPLC管柱管控器中恒溫。條件：MeCN+0.045%甲酸[溶析劑A]；水 + 0.05%甲酸[溶析劑B]。方法：梯度：98% B → 2% B，經2.0 min。流速：1.0 mL/min。

檢測：UV 214nm及ELSD以及MS， t_R 係以min給出。

方法LC-G及LC-H：Dionex ultimate 3000系統，MS：Thermo MSQ MS，DAD：Dionex 3000 Ultimate，ELSD：PolymerLab ELS 2100，管柱：Accucore C18 2.6 μ m 2.1×50 mm，在40°C下於TCC-3000管柱室中恒溫。條件：MeCN [溶析劑A]；水 + 0.05% NH₄OH + 2% MeCN [溶析劑B]。方法：梯度：95% B → 5% B，經1.2 min (LC-G) 或2 min (LC-H)。流速：1.2 mL/min。

檢測：UV 214 nm及ELSD以及MS， t_R 係以min給出。

具有鹼性條件之製備型HPLC

方法LC-D：管柱：Waters XBridge (10 μ m, 75 × 30 mm)。條件：MeCN [溶析劑A]；水 + 0.5% NH₄OH (25%水溶液) [溶析劑B]；梯度參見表1 (流速：75 mL/min)，溶析劑A之起始百分比(x)係端視欲純化化合物之極性來確定。檢測：UV/Vis + MS

表1

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶析劑A (%)	x	x	95	95	x	x
溶析劑B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

具有酸性條件之製備型HPLC

方法LC-E：管柱：Waters Atlantis T3 (10 μ m, 75 $\times$ 30 mm)。條件：MeCN [溶析劑A]；水 + 0.5%甲酸[溶析劑B]；梯度參見表2 (流速：75 mL/min)，溶析劑A之起始百分比(x)係端視化合物之極性來確定以供純化。檢測：UV/Vis + MS

表2

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶析劑A (%)	x	x	95	95	x	x
溶析劑B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

對掌性製備型及分析型HPLC條件

方法LC-K：二元幫浦，Dionex HPG-3200SD，自動取樣器：Dionex WPS-3000，管柱室：Dionex TCC-3200，二極體陣列檢測器：Dionex DAD-3000，脫氣器：Dionex SRD-3400，管柱：ChiralPak AD-H 250 $\times$ 4.6 mm ID, 5 μ m。條件：等梯度，溶析劑(庚烷/ EtOH / DIPEA 80:20:0.5)；流速：0.8 mL/min。檢測：UV/Vis

方法LC-L：二元幫浦，Dionex HPG-3200SD，自動取樣器：Dionex WPS-3000，管柱室：Dionex TCC-3200，二極體陣列檢測器：Dionex DAD-3000，脫氣器：Dionex SRD-3400，管柱：ChiralPak 1A-H 250 $\times$ 20 mm ID, 5 μ m。條件：等梯度，溶析劑(EtOH / MeCN / DIPEA 90:10:0.1)；流速：1 mL/min。檢測：UV/Vis

縮寫(如上文或下文所使用)：

AcOH

乙酸

aq.	水溶液
Ar	氫
BINAP	外消旋2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
BSA	牛血清白蛋白
DABCO	1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷
DCC	N,N'-二環己基碳化二亞胺
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
deion.	去離子
DIPEA	二異丙基-乙胺、胡寧氏鹼(Hünig's base)、乙基-二異丙基胺
二噁烷	1,4-二噁烷
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砷
eq.	當量
醚	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
h	小時
HATU	2-(7-氮雜-1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽
HPLC	高效液相層析
HV	高真空條件
LC-MS	液相層析-質譜

MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫莫耳
min	分鐘
N	溶液之當量濃度
MS	質譜
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NaOAc	乙酸鈉
NMR	核磁共振譜
OAc	乙酸酯
Pd ₂ (dba) ₃	叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
prep.	製備型
rac	外消旋
RT	室溫
s	秒
sat.	飽和
soln.	溶液
T	溫度
TBME	第三丁基甲基醚
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃

t_R

滯留時間

X-Phos

2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

實例1：

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-乙醯胺

向冷卻至0°C之(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙酸前體A1 (44 mg, 0.143 mmol)、N-苄基-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺7 (30.7 mg, 0.172 mmol)及HATU (55 mg, 0.145 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加DIPEA (22.7 mg, 0.145 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。添加水，且用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌所得有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物，以獲得黃色固體狀標題化合物。LC-C： t_R = 0.55 min； $[M+H]^+$ = 406.4；¹H-NMR (CDCl₃)，兩種旋轉異構體之60:40混合物， δ : 7.38 (m, 1 H), 7.31 (m, 3 H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.69 (s, 0.8 H), 4.55 (s, 1.2 H), 3.75 (m, 2.8 H), 3.63 (s, 1.2 H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 1.2 H), 3.31 (t, J = 7.2 Hz, 0.8 H), 2.88 (m, 0.8 H), 2.83 (m, 2 H), 2.68 (m, 1.2 H), 2.53 (t, J = 6.9 Hz, 1.2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 0.8 H), 2.27 (m, 3.6 H), 2.19 (s, 2.4 H), 0.99 (m, 1 H), 0.59 (m, 2 H), 0.20 (m, 2 H)

表3中所列示之實例2-7係應用針對實例1闡述之方法分別使用相應的前體及胺來製備。

表3：實例2-7

實例	化合物	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
2	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-苄基-乙醯胺	0.58	420.4
3	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺	0.56	432.4
4	外消旋-N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺	0.58	446.4
5	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基-甲基)-乙醯胺	0.56	475.4
6	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.63	474.4
7	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.65	500.4

● 實例8：

5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向冷卻至0℃之5-(羧甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體B1 (1.4 g, 4.57 mmol)、*N*-苄基-*N*',*N*'-二甲基乙烷-1,2-二胺7 (0.81 g, 4.57 mmol)及HATU (2.09 g, 5.49 mmol)於15 mL DCM中之溶液添加DIPEA (1.18 g, 9.14 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。添加水，且用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌所得有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析

劑：EtOAc 100%，然後EtOAc / MeOH 80:20)獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 467.1$

表4中所列示之實例9-65、90、211-251、295-308及315係應用針對實例8闡述之方法分別使用相應的前體及胺來製備。

表4：實例9-65、90、211-251、295-308/315

實例	化合物	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
9	5-({[苄基-(3-甲基-丁基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.44	466.4
10	5-({[(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.01	561.5
11	外消旋-5-({[(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.03	561.5
12	N-苄基-N-(3-甲基-丁基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	1.24	422.4
13	N-苄基-N-(3-二甲基胺基-丙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.74	437.4
14	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-甲基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.78	437.5
15	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-甲基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.77	437.4
16	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-甲基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.78	437.4
17	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-苄乙基-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.76	437.4
18	N-(3-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.78	457.4

	基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺		
19	N-(4-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.8	457.4
20	N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.77	457.4
21	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-氟-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.74	441.4
22	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-氟-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.75	441.4
23	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.73	441.4
24	N-苄基-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺	0.75	449.4
25	N-苄基-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡啶-2-基甲基-乙醯胺	0.95	443.4
26	N-苄基-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.71	446.4
27	N-苄基-N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.76	451.4
28	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-甲氧基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.76	453.4
29	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-甲氧基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.74	453.4
30	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-甲氧基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.73	453.4
31	N-苄基-N-[2-(丁基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.81	465.5
32	外消旋-N-苄基-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.76	463.4
33	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-	0.82	491.4

	異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-苄基)-乙醯胺		
34	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(4-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.83	491.4
35	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.81	491.4
36	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-苄基-乙醯胺	0.61	435.4
37	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-二甲基胺基-丙基)-乙醯胺	0.59	435.5
38	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-乙醯胺	0.58	439.4
39	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.54	456.4
40	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-鄰甲苯基-乙基)-乙醯胺	0.65	449.5
41	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺	0.59	447.4
42	外消旋-N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺	0.61	461.5
43	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺	0.63	481.4
44	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-氟-苄基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺	0.6	465.4
45	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-((E)-2-甲基-3-苯基-烯丙基)-乙醯胺	0.69	461.5
46	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基	0.61	490.4

	甲基)-乙醯胺		
47	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基 甲基)-乙醯胺	0.59	490.4
48	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(3-甲基-丁基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	1.09	488.4
49	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5- 基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-乙基]-N-苯乙 基-乙醯胺	0.65	475.5
50	N-(2-氯-4-氟-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫- 異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-乙醯 胺	0.65	499.4
51	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2,4-二氟-苄基)-N-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-乙醯 胺	0.62	483.4
52	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5- 基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-乙基]-N-(3-苯 基-丙基)-乙醯胺	0.70	489.5
53	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5- 基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-乙基]-N-((E)- 3-苯基-烯丙基)-乙醯胺	0.68	487.5
54	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-氟-2-三氟甲基-苄 基)-乙醯胺	0.68	507.4
55	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[2-(3-三氟甲基-苯基)- 乙基]-乙醯胺	0.71	503.4
56	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[2-(4-三氟甲基-苯基)- 乙基]-乙醯胺	0.71	503.4

57	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺	0.70	503.5
58	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺	0.68	503.4
59	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.58	495.5
60	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二乙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.68	517.4
61	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-((E)-2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺	0.72	501.4
62	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.67	515.4
63	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.82	529.4
64	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.66	531.5
65	外消旋-3-{苄基-[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-胺基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	0.96	519.5
90	5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.08	563.5

211	外消旋-2-((2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺	0.68	503.1
212	外消旋-2-((2-(環丙基甲基)-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺	0.67	503.4
實例編號	實例名稱	除非另外指明，否則 t_R [min] (LC-F)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
213	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.53	529.4
214	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.53	529.4
215	{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯	0.86	576.4
216	4-{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	0.69	630.4
217	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	529.4
218	N-(2-氮雜環庚-1-基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.54	543.4

219	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二異丙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)- 乙醯胺	0.55	545.4
220	N-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄 基)-乙醯胺	0.54	515.4
221	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)- 乙醯胺	0.53	505.3
222	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(4-羥基-環己基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.75	516.4
223	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-羥基-3-甲氧基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)- 乙醯胺	0.74	506.3
224	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-三氟甲基-苄基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-乙醯胺	0.89	514.3
225	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-甲氧基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.81	476.4
226	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-[1,4]二噁烷-2-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙 醯胺	0.79	518.3
227	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)- 乙醯胺	0.52	505.4
228	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-三氟甲氧基-苄基)- 乙醯胺	0.54	505.3
229	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- N-(2-甲烷磺醯基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙 醯胺	0.71	524.3
230	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-	0.71	539.3

	N-(2-甲磺醯基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺		
231	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(乙基-甲基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.5	503.4
232	{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-乙基-胺基甲酸第三丁基酯	0.97	589.4
233	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-胺磺醯基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.68	525.3
234	N-(2-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.47	499.2
235	(2-{(2-溴-苄基)-[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-胺基}-乙基)-甲基-胺基甲酸第三丁基酯	0.91	585.3
236	N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.41	500.3
237	N-(3-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.48	499.2
238	N-(4-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.49	499.3
239	N-(3-溴-吡啶-4-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.37	500.2
240	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.74	476.4
241	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙	0.77	490.4

	醯胺		
242	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.83	530.3
243	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-羥基-環戊基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.85	516.4
244	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	521.4
245	N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	515.4
246	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.58	513.4
247	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-噻唑-5-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.76	515.3
248	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-乙醯胺	0.59	531.3
249	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-乙醯胺	0.47	532.4
250	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-異噁唑-5-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.77 (LC-A)	489.21
251	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-乙醯胺	0.64	457.3

295	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.56	523.3
296	2-(2-環丙基甲基-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.59	557.3
297	{2-[{2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯基}-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯	0.91	579.4
298	N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.73	453.4
299	N-(2-羥基-3-甲氧基-丙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.70	510.3
300	N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.49	570.3
301	N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.73	494.3
302	N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	525.3
303	2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.75	506.3
304	N-(3-羥基-3-甲基-丁基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.76	508.4

305	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.44	536.3
306	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.37	460.3
307	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.6	461.3
308	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙-2-炔基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	473.3
315	2-(2-環丙基甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.74	503.3

實例211a

(S)-或(R)-2-((2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺

LC-K : $t_R = 6.95 \text{ min}$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO , 旋轉異構體之2:1混合物) δ : 7.76 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 6.99 (m, 0.66 H), 6.90 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 0.33 H), 6.42 (m, 1.66 H), 6.20 (m, 0.33 H), 4.96 (m, 1 H), 4.89 (s, 0.66 H), 4.79 (s, 1.33 H), 4.19 (m, 1.33 H), 3.86 (m, 1.66 H), 3.50 (m, 1.33 H), 3.41 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 0.66 H), 3.03 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.23-2.49 (m, 5 H), 2.16 (m, 6 H), 1.21 (m, 3 H), 0.87 (m, 1 H), 0.47 (dd, $J_1 = 1.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 0.10 (m, 2 H) ,

及實例211b

(R)-或(S)-2-((2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺

LC-K : $t_R = 9.01 \text{ min}$; 係使用用於外消旋**實例211**之對掌性製備型HPLC條件(LC-K)來獲得。

前體A1**2-(2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)乙酸**

向(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙酸第三丁基酯**前體A2** (0.34 g, 1.13 mmol)於8 mL DCM中之溶液添加TFA (0.97 mL, 12.6 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌24 h，且用1 mL甲苯稀釋。在減壓下蒸發溶劑以獲得0.276 g (99%)黃色固體狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-A : $t_R = 0.48 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 246.12$

前體A2**(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙酸第三丁基酯**

用NaBH₄ (60 mg, 1.59 mmol)經15 min逐滴處理冷卻至0°C之5-第三丁氧基羰基甲基-2-環丙基甲基-異喹啉鎘溴化物**前體A3** (450 mg, 1.19 mmol)於5 mL MeOH及0.5 mL去離子水中之溶液。在0°C下將反應混合物攪拌1 h且在室溫下攪拌1 h。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物於20 mL DCM與20 mL飽和NaHCO₃水溶液之間分配。用10 mL DCM將水層萃取兩次。經MgSO₄乾燥合併之有機層且在減壓下蒸發。在HV下將殘餘物乾燥過夜，以獲得344 mg (96%)橙色油狀標題化合物。LC-A : $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 302.21$

前體A3**5-第三丁氧基羰基甲基-2-環丙基甲基-異喹啉鎘溴化物**

向異喹啉-5-基-乙酸第三丁基酯[Bioorg.及Med. Chem. Letters, 2011, 21, 1838-1843] (0.313 g, 1.29 mmol)於2 mL MeCN中之溶液添加溴甲基-環丙烷(0.21 g, 1.56 mmol)。在回流下將反應混合物加熱8 h。

將混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發溶劑。將油性殘餘物與5 mL 醚一起研磨。經燒結漏斗過濾所得固體，然後用醚洗滌且在HV下乾燥。此獲得0.457 g (94%)淺黃色固體狀子標題化合物。LC-A : t_R = 0.69 min ; $[M+H]^+ = 297.98$

前體B1

5-(羧甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體D1 (6.9 g, 20.8 mmol)於150 ml THF中之溶液添加1 M LiOH水溶液(125 mL, 125 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 h，且用2 N HCl水溶液酸化至pH=4。用EtOAc將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發，以獲得5.6 g (88%)白色固體狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-B : t_R = 0.78 min ; $[M+H]^+ = 467.1$; ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ : 11.52-13.03 (bs, 1 H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.42 (bs, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.59 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.47 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H)。

前體B2 (2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸(LC-B : t_R = 0.55 min ; $[M+H]^+ = 263.2$)、前體B8 5-(羧甲基-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(LC-A : t_R = 0.88 min ; $[M+H]^+ = 335.2$)及前體B18 外消旋-[2-((1*S**,2*S**)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙酸(LC-A : t_R = 0.62 min ; $[M+H]^+ = 293.2$)係應用針對前體B1闡述之方法分別自前體C2、前體C8及前體C18製備。

前體B3

(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸

a) 5-胺基-2-環丙基甲基-異喹啉鎘溴化物

將5-胺基異喹啉(6 g, 41.6 mmol)懸浮於30 mL MeCN中，且添加溴甲基環丙烷(5.6 g, 41.6 mmol)。在85°C下將反應混合物加熱2.5 h，然後在室溫下攪拌過夜。然後添加溴甲基環丙烷(1 g, 7.4 mmol)，且在85°C下將混合物加熱5 h。將混合物冷卻至室溫，並經燒結漏斗過濾所得固體，然後用醚洗滌且在HV下乾燥。此獲得10.58 g (91%)黃色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.49$ min ; $[M]^+ = 199.2$ (陽離子質量)

b) 2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺

經10 min，向冷卻至0°C之5-胺基-2-環丙基甲基-異喹啉鎬溴化物(500 mg, 1.79 mmol)於30 mL MeOH及2 mL水之混合物中的溶液逐滴添加NaBH₄ (339 mg, 8.95 mmol)。在0°C下將所得混合物攪拌1 h，然後在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物於DCM與飽和NaHCO₃水溶液之間分配。用DCM將所得水層萃取兩次。經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下蒸發。此獲得316 mg (100%)紅色膠狀子標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-A : $t_R = 0.36$ min ; $[M+H]^+ = 203.2$

c) 在冰浴中將2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺(300 mg, 1.48 mmol)於15 mL MeOH中之溶液冷卻至0°C。添加乙醛酸單水合物(320 mg, 3.48 mmol)、TEA (299 mg, 2.97 mmol)，然後添加NaBH₃CN (103 mg, 1.63 mmol)。在0°C下將所得混合物攪拌30 min，然後在室溫下攪拌4 h。緩慢添加水並在減壓下移除揮發物。將粗固體懸浮於丙酮中，音波處理，研磨，且然後經燒結漏斗過濾。在減壓下蒸發丙酮濾液且在HV下乾燥，以獲得405 mg (100%)黃色固體狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-A : $t_R = 0.50$ min ; $[M+H]^+ = 261.3$

步驟b)及c)之另一選擇為：

d) 向5-胺基-2-環丙基甲基-異喹啉鎘溴化物(35 g, 0.125 mol)及乙醛酸單水合物(13.8 g, 0.15 mol)於高壓釜中之500 mL MeOH中之溶液添加泊爾曼觸媒(Pearlman's catalyst, 3.34 g, 6.27 mmol)。將所得混合物置於10巴H₂下，且在室溫下攪拌過夜。過濾溶劑粗混合物且用MeOH沖洗濾液。在減壓下蒸發有機相。自TBME重結晶殘餘物以獲得32 g (100%)米黃色固體狀標題化合物。

前體B20 ((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙酸 (LC-A: $t_R = 0.65$ min; $[M+H]^+ = 265.4$)係以下列方式來製備：應用針對**前體B3**闡述之方法使用2-甲氧基乙基溴化物遵循步驟a)，獲得5-胺基-2-(2-甲氧基乙基)異喹啉-2-鎘溴化物(LC-A: $t_R = 0.44$ min; $[M]^+ = 203.3$ (陽離子質量))，且然後遵循步驟d)。**前體B21 ((2-炔丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙酸** (LC-A: $t_R = 0.45$ min; $[M+H]^+ = 245.2$)係以下列方式來製備：應用針對**前體B3**闡述之方法使用炔丙基溴化物遵循步驟a)，獲得5-胺基-2-(丙-2-炔-1-基)異喹啉-2-鎘溴化物(LC-A: $t_R = 0.41$ min; $[M]^+ = 183.2$ (陽離子質量))，然後遵循步驟b)，獲得2-(丙-2-炔-1-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-胺(LC-A: $t_R = 0.28$ min; $[M+H]^+ = 187.3$)，且然後遵循步驟c)。

前體B24

(2-環丙基甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸

向5-胺基-2-環丙基甲基-3,4-二氫-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽**前體C24** (92mg, 0.425 mmol)於3 mL MeOH中之溶液添加乙醛酸(12.6 mg, 0.17 mmol)、NaBH₃CN (32.1 mg, 0.51 mmol)、AcOH (102 mg, 1.7 mmol)及NaOAc (70 mg, 0.851 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。然後各自經2小時添加三次乙醛酸(12.6 mg, 0.17 mmol)。然後添加水，並在減壓下移除揮發物。將粗殘餘物(120 mg)原樣用於下一步驟中。

LC-A: $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+ = 275.2$

前體B10

外消旋-2-((2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙酸

a) 外消旋-2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2-二氫異喹啉-5-胺

向冷卻至0°C 之上文所提及5-胺基-2-環丙基甲基-異喹啉鎘溴化物 (500 mg, 2.38 mmol)於5 mL THF中之溶液添加THF中之3 M MeMgCl 溶液(1.5 mL, 4.5 mmol)。將所得棕色溶液升溫至室溫且在此溫度下攪拌2 h。然後將溶液傾倒至飽和NH₄Cl水溶液上，並用醚將所得水相萃取三次。經MgSO₄乾燥合併之有機層，且在減壓下移除溶劑。此獲得410 mg (80%)橙色粗油狀物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.48 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 215.1$

b) 外消旋-2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-胺

將上文所提及外消旋-2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2-二氫異喹啉-5-胺(410 mg, 1.53 mmol)於6 mL MeOH中之溶液冷卻至0°C，且添加NaBH₄ (64 mg, 1.68 mmol)。在0°C下將所得懸浮液攪拌30 min。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物於飽和NaHCO₃水溶液與DCM之間分配。用DCM將所得水相萃取兩次。經MgSO₄乾燥合併之有機層，且在減壓下移除溶劑。此定量地獲得354 mg淺棕色油狀子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 217.1$

c) 在冰浴中將外消旋-2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-胺(354 mg, 1.46 mmol)於10 ml MeOH中之溶液冷卻至0°C。添加乙醛酸單水合物(268 mg, 2.91 mmol)、TEA (295 mg, 2.91 mmol)，然後添加NaBH₃CN (229 mg, 3.64 mmol)。在0°C下將所得混合物攪拌1 h，然後在室溫下攪拌2 h。緩慢添加水並在減壓下移除揮發物。將粗固體懸浮於丙酮中，音波處理且研磨，然後經燒結漏斗過濾。蒸發丙

酮溶液，獲得554 mg黃色固體狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-A : $t_R = 0.53 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 275.1$

前體B11

外消旋-2-((2-(環丙基甲基)-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙酸

a) 外消旋-2-(環丙基甲基)-3-甲基-5-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉

向外消旋-3-甲基-5-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉(624 mg, 3.18 mmol)於8 mL DCM中之溶液添加環丙烷甲醛(245 mg, 3.5 mmol)及DIPEA(617 mg, 4.77 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌1 h。然後添加NaBH(OAc)₃ (1011 mg, 4.77 mmol)，並在室溫下將所得混合物攪拌1 h。用水及DCM稀釋混合物。用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相且經MgSO₄乾燥。在減壓下蒸發溶劑以獲得708 mg (90%)棕色油狀子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 247.1$

b) 外消旋-2-(環丙基甲基)-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-胺

向外消旋-2-(環丙基甲基)-3-甲基-5-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉(705 mg, 2.66 mmol)於50 mL MeOH中之脫氣溶液添加10% Pd / C混合物(70 mg, 0.066 mmol)，且將充分攪拌之懸浮液於1大氣壓H₂下放置3 h。經矽藻土過濾混合物並用MeOH洗滌三次。在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：DCM / MeOH 100:0至90:10)獲得483 mg (84%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.42 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 217.3$

c) 在冰浴中將外消旋-2-(環丙基甲基)-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-胺(483 mg, 1.92 mmol)於10 mL MeOH中之溶液冷卻至0°C。添加乙醛酸單水合物(353 mg, 3.84 mmol)、TEA (389 mg, 3.84 mmol)，然

後添加 NaBH_3CN (302 mg, 4.8 mmol)。在 0°C 下將所得混合物攪拌30 min，然後在室溫下攪拌2.5 h。緩慢添加水並在減壓下移除揮發物。將粗固體懸浮於丙酮中，音波處理且研磨，然後經燒結漏斗過濾。在減壓下蒸發丙酮濾液以獲得410 mg (78%)黃色油狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-A: $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275.2$

前體B19

((2-(環丙基甲基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙酸

a) 2-(環丙基甲基)-5-硝基-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

在室溫下向7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-5-硝基異喹啉鹽酸鹽(300 mg, 1.06 mmol)於3 mL DCM中之溶液添加環丙烷甲醛(0.095 mL, 1.27 mmol)及DIPEA (0.273 mL, 1.59 mmol)。將反應混合物攪拌1 h，然後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (337 mg, 1.59 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 h且用水及DCM稀釋。用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相且經 MgSO_4 乾燥。在減壓下蒸發溶劑以定量地獲得331 mg棕色油狀子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A: $t_R = 0.65 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301.5$

b) 2-(環丙基甲基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-胺

向2-(環丙基甲基)-5-硝基-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(319 mg, 1.06 mmol)於30 mL MeOH中之脫氣溶液添加10% Pd/C混合物(32 mg)，且將充分攪拌之懸浮液於1大氣壓 H_2 下放置5 h。經矽藻土過濾混合物並用MeOH洗滌三次。在減壓下移除溶劑以定量地獲得289 mg棕色固體狀粗子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A: $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217.2$

c) 在冰浴中將2-(環丙基甲基)-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-胺(285 mg, 0.84 mmol)於5 mL MeOH中之溶液冷卻至 0°C 。添加乙醛

酸單水合物(332 mg, 3.61 mmol)、TEA (171 mg, 1.69 mmol)，然後添加NaBH₃CN (151 mg, 2.4 mmol)。在0℃下將所得混合物攪拌30 min，然後在室溫下攪拌2 h。添加乙醛酸單水合物(100 mg)及NaBH₃CN (30 mg)，且在室溫下將所得混合物攪拌4 h。添加乙醛酸單水合物(50 mg)，並在室溫下將所得混合物攪拌2 h。緩慢添加水且在減壓下移除揮發物。將粗固體懸浮於丙酮中，音波處理且研磨，然後經燒結漏斗過濾。在減壓下蒸發丙酮濾液以獲得664 mg橙色油狀粗標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-A: $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+ = 329.3$

前體B25

(2-((苄基氧基)羰基)-1,2,3,4-二氫異喹啉-5-基)胺基乙酸

向冷卻至0℃之5-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸苄基酯[J. Med. Chem. **1990**, 33(2), 596-600] (517 mg, 1.1 mmol)於5 mL MeOH中之溶液添加50%乙醛酸水溶液(0.151 mL, 1.1 mmol)，然後添加NaBH₃CN (104 mg, 1.65 mmol)，且在室溫下將所得反應混合物攪拌1 h。然後將其傾倒至水中，並用DCM將所得水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A: $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+ = 381.1$

前體D1

5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向5-胺基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(6 g, 0.0242 mol)於60 mL MeCN中之溶液添加DIPEA (3.07 g, 24.2 mmol)。在室溫下將混合物攪拌10 min，然後添加溴乙酸乙酯(4.04 g, 24.2 mmol)。在回流下將反應物攪拌6 h。冷卻後，將混合物傾倒至水中，且用DCM將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機

相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(EtOAc /庚烷梯度5:95至40:60)獲得6.9 g (86%)淺黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.96$ min ; $[M+H]^+ = 335.1$; $^1\text{H-NMR}$ (d₆-DMSO) δ : 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

前體C8

5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(LC-A : $t_R = 1.00$ min ; $[M+H]^+ = 363.2$)係應用針對前體D1闡述之方法自市售5-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁基酯製備。

前體C2

(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯

a) 1-(5-溴-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-丙-1-酮

向5-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉[J. Med. Chem., 2012, 55(17), 7746 - 7758] (8.4 g, 39.4 mmol)於250 mL DCM中之溶液添加TEA (3.98 g, 39.4 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌10 min。逐滴添加丙醯氯(3.62 g, 39.4 mmol)，且在室溫下將所得溶液攪拌1.5 h。然後將混合物傾倒至水中。分離各相且用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：EtOAc /庚烷/ DCM 1:5:5)獲得7.15 g (68%)淺橙色油狀子標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.80$ min ; $[M+H]^+ = 267.9$

b) 在90°C下，將1-(5-溴-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-基)-丙-1-酮(4 g,

13.4 mmol)、甘胺酸酯鹽酸鹽(2.5 g 16.1 mmol)、 Cs_2CO_3 (10.5 g, 32.2 mmol)、外消旋-BINAP (0.67 g, 1.08 mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.49 g, 0.54 mmol)於80 mL甲苯中之混合物攪拌24 h，然後在100°C下攪拌29 h。冷卻後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中。添加水及飽和 NaHCO_3 水溶液且分離各相。用EtOAc將所得水相萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機相，然後經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(EtOAc / DCM /庚烷梯度4:5:5至5:5:5)獲得1.8 g (46%)黃橙色油狀標題化合物。

LC-B: $t_R = 0.96$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.1$; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

前體C24

5-胺基-2-環丙基甲基-3,4-二氫-2*H*-異喹啉-1-酮鹽酸鹽

a) 5-溴-2-環丙基甲基-3,4-二氫-2*H*-異喹啉-1-酮

向冷卻至0°C之5-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-酮[CAS編號: 1109230-25-2] (500 mg, 2.21 mmol)於20 mL DMF中之溶液添加礦物油中之60% NaH分散液(79.6 mg, 3.32 mmol)。氣體停止逸出後，添加溴甲基環丙烷(299 mg, 2.21 mmol)，且在室溫下將所得懸浮液攪拌過夜。然後再添加礦物油中之60% NaH分散液(79.6 mg, 3.32 mmol)及溴甲基環丙烷(299 mg, 2.21 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌3 h。將混合物過濾並用DMF沖洗剩餘固體。在減壓及HV下移除DMF。藉由HPLC (方法D)純化粗殘餘物，獲得209 mg (34%)黃色固體狀子標題化合物。LC-A: $t_R = 0.86$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282.0$

b) (2-環丙基甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-胺基甲酸

第三丁基酯

向5-溴-2-環丙基甲基-3,4-二氫-2*H*-異喹啉-1-酮(30 mg, 0.107 mmol)於4 mL二噁烷中之溶液添加胺基甲酸第三丁基酯(12.5 mg, 0.107 mmol)、Pd₂(dba)₃ (7.4 mg, 0.00803 mmol)、X-Phos (7.7 mg, 0.0161 mmol)及第三丁醇鈉(15.4 mg, 0.161 mmol)。在100°C下將所得反應混合物加熱3 h。冷卻後，將混合物稀釋於DCM中且用水將所得有機相洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由製備型HPLC (方法D)純化殘餘物，獲得23 mg (68%)黃色固體狀子標題化合物。LC-A: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 317.2$

c) 在0°C下，向(2-環丙基甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-胺基甲酸第三丁基酯(23 mg, 0.0727 mmol, 1當量)於3 mL MeOH中之溶液添加MeOH中之1.25 M HCl溶液(0.23 mL, 0.291 mmol)。在50°C下將反應混合物攪拌過夜。

在減壓下移除溶劑，以定量地獲得淺黃色固體狀標題化合物。

LC-A: $t_R = 0.53$ min; $[M+H]^+ = 217.2$

實例70：

外消旋-N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1,1-二側氧基-四氫-116-噻吩-3-基)-乙醯胺

向粗(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸前體B3 (如下文所闡述自前體C3製備) (100 mg, 0.297 mmol)、N-苄基-N-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺胺31 (78 g, 0.297 mmol)於2 mL DMF中之溶液添加HATU (136 mg, 0.357 mmol)及DIPEA (94.2 mg, 0.743 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。添加水，且用DCM將水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌所得有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物，以獲得黃色固體狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.68 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 468.0$; $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) T = 80°C δ : 9.63 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.30 (m, 3 H), 7.11 (m, 1 H), 6.52 (m, 2 H), 4.74 (m, 3 H), 4.48 (m, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 4.09 (m, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.00-3.16 (m, 5 H), 2.83 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 1.20 (m, 1 H), 0.72 (m, 2 H), 0.45 (m, 2 H) 。

外消旋-N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1,1-二側氧基-四氫-1H-噻吩-3-基)-乙醯胺鹽酸鹽

將純實例70溶解於EtOH中。然後添加EtOH中之1.25 M HCl溶液(2當量)，且在室溫下將所得溶液攪拌10 min。然後在減壓下移除揮發物，並在HV下乾燥所得粗鹽酸鹽，以獲得標題化合物。

表5中所列示之實例66-69 / 71-72 / 74-89 / 91 / 252-294 / 309-314 / 575-577係應用針對實例70闡述之方法分別使用相應的前體及胺製備。

表5：實例66-69 / 71-72 / 74-89 / 91 / 252-294 / 309-314 / 575-577

實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
66	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-乙基-乙醯胺	0.89	412.4
67	N-苄基-N-(2-氰基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.75	403.4
68	3-{苄基-[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-胺基}-丙醯胺	0.65	421.4
69	N-環丙基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2,3-二甲基-苄基)-乙醯胺	0.95	418.4
71	{苄基-[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-胺基}-乙酸乙酯	0.84	436.4
72	N-(2-氰基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹	0.85	471.4



	啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺		
74	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(四氫-吡喃-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.89	502.4
75	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-乙醯胺	0.99	472.4
76	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.65	489.4
77	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.95	529.3
78	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-側氧基-2,3-二氫-吡啶-4-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.76	525.4
79	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.78	530.4
80	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[1-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.97	540.4
81	外消旋-反-2-{[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-甲基}-環丙烷甲酸乙酯	0.98	544.4
82	N-(2-苄基氧基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	1.06	552.4
83	{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯	1.03	575.5
84	(R)-4-{[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-甲基}-2,2-二甲基-噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯	1.11	631.6
85	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2,2-三氟-乙	0.76	449.4

	基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺		
86	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.85	517.4
87	2-[(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-甲基-胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.66	503.4
88	2-(6-氯-2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.68	523.4
89	2-(2-環丙基甲基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.65	519.5
91	2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.7	517.5
實例 編號	實例名稱	除非另 外指 明，否 則 t_R [min] (LC-F)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
252	4-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	0.96	601.4
253	3-{[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-甲基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	0.95	601.4
254	3-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	0.93	587.4

255	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-嘧啶-4-基甲基-乙醯胺	0.61 (LC-F1)	423.3
256	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.38	436.4
257	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-吡啶-2-基甲基-乙醯胺	0.35	422.4
258	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.39	436.4
259	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.38	436.4
260	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-嘧啶-2-基甲基-乙醯胺	0.39 (LC-F1)	423.4
261	N-(5-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.42	456.3
262	N-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.38	456.3
263	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-吡啶-3-基甲基-乙醯胺	0.61 (LC-F1)	423.3
264	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-乙醯胺	0.40 (LC-F1)	425.4
265	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-噻唑-2-基甲基-乙醯胺	0.34	428.3
266	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-乙醯胺	0.38	442.3

267	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.37	440.4
268	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-吡啶-4-基甲基-乙醯胺	0.46 (LC-F1)	422.3
269	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-乙醯胺	0.36	426.3
270	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2,6-二氟-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.43	457.3
271	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.36	440.4
272	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-二甲基胺基-嘧啶-5-基甲基)-乙醯胺	0.66 (LC-F1)	466.4
273	{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯	0.89	561.3
274	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3-二甲基-丁基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	1.00	502.4
275	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3-二甲基-丁基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.93	503.4
276	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3-二甲基-丁基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.77	449.4
277	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.64	565.3

278	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.92	557.3
279	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.52	566.4
280	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙基}-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.85	558.3
281	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.79	565.4
282	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.76	551.3
283	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.61	566.4
284	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.60	552.3
285	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[5-(4-氟-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-乙醯胺	0.51	531.4
286	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.45	481.3
287	2-(8-氯-2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.56	523.3
288	2-(2-環丙基甲基-8-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-	0.51	507.3

	乙醯胺		
289	2-(2-環丙基甲基-8-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.45	508.3
290	2-(2-環丙基甲基-6-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.51	503.4
291	(S)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.51	503.4
292	1-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-環丙烷甲酸(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-醯胺	0.42	515.3
293	外消旋-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.60	488.3
294	外消旋-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-2-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.68	564.3
309	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.72	477.3
310	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.65	478.3
311	2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.74	503.3
312	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.83	505.4

	基)-乙醯胺		
313	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.76	506.3
314	2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.85	531.4
實例 編號	實例名稱	t_R [min] (LC-A)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
575	N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.58	530.1
576	N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-乙醯胺	0.72	531.2
577	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.62	483.2

實例 73

N-(2-胺基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(4-三氟甲基-苄基)-乙醯胺係應用針對實例70闡述之方法分別使用相應的前體B3及胺71製備。將所獲得固體溶解於EtOH中。然後添加EtOH中之1.25 M HCl溶液(2當量)，且在室溫下將所得溶液攪拌10 min。然後在減壓下移除揮發物並在HV下乾燥所得粗二鹽酸鹽，以獲得標題化合物。LC-A： $t_R = 0.60$ min； $[M+H]^+ = 461.1$

前體B3'

(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸

向(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯前體 **C3** (2.65 g, 8.27 mmol)於10 ml THF中之溶液添加1 M LiOH水溶液 (14.3 mL, 14.3 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。藉由添加7 mL 2 N HCl水溶液來酸化所得黃色溶液。在減壓下、然後在HV下蒸發揮發物，以獲得含有1.6當量LiCl之呈黃色固體狀鹽酸鹽形式之標題化合物。此混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.50\text{ min}$; $[M+H]^+ = 261.1$ $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 7.04 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1 H), 6.46 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H), 6.32 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.01 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 1.22 (m, 1 H), 0.65 (m, 2 H), 0.42 (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 2 H)

表6中所列示之前體**B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'**係應用上文針對前體**B3'**闡述之方法使用相應的前體作為起始材料來製備。在前體**B3'**之情形下，獲得呈含有LiCl之混合物形式之前體**B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'**，且若其攜載鹼性氮原子則獲得其鹽酸鹽。

表6：前體**B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'**

前體	實例名稱	t_R [min] (LC-A)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
B4'	[2-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙酸	0.57	289.1
B5'	(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基(甲基)胺基)-乙酸	0.47	275.1
B6'	(2-環丙基甲基-6-氯-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸	0.54	295.11
B7'	(2-環丙基甲基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸	0.47	291.1

B9'	(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸	0.56	289.3
B12'	(2-(2-氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-乙酸	0.42	253.2
B13'	(8-氯-2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)乙酸	0.57	295.2
B14'	(8-氟-2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)乙酸	0.51	279.3
B15'	(2-(環丙基甲基)-6-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-乙酸	0.51	275.1
B16'	(<i>S</i>)-2-(2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-丙酸	0.53	275.2
B17'	1-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)環丙烷-1-甲酸	0.56	287.3
B22'	(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基乙酸	0.59	249.2
B23'	(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基乙酸	nd	nd

前體C3

(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯

a) (1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯鹽酸鹽

向5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體D1 (20 g, 51.4 mmol)於150 mL二噁烷中之溶液逐滴添加二噁烷中之77 mL 4 N HCl溶液。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。在減壓下將溶劑與DCM共蒸發兩次。在醚中研磨固體殘餘物，過濾且在HV下乾燥。此定量地獲得米黃色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 235.1$

b) 在室溫下，向(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯鹽酸

鹽(12.7 g, 42.2 mmol)於100 mL DCM中之溶液添加環丙烷甲醛(3.66 g, 3.9 mL)及DIPEA (10.9 g, 84.4 mmol)。在室溫下將所得黃色溶液攪拌1 h。然後添加數小份NaBH(OAc)₃ (13.4 g, 63.3 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。緩慢添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取三次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：EtOAc /庚烷/ MeOH梯度50:50:0至100:0:0至90:0:10)獲得7.1 g (58%)黃色固體狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.62$ min ; $[M+H]^+ = 289.2$ ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.19 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 3.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.01 (m, 1 H), 0.59 (m, 2 H), 0.21 (m, 2 H)

前體C4

[2-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙酸乙酯

向(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯鹽酸鹽(步驟a之前體C3) (200 mg, 0.739 mmol)於3 mL甲苯中之溶液添加TEA (149.5 mg, 2.95 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌10 min。然後添加2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸鹽(171 mg, 0.739 mmol)，並在室溫下將所得混合物攪拌2 h，然後在回流下攪拌2 h。再添加TEA (149.5 mg, 2.95 mmol)及2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸鹽(171 mg, 0.739 mmol)，並在回流下將所得懸浮液攪拌2 h，然後在室溫下攪拌過夜。冷卻後，將反應混合物傾倒至水上。用DCM將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(EtOAc /庚烷梯度5:95至100:0)獲得

114 mg (49%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.77$ min ; $[M+H]^+ = 317.1$

前體C12

(2-(2-氟乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯

向(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯鹽酸鹽(步驟a之前體C3) (100 mg, 0.32 mmol)於1 mL DMF中之溶液添加DIPEA (62 mg, 0.48 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌10 min。然後添加1-溴-2-氟乙烷(41 mg, 0.32 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌過夜。將反應混合物傾倒至水上，且用EtOAc將所得水相萃取三次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑，以獲得64 mg (71%)棕色油狀標題化合物，其未經純化即用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.56$ min ; $[M+H]^+ = 281.3$

前體C18

外消旋-[2-((1*S**,2*S**)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙酸乙酯

向(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯鹽酸鹽(步驟a之前體C3) (1 g, 3.69 mmol)及順-2-氟-環丙烷甲酸(384 mg, 3.69 mmol)於20 mL DMF中之溶液添加HATU (1.69 g, 4.43 mmol)，然後添加DIPEA (1.19g, 9.23 mmol)。在室溫下將棕色溶液攪拌過夜。添加飽和NaHCO₃水溶液，且用EtOAc將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(EtOAc /庚烷梯度50:50至100:0)獲得747 mg (63%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.77$ min ; $[M+H]^+ = 321.2$

前體C5

(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基(甲基)胺基)-乙酸乙酯

a) 5-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯

在室溫下，將5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體**D1** (100 g, 0.3 mmol)、甲醛(49.9 mg, 0.59 mmol)及AcOH (36 mg, 0.59 mmol)於2 mL DCM中之溶液攪拌1 h。然後添加NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0.897 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。然後將其傾倒至水上並用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。此獲得100 mg (96%)子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A: $t_R = 0.56$ min; $[M+H]^+ = 249.1$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 3.60 (d, $J = 0.8$ Hz, 2 H), 2.81-2.92 (m, 5 H), 1.52 (s, 9 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

b) 2-(甲基(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙酸乙酯

向5-((2-乙氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.248 mmol)於2 mL DCM中之溶液添加0.5 mL TFA。在室溫下將所得淡黃色溶液攪拌1.5 h，然後傾倒至水上。用飽和NaHCO₃水溶液將所得水相製成鹼性，然後用DCM萃取兩次。用鹽水洗滌有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑，以獲得61 mg (99%)子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 349.2$

c) 向2-(甲基(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙酸乙酯(61 mg, 0.214 mmol)於2 mL DMF中之溶液添加K₂CO₃ (29.5 mg, 0.214 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌20 min。然後添加溴甲基環丙烷(28.9 mg, 0.214 mmol)，且在室溫下將所得黃色混合物攪拌2 h。將混

合物傾倒至水中，並用EtOAc將所得水相萃取三次。用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。在HV下乾燥，獲得59 mg (91%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.64$ min ; $[M+H]^+ = 303.2$

前體C6

(6-氯-2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯

a) (6-氯-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯

向6-氯-5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體D6 (215 mg, 0.583 mmol)於4 mL DCM中之溶液添加1 mL TFA。在室溫下將所得淡黃色溶液攪拌1 h，然後傾倒至水上。用飽和NaHCO₃水溶液將所得水相製成鹼性，然後用DCM萃取兩次。用鹽水洗滌有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑，以獲得149 mg (95%)子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.58$ min ; $[M+H]^+ = 269.1$

b) 向(6-氯-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯(145 mg, 0.54 mmol)於4 mL DMF中之溶液添加K₂CO₃ (74.6 mg, 0.54 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌20 min。然後添加溴甲基環丙烷(72.8 mg, 0.54 mmol)，且在室溫下將所得黃色混合物攪拌4.5 h。將混合物傾倒至水上，且用DCM將所得水相萃取三次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：EtOAc /庚烷梯度5:95至100:0)獲得145 mg (83%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.65$ min ; $[M+H]^+ = 323.1$

表7中所列示之前體C7 / C9及C13-C15係應用上文針對前體C6闡述之方法分別使用相應的前體D7 / C8及D13-D15作為起始材料來製備。

表7：前體C7 / C9及C13-C15

前體	實例名稱	t_R [min] (LC-A)	MS數據m/z [M+H] ⁺
C7	(2-環丙基甲基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯	0.61	319.2
C9	(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯	0.68	317.2
C13	(8-氯-2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)乙酸乙酯	0.67	323.2
C14	(8-氟-2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)乙酸乙酯	0.62	307.3
C15	(6-甲基-2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)乙酸乙酯	0.64	303.2

前體D6 6-氯-5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(LC-A : t_R = 0.97 min ; [M+H]⁺ = 369.0)、前體D7 6-甲氧基-5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(LC-A : t_R = 0.91 min ; [M+H]⁺ = 365.1)及前體D15 6-甲基-5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(LC-A : t_R = 0.95 min ; [M+H]⁺ = 349.2)係根據針對合成前體D1闡述之程序使用適當起始材料來製備。

前體D13

8-氯-5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

a) 8-氯-5-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉

向於冰浴中冷卻至0°C之8-氯-5-硝基異喹啉(630 mg, 3.02 mmol)於7 mL AcOH中之溶液添加NaBH₄ (685 mg, 18.1 mmol)。在0°C下將所得混合物攪拌30 min，然後傾倒至冰冷水中。添加飽和NH₃水溶液

且用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑，以獲得520 mg (81%)子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.45$ min ; $[M+H]^+ = 213.1$

b) 8-氯-5-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯

向8-氯-5-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉(520 mg, 2.23 mmol)於5 mL THF及10 mL H₂O之混合物中之溶液添加NaOH (356 mg, 8.9 mmol)及Boc₂O (729 mg, 3.34 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h，然後傾倒至水上。用EtOAc將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 95:5至60:40)獲得503 mg (72%)黃色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.97$ min ; $[M+H]^+ = \text{n.d.}$; ¹H NMR (CDCl₃), δ : 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 4.68 (bs, 2 H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.13 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.54 (m, 9 H)

c) 5-胺基-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯

向8-氯-5-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.873 mmol)於15 mL EtOH中之溶液添加SnCl₂·2H₂O (591 mg, 2.62 mmol)。在70°C下將所得混合物加熱2 h，然後在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒至水中，然後用飽和NaHCO₃水溶液使pH=8-9，且用DCM萃取三次。用水及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 95:5至60:40)獲得198 mg (80%)橙色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.92$ min ; $[M-tBu+MeCN]^+ = 268.0$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.71 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.63 (bs, 2 H), 2.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2

H), 1.52 (s, 9 H)。

d) 向5-胺基-8-氯-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁基酯(198 mg, 0.7 mmol)於3 mL MeCN中之溶液添加DIPEA (109 mg, 0.84 mmol)。在室溫下將混合物攪拌10 min且添加溴乙酸乙酯(170 mg, 1.02 mmol)。在回流下將溶液攪拌1 h，且然後冷卻至室溫。將混合物傾倒至水中且用DCM萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，且在真空中濃縮。

藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 95:5至60:40)獲得90 mg (35%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.98$ min ; $[M+H]^+ = 354.0$

前體D14

8-氟-5-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯係根據針對合成前體D13闡述之程序自8-氟-5-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉開始且遵循上文所引用之步驟b)、c)及d)來製備。

LC-A : $t_R = 0.95$ min ; $[M+H]^+ = 353.1$; ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 6.86 (dd, $J_1 = J_2 = 9.0$ Hz, 1 H), 6.25 (dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.60 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 1.43 (m, 11 H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 4 H)

前體C16

2-(*S*)-(2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-丙酸乙酯

a) 2-(*S*)-異喹啉-5-基胺基丙酸乙酯

在惰性氣氛下，向5-溴異喹啉(300 mg, 1.41 mmol)、2-胺基丙酸L-乙基酯鹽酸鹽(217 mg, 1.41 mmol)、Cs₂CO₃ (1105 mg, 3.39 mmol)、Brettphos (75.9 mg, 0.141 mmol)及Pd₂(dba)₃ (65 mg, 0.0707 mmol)於微波管中之溶液添加3 mL脫氣甲苯。在微波下在140℃下將混合物輻照

30 min，然後在150℃下輻照30 min。隨後，再添加Cs₂CO₃ (460 mg)、Brettphos (30 mg)及Pd₂(dba)₃ (30 mg)，且在150℃下將所得混合物輻照30 min。將褐色懸浮液稀釋於EtOAc中，且添加飽和NaHCO₃水溶液。分離有機層且用EtOAc將水層萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 95:5至20:80至0:100)獲得137 mg (40%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.58$ min ; $[M+H]^+ = 246.3$

b) 2-(S)-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-丙酸乙酯

用氫將2-(S)-異喹啉-5-基胺基丙酸乙酯(136 mg, 0.418 mmol)於8 mL AcOH中之溶液吹掃三次，然後小心地添加PtO₂ (28.4 mg, 0.125 mmol)，並在H₂氣氛下在室溫下將所得深色混合物攪拌5 h。然後經矽藻土過濾，並用AcOH沖洗濾餅。在真空中蒸發溶劑，獲得198 mg棕色油狀子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

c) 向198 mg來自步驟b)之2-(S)-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基胺基)-丙酸溶於4 mL DMF中之溶液添加K₂CO₃ (132 mg, 0.96 mmol)。在室溫下將所得黃色懸浮液攪拌10 min。然後添加(溴甲基)環丙烷(64 mg, 0.474 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌過夜。然後將其傾倒至水中，且用DCM將所得水相萃取三次。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌合併之有機相，然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 95:5至20:80至0:100)獲得118 mg (58%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.64$ min ; $[M+H]^+ = 303.3$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.20 (m, 3 H), 4.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 2.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 2.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.51

(d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 4 H), 1.01 (m, 2 H), 0.59 (m, 2 H), 0.21 (m, 2 H)。

前體C17

1-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)環丙烷-1-甲酸乙酯係根據針對合成前體C16闡述之程序使用1-胺基-環丙基-1-甲酸乙酯鹽酸鹽替代步驟a)中之2-胺基丙酸L-乙基酯鹽酸鹽來製備。

LC-A : $t_R = 0.67$ min ; $[M+H]^+ = 315.3$

前體C22

(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯

a) 5-溴-2-乙基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮

[Org. Process R&D 2010, 14, 1, 227]向乙基2-溴苯基乙醯胺 [1150114-52-1] (10.85g, 44.8 mmol) 於 46.1 mL 伊頓試劑 (Eaton's reagent) 中之溶液添加多聚甲醛 (1.7 g, 53.8 mmol)，且將所得混合物加熱至 80°C 並保持 2.5 h。冷卻後，用水稀釋反應混合物且用 50% NaOH 水溶液鹼化至 pH=8。用 EtOAc 將所得水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機相，然後經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷 / EtOAc 90:10 至 50:50) 獲得 3.475 g (31%) 白色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.75$ min ; $[M+H]^+ = 254.0$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 3.71 (t, $J = 1.6$ Hz, 2 H), 3.62 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

b) 5-(二苯亞甲基-胺基)-2-乙基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮

向 5-溴-2-乙基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮 (3475 mg, 13.7 mmol) 於 50 mL 脫氣甲苯中之溶液添加 $Pd_2(dba)_3$ (977 mg, 1.07 mmol)、BINAP (1873 mg, 3.01 mmol) 及甲苯中之 0.5 M KHMDS 溶液 (54.6 mL, 27.3

mmol)，然後添加二苯甲酮亞胺(7665 mg, 41 mmol)，且在120℃下將所得反應混合物攪拌1.25 h。冷卻後，添加飽和NH₄Cl水溶液及水(1:1)，並用DCM萃取所得水相。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/EtOAc 95:5至70:30，然後變為溶析劑：庚烷/EtOAc/TEA 9 : 1 : 0.1至70 : 30 : 0.1)獲得762 mg (16%)橙色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.92$ min ; $[M+H]^+ = 355.2$

c) 5-胺基-2-乙基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮

向5-(二苯亞甲基-胺基)-2-乙基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮(762 mg, 2.15 mmol)於20 mL MeOH中之溶液添加乙酸鈉(423 mg, 5.16 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(270 mg, 3.89 mmol)。在室溫下將所得反應混合物攪拌45 min。添加1 N NaOH水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。將所得粗子標題化合物(500 mg)原樣用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.61$ min ; $[M+H]^+ = 191.34$

d) 在60℃下加熱5-胺基-2-乙基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮(409 mg, 2.15 mmol)及DIPEA (556 mg, 4.3 mmol)於8 ml無水二噁烷中之溶液。緩慢添加溴乙酸乙酯(395 mg, 2.36 mmol)。在60℃下將所得反應混合物振盪3.5 h。然後再添加溴乙酸乙酯(72.6 mg, 0.436 mmol)，在60℃下再攪拌。5 h後，再添加溴乙酸乙酯(36 mg, 0.218 mmol)，且在60℃下將所得混合物攪拌過夜。冷卻後，將混合物濃縮至乾燥，然後於EtOAc與水之間分配。用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得285 mg (48%)黃色固體狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.74$ min ; $[M+H]^+ = 277.16$; ¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ : 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.61 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

前體C23

(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸乙酯

係根據針對合成前體C22闡述之程序使用相應的起始材料製備。

LC-B : $t_R = 0.75$ min ; $[M+H]^+ = 305.1$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.16 (t, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz 1 H), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)

實例92 :

5-{(E)-2-[(2-氯-苄基)-乙基-胺甲鹽基]-乙烯基}-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向5-((E)-2-羧-乙烯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體E1 (50 mg, 0.165 mmol)、(2-氯-苄基)-乙基-胺胺1 (27.8 mg, 0.165 mmol)及HATU (75.2 mg, 0.412 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加DIPEA (53.3 mg, 0.412 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。添加水，且用NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌所得有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 1.03$ min ; $[M+H]^+ = 455.3$; $^1\text{H-NMR}$ (d₆-DMSO): 旋轉異構體之60:40混合物 δ 7.82-7.68 (m, 1.6 H), 7.45 (m, 1.4H), 7.31-7.08 (m, 5.6 H), 6.83 (d, $J=14.0$ Hz), 4.84 (s, 0.8 H), 4.68 (s, 1.2 H), 4.50 (m, 2H), 2.84 (bs, 1.2H), 2.74 (bs, 0.8 H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (bs,

1.8H), 1.06 (bs, 1.2)。一些峰因殘餘水峰之輻照而丟失。

表8中所列示之實例93-101 / 316-350係應用針對實例92闡述之方法分別使用相應的前體及胺來製備。

表8：實例93-101 / 316-350

實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
93	5-{(E)-2-[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.96	464.4
94	5-[(E)-2-(苄基-乙氧基羰基甲基-胺甲醯基)-乙烯基]-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.28	479.4
95	5-{(E)-2-[苄基-(1,1-二側氧基-四氫-1 <i>H</i> -噻吩-3-基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.18	511.3
96	5-{(E)-2-[(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.02	558.5
97	5-{(E)-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-丙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.03	546.5
98	5-{2-[(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-乙基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.99	500.4
99	5-{2-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-乙基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.02	534.4
100	5-{2-[(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-乙基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.01	560.4
101	5-[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基]-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.93	468.4

實例 編號	實例名稱	t_R [min] (LC-F)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
316	(E)-N-苄基-N-(1,1-二側氧基-四氫-1H-嘓吩-3-基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯胺	0.61	469.3
317	(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.47	490.3
318	(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙烯醯胺	0.4	491.3
319	{2-[(E)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯基]}-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯	0.9	576.3
320	(E)-N-(3,3-二甲基-丁基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-丙烯醯胺	0.71	450.4
321	(E)-N-(2-羥基-3-甲氧基-丙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.71	507.3
322	(E)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙烯醯胺	0.49	567.3
323	(E)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.74	491.3
324	(E)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.75	503.3
325	(E)-N-(3-羥基-3-甲基-丁基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-	0.76	505.3

	1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙 烯醯胺		
326	(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡 啶-1-基)-乙基]-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫- 異喹啉-5-基]-丙烯醯胺	0.44	533.3
327	(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙 基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5- 基]-丙烯醯胺	0.37	457.3
328	(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙 基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5- 基]-丙烯醯胺	0.6	458.3
329	(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)- 丙烯醯胺	0.63	454.3
330	外消旋-(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺 基-乙基)-3-[2-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4- 四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯胺	0.62	485.3
331	外消旋-(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-[2- ((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉- 5-基]-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-丙烯醯胺	0.97	486.3
332	外消旋-(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-[2-(4,4-二氟- 六氫吡啶-1-基)-乙基]-3-[2-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-氟-環丙烷 羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯胺	0.69	561.3
333	(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)- 丙烯醯胺	0.39	453.3
334	(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡 啶-1-基)-乙基]-丙烯醯胺	0.47	529.3
335	N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙	0.46	492.3

	醯胺		
336	N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙醯胺	0.4	493.4
337	{2-[{3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙醯基}-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯	0.9	578.4
338	N-(3,3-二甲基-丁基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-丙醯胺	0.69	452.4
339	N-(2-羥基-3-甲氧基-丙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.7	509.4
340	N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙醯胺	0.48	569.4
341	N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.73	493.4
342	N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.48	524.3
343	3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.75	505.3
344	N-(3-羥基-3-甲基-丁基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.75	507.4
345	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺	0.44	535.3

346	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺	0.37	459.3
347	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙醯胺	0.6	460.3
348	N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.5	500.3
349	3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.47	474.4
350	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.49	504.4

前體E1

5-((E)-2-羧-乙烯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向丙二酸(104 mg, 0.995 mmol)於0.02 mL六氫吡啶及2 mL吡啶之混合物中之溶液添加5-甲醯基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.383 mmol)。在回流下將所得黃色溶液攪拌2.5 h。冷卻後，將反應混合物傾倒至DCM上，且用水、1 M HCl水溶液洗滌所得有機相，然後用鹽水洗滌。然後經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發，以獲得115 mg (99%)黃色固體狀標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.84$ min; $[M + H]^+ = 304.2$; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.07 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.41 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 1.52 (s, 9 H)

前體E2

5-((E)-2-羧-丙烯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

在微波輻照下在180°C下，將5-甲醯基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.53 mmol)、丙酸酐(4040 mg, 31 mmol)及NaOAc (126 mg, 1.53 mmol)之溶液加熱5 h。冷卻後，將反應混合物傾倒至DCM上，且用水、1 M HCl水溶液洗滌所得有機相，然後用鹽水洗滌。然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物以獲得14 mg (3%)黃色油狀標題化合物。

LC-A: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = \text{n.d.}$

前體E3

(E)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸

a) (E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁基酯

向5-((E)-2-羧-乙烯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體E1 (5.32 g, 17.5 mmol)溶於100 mL MeCN中之溶液添加Cs₂CO₃ (5.71 g, 17.5 mmol)及碘乙烷(2.74 g, 17.5 mmol)。在55°C下將所得懸浮液攪拌5 h。將其冷卻至室溫，傾倒至水上。用DCM將所得水相萃取三次。用水及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑，以獲得5.39 g (93%)黃色油狀子標題化合物。LC-A: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ = \text{n.d.}$ ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 7.86 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 6.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

b) (E)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯鹽酸鹽

向(E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁基酯(2.9 g, 8.75 mmol)於20 mL DCM中之溶液逐滴添加二

噁烷中之4 N HCl溶液(6.6 mL, 26.3 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌2 h。在減壓下移除溶劑，將殘餘物溶解於DCM中，且在減壓下再蒸發，然後在HV下再蒸發，以定量地獲得2.38 g黃色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.57$ min ; $[M+H]^+ = 232.3$

c) (E)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯

向(E)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯鹽酸鹽(2.38g, 8.89 mmol)於30 mL DMF中之溶液添加 K_2CO_3 (2.46 g, 17.6 mmol)及2-溴乙基甲基醚(1.24 g, 8.89 mmol)，且在65°C下將所得懸浮液攪拌5 h。冷卻後，添加水並用EtOAc將所得水相萃取兩次。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 70:30至40:60)獲得1.6 g (62%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.61$ min ; $[M+H]^+ = 290.0$; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.83 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.52 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.74 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

d)在室溫下，向(E)-3-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯(1.6 g, 5.5 mmol)於20 mL THF中之溶液添加1 M LiOH水溶液(11.1 mL, 11.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜，且然後用1 M HCl水溶液酸化至pH = 4，蒸發揮發物，然後在添加DCM後再蒸發，並在HV下乾燥，之後提供1.77 g標題化合物(93%)。

LC-A : $t_R = 0.48$ min ; $[M+H]^+ = 262.4$; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.75 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 6.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 2 H),

3.30 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.09 (m, 4 H)。

前體E4

外消旋-(E)-3-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯酸

a) 外消旋-(E)-3-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯酸乙酯

向(E)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯鹽酸鹽(800 mg, 2.99 mmol)及順-2-氟-環丙烷甲酸(311 mg, 2.99 mmol)於8 mL DMF中之溶液添加HATU (1363 mg, 3.59 mmol)，然後添加DIPEA (965 mg, 7.47 mmol)。在室溫下將黃色溶液攪拌1.5 h。然後添加水且用DCM將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 70:30至20:80)獲得864 mg (91%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.83$ min ; $[M+H]^+ = 318.1$

b) 白色泡沫狀標題化合物係遵循針對步驟d)之前體E3闡述之程序自(E)-3-(2-(順-2-氟環丙烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯開始以80%產率獲得。

LC-A : $t_R = 0.68$ min ; $[M+H]^+ = 290.0$

前體E5

(E)-3-(2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸

a) (E)-3-(2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯

向(E)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯鹽酸鹽(800 mg, 2.99 mmol)溶於8 mL DCM中之溶液(步驟b之前體E3)添加環丙烷甲醛(419 mg, 5.98 mmol)及DIPEA (772 mg, 5.98 mmol)。在室溫下將黃色懸浮液攪拌10 min，然後添加NaBH(OAc)₃，且在室溫下將所得混合

物攪拌1.5 h。然後添加水，並用DCM將所得水相萃取三次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 70:30至20:80)獲得593 mg (70%)黃色固體狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.63$ min ; $[M+H]^+ = 286.1$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.02 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 6.68 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.93 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.10 (m, 1 H), 0.69 (m, 2 H), 0.33 (m, 2 H)。

b) 白色泡沫狀標題化合物係遵循針對步驟d)之前體**E3**闡述之程序自(E)-3-(2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯酸乙酯開始以91%產率獲得。

LC-A : $t_R = 0.52$ min ; $[M+H]^+ = 258.1$

前體F1

5-(2-羧-乙基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

在H₂之正氣氛下，將5-((E)-2-羧-乙烯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體**E1** (500 mg, 1.52 mmol)於15 mL MeOH中之溶液及10%炭載鈀(80.7 mg, 0.076 mmol)攪拌2 h。將混合物置於惰性Ar氣氛下，然後經矽藻土過濾。用MeOH將固體矽藻土濾餅洗滌兩次。在減壓下蒸發溶劑，獲得459 mg (91%)白色固體狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.83$ min ; $[M + H]^+ = 306.1$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 2.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 1.51 (s, 9 H)

前體F2

3-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸

a) 5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯

向(E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(步驟a之前體E3) (3 g, 9.05 mmol)溶於脫氣40 mL MeOH中之溶液添加10% Pd / C (482 mg, 0.45 mmol)。在氫下在室溫下將所得懸浮液攪拌3 h。經矽藻土過濾粗懸浮液，且用MeOH將濾餅沖洗兩次。在減壓下蒸發溶劑，獲得2.86 g (95%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.97$ min ; $[M+H]^+ = \text{n.d.}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.11 (m, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

b) 3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸乙酯鹽酸鹽

向(E)-5-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯(2.86 g, 8.58 mmol)於20 mL DCM中之溶液逐滴添加二噁烷中之4 N HCl溶液(6.4 mL, 25.7 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌2 h。在減壓下移除溶劑，將殘餘物溶解於DCM中，且在減壓下再蒸發，然後在HV下再蒸發，以定量地獲得2.30 g黃色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.55$ min ; $[M+H]^+ = 234.2$

c) 3-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸乙酯

向(E)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸乙酯鹽酸鹽(2.30g, 8.53 mmol)於30 mL DMF中之溶液添加 K_2CO_3 (2.36 g, 17.1 mmol)及2-溴乙基甲基醚(1.194 g, 8.53 mmol)，且在65°C下將所得懸浮液攪拌5 h。冷

卻後，添加水並用EtOAc將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：庚烷/ EtOAc 70:30至40:60至0:100)獲得1.13 g (46%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.60$ min ; $[M+H]^+ = 292.3$; ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 7.04 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.72 (m, 4 H), 2.62 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) .

d)在室溫下，向3-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸乙酯(1.13 g, 3.88 mmol)於20 mL THF中之溶液添加1 M LiOH水溶液(7.8 mL, 7.8 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜，且然後用1 M HCl水溶液酸化至pH = 4，蒸發揮發物，然後在添加DCM後再蒸發，並在HV下乾燥，之後提供1.38 g呈含有1當量LiCl之鹽酸鹽形式之標題化合物(100%)。

LC-A : $t_R = 0.48$ min ; $[M+H]^+ = 264.4$

前體F3

3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸係根據針對3-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸前體F2 (步驟c及d)闡述之程序自3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙酸乙酯鹽酸鹽開始使用烯丙基溴化物替代2-溴乙基甲基醚及MeCN替代DMF來製備。

LC-A : $t_R = 0.48$ min ; $[M+H]^+ = 246.2$

前體G1

5-羧甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向5-乙氧基羰基甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體H1 (640 mg, 1.72 mmol)於8 mL THF中之溶液添加1 M LiOH水溶液

(6.43 mL, 6.43 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h，且用1 N HCl水溶液酸化。用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發，以定量地獲得淺黃色固體狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-B: $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+ = 308.0$ 。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.51 (s, 9 H)

前體G2

外消旋-2-((2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)氧基)丙酸(LC-B: $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+ = 307.3$ ，¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 13.00 (m, 1 H), 7.11 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.82 (q, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H))係應用針對前體G1闡述之方法使用NaOH替代LiOH來製備。

前體H1

5-乙氧基羰基甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向5-羥基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯[Tetrahedron 2006, 62(29), 6869 - 6875] (500 mg, 2.01 mmol)於8 mL丙酮中之溶液添加K₂CO₃ (416 mg, 3.01 mmol)及溴乙酸乙酯(335 mg, 2.01 mmol)。在80℃下將反應混合物攪拌1 h。冷卻後，將混合物傾倒至水上。用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發，以獲得640 mg (95%)黃色油狀標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-B: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 336.0$ 。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.13

(t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

前體H2

外消旋-5-((1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁基酯(LC-A : $t_R = 0.98$ min ; $[M-tBu+MeCN]^+ = 335.1$, ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.11 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.48 (bs, 2 H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.50-3.61 (m, 2 H), 2.69 (m, 2 H), 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H))係應用針對前體H1闡述之方法使用2-溴丙酸乙酯替代溴乙酸乙酯來製備。

實例102

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[乙基-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-胺基]-乙醯胺

向N-苄基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺二鹽酸鹽前體J1 (27 mg, 0.063 mmol)於0.2 mL MeOH及0.1 mL水中之溶液添加乙醛(3.3 mg, 0.076 mmol)及NaBH₃CN (11.9 mg, 0.19 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。然後將其傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上，且用DCM將所得水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物以獲得無色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.46$ min ; $[M+H]^+ = 423.1$

實例210

2-((2-環戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺

向N-(2-三氟甲基)苄基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺二鹽酸鹽**前體J2** (100 mg, 0.181 mmol)於2 mL MeOH中之溶液相繼添加環戊酮(90 mg, 5.9 mmol)、NaBH₃CN (39.9 mg, 3.5 mmol)及ZnCl₂ (144 mg, 1.06 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌過夜。添加水且用DCM將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得無色油狀標題化合物。

LC-B：t_R = 0.61 min；[M+H]⁺ = 503.1

表9中所列示之**實例351-356 / 365-367**係應用針對**實例210**闡述之方法中之一種分別使用相應的前體及相應的酮來製備。

表9：實例351-356 / 365-367

實例編號	實例名稱	除非另外指明，否則t _R [min] (LC-F)	MS數據m/z [M+H] ⁺
351	外消旋-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.45	505.3
352	2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	489.4
353	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-氧雜環丁-3-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.47	491.3
354	外消旋-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	507.4
355	外消旋-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(1,2-	0.63	505.3



	二甲基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	(LC-A)	
356	外消旋-2-(2-第二丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.5	491.4
365	外消旋-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.39	506.3
366	2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.42	490.3
367	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-氧雜環丁-3-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.4	492.3

實例105 2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體J4 (33 mg, 0.058 mmol)於0.5 mL MeOH中之溶液添加環丙烷甲醛(4.9 mg, 0.071 mmol)及NaBH₃CN (9.3 mg, 0.147 mmol)以及0.5 mL水。在室溫下將所得混合物攪拌3 h。然後用DCM、飽和NaHCO₃水溶液及水稀釋。分離各相且用DCM將所得水相萃取兩次。經MgSO₄乾燥合併之有機相，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.62$ min ; $[M+H]^+ = 515.1$

表10中所列示之實例91 / 357-358係應用針對實例105闡述之方法中之一種分別使用相應的前體及相應的醛或酮來製備。

表10：實例91 / 357-358

實例編號	實例名稱	t_R [min] (方法)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
91	2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.63 (A)	517.2
357	2-[2-(1-環丙基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52 (G)	503.4
358	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.46 (G)	519.4

實例103

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙烷磺醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向N-(2-三氟甲基)苄基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺二鹽酸鹽前體J2 (145 mg, 0.197 mmol)於3 mL DCM中之溶液添加DIPEA (25.4 mg, 0.197 mmol)及乙烷磺醯氯 (25.3 mg, 0.197 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h，然後傾倒至水上。用DCM將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物以獲得棕色泡沫狀標題化合物甲酸鹽。

LC-A : $t_R = 0.74$ min ; $[M+H]^+ = 527.2$

實例359

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺

向N-(2-三氟甲基)苄基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺二鹽酸鹽前體J2 (500 mg, 0.907 mmol)於10

mL DMF中之溶液添加K₂CO₃ (251 mg, 1.81 mmol)及2-溴乙基甲基醚 (126 mg, 0.907 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜，然後在65 °C下攪拌5 h。然後將其傾倒至水上。用DCM將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 493.2$

表11中所列示之**實例360-361 / 368-371**係應用針對**實例359**闡述之方法中之一種分別使用相應的前體及相應的烷基溴來製備。

表11：實例360-361 / 368-371

實例編號	實例名稱	除非另外指明，否則 t_R [min] (LC-F)	MS數據m/z $[M+H]^+$
360	[5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-基]-乙酸甲酯	0.5	507.3
361	2-(2-環丁基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(2-二甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.54	503.4
368	2-(2-環丁基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(2-二甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.47	504.4
369	[5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-基]-乙酸乙酯	0.47	522.3
370	[5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-基]-乙酸甲酯	0.74 (LC-F1)	508.3

371	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.4	494.3
-----	--	-----	-------

實例362

2-[2-(2,2-二氟-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向N-(2-三氟甲基)苄基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺二鹽酸鹽前體J2 (104 mg, 0.178 mmol)於2 mL DMF中之溶液添加2,2-二氟丙酸(19.6 mg, 0.178 mmol)、HATU (81.4 mg, 0.214 mmol)及DIPEA (57 mg, 0.446 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。添加水且用EtOAc將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A：t_R = 0.78 min；[M+H]⁺ = 527.3

表12中所列示之實例363 / 372 / 570-572係應用針對實例362闡述之方法中之一種分別使用相應的前體及相應的羧酸來製備。

表12：實例363 / 372 / 570-572

實例編號	實例名稱	t _R [min] (LC-A)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
363	外消旋-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.71	521.4
372	外消旋-2-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(1-羥基-環戊基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.93	548.2



570	外消旋-2-[2-(2,2-二氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.75	539.4
571	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-2-[2-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.78	571.4
572	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.74	529.2

實例363a

● N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

LC-L : $t_R = 4.71$ min

實例363b

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

LC-L : $t_R = 6.47$ min

● 係使用外消旋實例363之製備型HPLC條件(方法-L)藉由分離來獲得。

參考實例104

外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-1-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-乙酮

a) N-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-2,2,2-三氟-N-[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]-乙醯胺

向外消旋-2,2,2-三氟-N-[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體J3 (167 mg, 0.311 mmol)及環丙烷甲醛(21.8 mg, 0.311 mmol)於1.5 mL MeOH

及0.75 mL水中之溶液添加 NaBH_3CN (48.9 mg, 0.778 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌過夜。添加飽和 NaHCO_3 水溶液，並用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相，且在HV下乾燥。將粗子標題產物原樣用於下一步驟中。

b) 向*N*-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-2,2,2-三氟-*N*-[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]-乙醯胺(160 mg, 0.283 mmol)於1.5 mL MeOH及0.5 mL水中之溶液添加 K_2CO_3 (235 mg, 1.7 mmol)，且在60°C下將所得黃色溶液攪拌2 h。添加飽和 NaHCO_3 水溶液，並用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗製物。

LC-A : $t_R = 0.50 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.2$

實例108

2-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-*N*-苄基-*N*-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺

a) *N*-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-*N*-(2-(苄基(2-二甲基胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺

向*N*-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體**J5** (120 mg, 0.179 mmol)於2 mL DCM中之溶液添加TEA (72.6 mg, 0.717 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌10 min。然後添加乙醯氯(15.5 mg, 0.197 mmol)，並在室溫下將所得溶液攪拌過夜。添加飽和 NaHCO_3 水溶液及水且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相且在HV下乾燥。將粗子標題產物原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.57 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505.0$

b) 向*N*-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-*N*-(2-(苄基(2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(90.2 mg, 0.179

mmol)於1.5 mL MeOH及0.5 mL水中之溶液添加K₂CO₃ (99 mg, 0.72 mmol)，且在65°C下將所得黃色溶液攪拌4 h，然後在室溫下攪拌過夜。添加飽和NaHCO₃水溶液及水，並用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗製物。此獲得無色油狀標題化合物。

LC-B: $t_R = 0.55$ min; $[M+H]^+ = 409.1$

實例113

5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯

a) **5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯**

向N-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體J5 (120 mg, 0.179 mmol)於2 mL DCM中之溶液添加TEA (72.6 mg, 0.717 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌10 min。然後添加氯甲酸甲酯(18.6 mg, 0.197 mmol)，並在室溫下將所得溶液攪拌過夜。冷卻後，添加飽和NaHCO₃水溶液及水，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相且在HV下乾燥。將粗子標題產物原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+ = 521.2$

b) 向甲基5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯(93.2 mg, 0.179 mmol)於1.5 mL MeOH及0.75 mL水中之溶液添加K₂CO₃ (99 mg, 0.72 mmol)，且在65°C下將所得黃色溶液攪拌過夜。冷卻後，添加水且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物。此獲得無色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 425.1$

表13中所列示之實例105-107 / 109-112 / 114-138係應用針對參考實例104、實例108或實例113闡述之方法中之一種分別使用相應的前體及相應的醛、酮、羧酸醯氯或氯甲酸酯來製備。

表13：實例105-107 / 109-112 / 114-138

實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
105	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.65	515.4
106	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.51	381.4
107	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.53	395.4
109	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.55	409.5
110	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.58	421.4
111	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.73	423.4
112	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.6	423.5
114	N-苄基-2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.78	437.4
115	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.78	437.5
116	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.62	437.5

117	5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸乙酯	0.83	439.4
118	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-呋喃-2-基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.59	447.4
119	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.83	451.4
120	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(3,3-二甲基-丁基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.69	451.5
121	5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丙基酯	0.89	453.4
122	5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丁基酯	0.95	467.4
123	N-苄基-2-(2-苄基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.64	457.4
124	N-苄基-2-(2-環己基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.7	463.5
125	2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.82	471.4
126	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-苯乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	nd	nd
127	5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸2,2-二甲基-丙基酯	0.99	481.5
128	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.84	485.4
129	N-苄基-2-[2-(2-環己基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.95	491.5
130	5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸苯基酯	0.92	487.4
131	5-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸苄基酯	0.95	501.4

132	N-苄基-N-(3-甲基-丁基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.87	380.4
133	N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺	0.57	429.4
134	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.62	455.4
135	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.61	463.4
136	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.68	515.5
137	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.61	489.4

實例364

2-(2-氟基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向N-{[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體J8 (100 mg, 0.143 mmol)溶於2 mL MeCN中之溶液添加氯乙腈(11 mg, 0.143 mmol)及第三丁醇鈉(27.4 mg, 0.285 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌5 h。在減壓下蒸發溶劑，並將殘餘物溶解於DCM及飽和NaHCO₃水溶液中。用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物。此獲得無色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.68 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 474.0$

實例373

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-苄基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向N-{[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體**J8** (100 mg, 0.143 mmol)溶於2 mL甲苯中之溶液添加碘苯(35.6 mg, 0.171 mmol)、Pd₂(dba)₃ (3.92 mg, 0.0043 mmol)、DavePhos (5.05mg, 0.0128 mmol)及第三丁醇鈉(27.4 mg, 0.285 mmol)，且在80℃下將所得混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於DCM及飽和NaHCO₃水溶液中。用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物。此獲得無色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 511.3$

表14中所列示之**實例374-376**係應用針對**實例373**闡述之方法中之一種分別使用相應的雜芳基碘來製備。

表14：實例374-376

實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-F)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
374	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-吡啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.58	512.3
375	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-嘧啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.81	513.3
376	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-2-[2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺	0.96	586.3

前體**J1**

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺二鹽酸鹽

向5-([苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯**實例8** (580 mg, 1.24 mmol)於4 mL DCM中之溶液添加0.62 mL二噁烷中之4 N HCl溶液。在室溫下將所得混合物攪拌1.5 h，此時形成白色沈澱。將固體過濾且在HV下乾燥。(其對水分敏感，且在打開燒瓶暴露於空氣中後快速變成黃色油狀物)。此獲得390 mg (71%)黃色油狀標題化合物。

LC-B： $t_R = 0.43\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 367.2$

表15中所列示之前體**J4** / **J11-J13**係應用上文針對前體**J1**闡述之方法分別使用相應的前體(**實例10**、**實例90**、前體**K12**、前體**K13**)作為起始材料來製備。

表15：前體J4 / J11-J13

前體	前體名稱	t_R [min] (LC-A)	MS數據m/z $[M+H]^+$
J4	N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.56	461.0
J11	N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.58	463.1
J12	N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.52	436.1
J13	N-((1-羥基環戊基)甲基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺鹽酸鹽	0.73	462.2

前體J2

N-(2-三氟甲基)苄基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺二鹽酸鹽



向5-([2-(2-二甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體K2 (150 mg, 0.236 mmol)於2 mL DCM中之溶液添加0.5 mL TFA。在室溫下將所得黃色溶液攪拌1.5 h。將混合物傾倒至水上且用飽和NaHCO₃水溶液鹼化。用EtOAc將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。此獲得棕色油狀標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.56$ min; $[M+H]^+ = 435.1$

前體J3

外消旋-2,2,2-三氟-N-[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽

a) 5-[[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向外消旋-5-[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體K3 (100 mg, 0.202 mmol)於4 mL DCM中之溶液添加TEA (123 mg, 1.21 mmol)，且在室溫下將溶液攪拌10 min。然後逐滴緩慢添加TFAA (170 mg, 0.809 mmol)，並在室溫下將所得黃色溶液攪拌45 min。添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相，以獲得151 mg黃色油狀粗子標題化合物。

LC-A: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 561.0$

b) 向5-[[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯 (151 mg粗製物, 0.202 mmol)於3 mL二噁烷中之溶液添加1.5 mL二噁烷中之4 N HCl溶液，且在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，將剩餘二噁烷與DCM共蒸發兩次。在HV下乾燥後，此獲得159 mg標題

化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B： $t_R = 0.48\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 496.98$

表16中所列示之前體J5-J10係應用針對前體J3闡述之方法使用相應的前體或實例作為起始材料來製備。

表16：前體J5-J10

前體	前體名稱	t_R [min] (方法)	MS數據m/z $[M+H]^+$
J5	N-{{苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基}-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.44 (B)	463.1
J6	N-{{苄基-(3-甲基-丁基)-胺甲醯基}-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺鹽酸鹽	0.72 (B)	463.2
J7	N-{{(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基}-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.48 (B)	496.98
J8	N-{{(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基}-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.51 (B)	530.99
J9	外消旋-2,2,2-三氟-N-{{(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基}-甲基}-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.59 (A)	557.2
J10	2,2,2-三氟-N-{{(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基}-甲基}-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.59 (A)	557.1

前體J14

甲基-{2-[[2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯

向5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄

基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸苄基酯前體 **K14** (56%純度，2.24 g, 1.92 mmol)於20 mL脫氣EtOAc中之溶液添加0.5 g 10% Pd / C，且在室溫下在H₂氣氛下將所得懸浮液攪拌過夜。然後添加0.2 g 10% Pd / C，且在室溫下在H₂氣氛下將所得懸浮液攪拌4天。然後經矽藻土過濾混合物，用EtOAc將濾餅沖洗三次。在真空中濃縮合併之有機相，以定量地獲得1.07 g黃色油狀標題化合物。

LC-A：*t_R* = 0.78 min；[M+H]⁺ = 521.4

前體**J15**

甲基-{2-[[2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯(LC-A：*t_R* = 0.74 min；[M+H]⁺ = 522.3)係根據針對前體**J14**闡述之程序使用前體**K15**作為起始材料來製備。

表17中所列示之前體**K2-K3 / K7 / K12-K15**係應用針對自前體**B1**合成實例8闡述之方法使用相應的前體**B1**、**B8**或**B25**及相應的胺來製備。

表17：前體**K2-K3 / K7 / K12-K15**

前體	前體名稱	<i>t_R</i> [min] (LC-A)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
K2	5-([[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.81	535.3
K3	外消旋-5-[2-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基胺基]-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.73	465.2
K7	5-([[(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.74	501

K12	5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.78	536.3
K13	5-((2-(((1-羥基環戊基)甲基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸第三丁基酯	1.03	561.9
K14	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸苄基酯	1.08	655.4
K15	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸苄基酯	1.04	656.0

實例138

(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-羥基-乙基)-丙烯醯胺

向(E)-N-苄基-N-(2-羥基乙基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺鹽酸鹽前體**L1** (45 mg, 0.136 mmol)及環丙烷甲醛(9.6 mg, 0.136 mmol)於0.5 mL水及1 mL MeOH中之溶液添加NaBH₃CN (21.4 mg, 0.34 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發溶劑。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗製物。將所獲得固體溶解於顯著過量之1.25 HCl於EtOH中之溶液中，且在室溫下將所得溶液攪拌10 min。然後在減壓下移除溶劑，並在HV下乾燥粗產物。此獲得黃色油狀標題化合物鹽酸鹽。

LC-A : $t_R = 0.64$ min ; $[M+H]^+ = 391.4$

實例162

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺

向N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺二鹽酸鹽前體**O4** (40 mg, 0.082 mmol)於 2 mL DCM中之溶液添加TEA (33.2 mg, 0.328 mmol)，然後添加丙醯氯(8.36 mg, 0.09 mmol)。在室溫下將所得黃色混合物攪拌1.5 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發溶劑。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物。此獲得無色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 422.0$

實例167

5-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯

向N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體**Q2** (50 mg, 0.09 mmol)於0.5 mL DCM中之溶液添加TEA (36.8 mg, 0.36 mmol)，然後添加氯甲酸甲酯(9.44 mg, 0.1 mmol)。在室溫下將所得黃色混合物攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發溶劑。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗製物。此獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 426.2$

表18中所列示之**實例139-161 / 163-166 / 168-174/ 454**係應用分別針對**實例138**、**實例162**或**實例167**闡述之方法中之一種分別使用相應的前體及相應的醛、酮、羧酸醯氯或氯甲酸酯來製備。

表18：實例139-161 / 163-166 / 168-174 / 454

實例編號	實例名稱	除非另外指明，否	MS數據m/z [M+H] ⁺
------	------	----------	-------------------------------

		則 t_R [min] (LC-C)	
139	(E)-N-(2-氯-苄基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-乙基-丙烯醯胺	0.89	409.3
141	(E)-N-環丙基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2,3-二甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.94	415.4
142	(E)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺	0.52	378.3
143	(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺	0.58	418.5
144	{苄基-[(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯基]-胺基}-乙酸乙酯	0.84	433.4
145	(E)-N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺	0.57	426.4
146	(E)-N-(2-氯-苄基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺	0.61	452.4
147	(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1,1-二側氧基-四氫-116-噻吩-3-基)-丙烯醯胺	0.72	465.4
148	(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-丙烯醯胺	0.97	469.4
149	(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.62	460.4
150	(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.65	486.4
151	(E)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.6	486.4

152	(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.65	512.4
參考實例153	外消旋-(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-1-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-丙烯酮	0.51	416.4
154	(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.65	500.3
155	N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺	0.57	428.4
156	N-(2-氯-苄基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙醯胺	0.62	454.3
157	N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.61	462.4
158	3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.65	488.4
159	3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.6	488.4
160	3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.64	514.4
161	N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙醯胺	0.57	420.5
163	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(3-甲基-丁基)-乙醯胺	0.97	421.4
164	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺	0.49	382.4
165	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺	0.51	396.4
166	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.56	422.4

168	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺	0.57	424.4
169	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺	0.71	424.4
170	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺	0.76	438.5
171	N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺	0.55	430.3
172	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.59	456.4
173	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.59	464.4
174	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.63	490.4
454	3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.49 (LC-A)	488.0

實例140

(E)-N-苄基-N-(2-胺甲醯基-乙基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺二鹽酸鹽係應用針對實例138闡述之方法使用相應的前體L3及環丙烷甲醛來製備。將所獲得固體溶解於顯著過量之1.25 HCl於EtOH中之溶液中，且在室溫下將所得溶液攪拌10 min。然後在減壓下移除溶劑，並在HV下乾燥粗產物。此獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.62 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 418.1$

前體L1

(E)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺

向5-{(E)-2-[苄基-(2-羥基-乙基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體**M1** (43 mg, 0.098 mmol)於2 mL二噁烷中之溶液添加二噁烷中之0.34 ml 4 M HCl溶液。在室溫下將所得溶液攪拌過夜。在減壓下蒸發揮發物，定量地獲得白色固體狀粗標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B： $t_R = 0.49\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 337.3$

表19中所列示之前體**L2-L13**係應用針對前體**L1**闡述之方法使用相應的前體或實例作為起始材料來製備。

表19：前體**L2-L13**

前體	前體名稱	t_R [min] (方法)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
L2	(E)-N-(2-氯苄基)-N-乙基-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺鹽酸鹽	0.69 (A)	355.2
L3	(E)-N-苄基-N-(2-氰基乙基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺鹽酸鹽	0.63 (A)	346.3
L4	(E)-N-環丙基-N-(2,3-二甲基苄基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺鹽酸鹽	0.73 (A)	461.4
L5	(E)-N-苄基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺鹽酸鹽	0.44 (B)	364.1
L6	(E)-2-(N-苄基-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺基)乙酸乙酯鹽酸鹽	0.68 (A)	379.3
L7	(E)-N-(2-氯苄基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺二鹽酸鹽	0.47 (B)	398
L8	(E)-N-苄基-N-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺鹽酸鹽	0.62 (A)	411.3
L9	(E)-N-苄基-N-(4-氟苄基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙烯醯胺鹽酸鹽	0.76 (A)	415.4

L10	(E)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)丙烯醯胺二鹽酸鹽	0.49 (B)	432
L11	(E)-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)丙烯醯胺二鹽酸鹽	0.55 (A)	458.1
L12	外消旋-(E)-1-(4-甲基-2-苯基六氫吡啶-1-基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)丙-2-烯-1-酮二鹽酸鹽	0.44 (A)	362.2
L13	(E)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-甲基-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)丙烯醯胺二鹽酸鹽	0.55 (A)	446.1

前體 O1

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺二鹽酸鹽

向 5-{2-[(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-乙基}-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯 **實例 98** (85 mg, 0.161 mmol) 於 2 mL 二噁烷中之溶液添加二噁烷中之 0.141 ml 4 M HCl 溶液。在室溫下將所得溶液攪拌過夜。在減壓下蒸發揮發物，獲得 78 mg (100%) 黃色固體狀化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-A : $t_R = 0.52$ min ; $[M+H]^+ = 400.2$

表 20 中所列示之前體 O2-O4 係應用針對前體 O1 闡述之方法使用相應的前體或實例作為起始材料來製備。

表 20：前體 O2-O4

前體	前體名稱	t_R [min] (方法)	MS 數據 m/z $[M+H]^+$
O2	N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺二鹽酸鹽	0.54 (A)	433.9

O3	N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺二鹽酸鹽	0.54 (A)	460.2
O4	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺二鹽酸鹽	0.43 (B)	366.1

前體Q1

N-苄基-N-(3-甲基-丁基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺鹽酸鹽

向5-{[苄基-(3-甲基-丁基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體R1 (90 mg, 0.187 mmol)於2 mL二噁烷中之溶液添加二噁烷中之0.655 ml 4 M HCl溶液。在室溫下將所得溶液攪拌5 h。在減壓下蒸發揮發物，獲得78 mg (100%)白色固體狀化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B： $t_R = 0.69$ min； $[M+H]^+ = 367.1$

表21中所列示之前體Q2-Q4係應用針對前體Q1闡述之方法使用相應的前體或實例作為起始材料來製備。

表21：前體Q2-Q4

前體	前體名稱	t_R [min] (方法)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
Q2	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.41 (B)	368.1
Q3	N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.45 (B)	401.7
Q4	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.47 (B)	436

表22中所列示之前體M1-R4係應用針對自前體E1合成實例92闡述之方法使用相應的前體及相應胺來製備。

表22：前體M1-R4

前體	前體名稱	t_R [min] (方法)	MS數 據m/z [M+H] ⁺
M1	5-{(E)-2-[苄基-(2-羥基-乙基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.90 (A)	437.3
M3	5-{(E)-2-[苄基-(2-氰基-乙基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.96 (A)	446.1
M4	5-{(E)-2-[環丙基-(2,3-二甲基-苄基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.06 (A)	461.4
M7	5-{(E)-2-[(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.75 (B)	497.8
M9	5-((E)-2-{苄基-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-胺甲醯基}-乙烯基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.06 (A)	515.4
M10	5-{(E)-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.76 (B)	532.1
M12	外消旋-5-[(E)-3-(4-甲基-2-苯基-六氫吡啶-1-基)-3-側氧基-丙烯基]-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.74 (A)	462.3
P4	5-{2-[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-乙基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.72 (B)	465.8
R1	5-{{苄基-(3-甲基-丁基)-胺甲醯基}-甲氧基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.14 (B)	467
R3	5-{{[(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.73 (B)	502.3
R4	5-{{[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.75 (B)	536.1

實例175**N-苄基-N-(環丙基甲基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺**

向N-苄基-N-(環丙基甲基)-2-(異喹啉-5-基胺基)乙醯胺前體S1 (226 mg, 0.65 mmol)於1 mL MeCN中之溶液添加碘甲烷(95 mg, 0.67 mmol)。在室溫下將混合物攪拌3 h。在減壓下蒸發揮發物，且將粗產物溶解於2 mL MeOH中，然後添加NaBH₄ (49 mg, 1.3 mmol)。顏色自黃色變成無色，且在室溫下將所得溶液攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液及水，並使用相分離器用DCM將所得水相萃取三次。合併有機相且在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物溶解於2 mL EtOH中，且添加DABCO (875 mg, 7.8 mmol)。在回流下將所得溶液加熱1 h。在減壓下蒸發揮發物後，藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物。

LC-C : $t_R = 0.83$ min ; $[M+H]^+ = 364.4$

實例177

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺(LC-C : $t_R = 0.52$ min ; $[M+H]^+ = 399.4$)係根據針對合成實例175闡述之程序自N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-氟苄基)-2-(異喹啉-5-基胺基)乙醯胺前體S2製備。

前體S1**N-苄基-N-(環丙基甲基)-2-(異喹啉-5-基胺基)乙醯胺**

向2-(異喹啉-5-基胺基)乙酸前體T1 (202 mg, 1 mmol)溶於2 mL DMF中之溶液添加苄基-環丙基甲基-胺 胺4 (161 mg, 1 mmol)、DIPEA (388 mg, 3 mmol)及HATU (380 mg, 1 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌過夜。添加飽和NaHCO₃水溶液及水，且使用相分離器用DCM將所得水相萃取三次。合併有機相且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析：(溶析劑：(DCM / MeOH) 95:5 + 2% NH₃水溶液)獲得226 mg

(65%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)，兩種旋轉異構體之50:50混合物， δ : 9.07 (m, 1 H), 8.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.5 H), 8.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.5 H), 7.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.5 H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 0.5 H), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.29 (m, 4 H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.5 H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.5 H), 4.86 (s, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 2.82 (s), 1.06 (m, 1 H), 0.58 (m, 1 H), 0.50 (m, 1 H), 0.26 (m, 2 H)

前體S2

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-氟苄基)-2-(異喹啉-5-基胺基)乙醯胺

係根據針對合成前體S1闡述之程序使用前體T1及胺20作為起始材料來製備。

前體T1

2-(異喹啉-5-基胺基)乙酸

向冷卻至 0°C 之5-異喹啉(1g, 6.94 mmol)於15 mL MeCN中之溶液添加1.54 mL 50%乙醛酸水溶液及 NaBH_3CN (872 mg, 13.9 mmol)。將混合物升溫至室溫，且在此溫度下攪拌過夜。然後在減壓下蒸發MeCN，將殘餘物溶解於水(pH=9)中。用醚萃取所得水相。然後用1 N HCl溶液酸化水相，且在減壓下蒸發溶劑。用MeOH溶解殘餘物且在SiliaBond® SCX酸管柱上溶析。將其與氨一起釋放。蒸發後，將粗製物溶解於1 N HCl水溶液中且在 85°C 下加熱2 h。將揮發物蒸發至乾燥，並在HV下獲得820 mg (58%)白色固體狀標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9.59 (s, 1 H), 8.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.48 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1 H), 7.86 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H)

實例179

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯**實例83** (30 mg, 0.052 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加0.15 mL TFA。在室溫下將所得黃色溶液攪拌30 min，然後傾倒至水上。用飽和NaHCO₃水溶液將所得水相鹼化至pH=8-9，然後用DCM萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。在HV下乾燥後，獲得黃色泡沫狀純標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.60$ min ; $[M+H]^+ = 475.2$

實例177 N-(2-甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺(LC-A : $t_R = 0.70$ min ; $[M+H]^+ = 477.2$)及**實例178**外消旋-N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啉-3-基-乙醯胺(LC-A : $t_R = 0.55$ min ; $[M+H]^+ = 419.1$)係應用針對**實例179**闡述之方法分別自前體U1及**實例65**製備。

實例385

2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向(2-(2-((2-(環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯**前體U11** (58.9 mg, 0.1 mmol)於1 mL DCM及0.5 mL MeOH中之溶液添加二噁烷中之0.5 mL 4 N HCl溶液(2 mmol)。在室溫下將所得黃色溶液攪拌30 min，然後在減壓下移除揮發物，且在HV下乾燥殘餘物。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物。

LC-F : $t_R = 0.74$ min ; $[M+H]^+ = 489.3$

在一些情形下，蒸發揮發物後獲得之標題化合物鹽酸鹽不需要進一步純化。在一些其他情形下，將MeOH中之4 M HCl添加至製備型HPLC流份中，以在乾燥後獲得呈鹽酸鹽形式之標題化合物。

表23中所列示之實例377-384 / 386-433 / 435-446係分別應用針對實例179或實例385闡述之方法中之一種使用相應的前體或實例化合物來製備。

表23：實例377-384 / 386-433 / 435-446

實例 編號	實例名稱	除非另外指明，否則 t_R [min] (LC-FF)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
377	N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-六氫吡啶-4-基-乙醯胺	0.39	407.3
378	外消旋-N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-吡咯啉-3-基-乙醯胺	0.39	393.3
379	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(R)-1-吡咯啉-3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	501.4
380	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(S)-1-吡咯啉-3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	501.4
381	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啉-3-基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.5	487.3
382	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	489.4
383	2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.83	491.3

384	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	475.3
386	2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.76	491.3
387	2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.76	491.4
388	2-[2-(2-甲氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.67	493.3
389	2-(2-環丁烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.79	503.3
390	2-[2-(2,2-二甲基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.82	505.3
391	N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.81	505.3
392	外消旋-N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.69	519.3
393	2-[2-(3,3-二甲基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.85	519.4
394	5-([2-(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸甲酯	0.76	479.3

395	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸乙酯	0.81	493.3
396	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸丙-2-炔基酯	0.8	503.3
397	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸烯丙基酯	0.84	505.3
398	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸丙酯	0.87	507.3
399	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丙基酯	0.86	507.3
400	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸2-氟-乙基酯	0.78	511.3
401	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丁基酯	0.91	521.4
402	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸2,2-二甲基-丙基酯	0.94	535.4
403	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸乙基醯胺	0.69	492.3
404	5-({[(2-甲基氨基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲酰基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丙基醯胺	0.74	506.4

405	5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸丁基醯胺	0.8	520.4
406	5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基醯胺	0.81	520.4
407	5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸環己基醯胺	0.85	546.4
408	2-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(2-甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.6	464.3
409	<i>N</i> -(2-甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.65	478.3
410	2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(2-甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.67	490.3
411	2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(2-甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.69	492.3
412	2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(2-甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.69	492.4
413	2-[2-(2-甲氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]- <i>N</i> -(2-甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.97 (LC-F1)	494.3
414	2-(2-環丁烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)- <i>N</i> -(2-甲基胺基-乙基)- <i>N</i> -(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.72	504.3

415	2-[2-(2,2-二甲基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.75	506.4
416	N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.74	506.4
417	外消旋-N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.63	520.3
418	2-[2-(3,3-二甲基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.79	520.4
419	5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯	0.69	480.3
420	5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙酯	0.74	494.3
421	5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丙-2-炔基酯	0.73	504.3
422	5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸烯丙基酯	0.77	506.3
423	5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丙酯	0.8	508.3
424	5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丙基酯	0.8	508.3

425	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸2-氟-乙基酯	0.7	512.3
426	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丁基酯	0.85	522.4
427	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙基酯	0.69	524.3
428	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸2,2-二甲基-丙基酯	0.89	536.4
429	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸乙基醯胺	0.62	493.3
430	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丙基醯胺	0.67	507.3
431	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸丁基醯胺	0.73	521.4
432	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基醯胺	0.74	521.4
433	5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸環己基醯胺	0.78	547.4
435	N-(2-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.47	485.3

436	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.39	442.3
437	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.43	476.3
438	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.51	530.4
439	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-乙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.5	489.4
440	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-六氫吡啶-4-基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	501.3
441	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啶-3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	501.4
442	N-(2-胺基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	461.4
443	N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.38	381.2
444	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.46	449.3
445	2-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.67	463.3
446	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.46	441.3

實例434

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向2-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-((4-甲氧基苄基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺前體U60 (164 mg, 0.247 mmol)及0.5 mL AcOH於5 mL MeOH中之溶液添加10% Pd / C (26.3 mg, 0.0247 mmol)。在H₂氣氛下將懸浮液攪拌8 h。然後將粗混合物過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物。LC-F: $t_R = 0.84$ min; $[M+H]^+ = 543.3$

前體U1

甲基-{2-[[2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯(LC-A: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 576.8$)係根據針對合成實例8闡述之方法使用前體B2及胺73作為起始材料來製備。

前體U10

(2-(2-((2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯

向乙醯氯(7.85 mg, 0.1 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加TEA (10.1 mg, 0.1 mmol)及甲基-{2-[[2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯前體J14 (54.2 mg, 0.1 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1.5 h。將標題化合物之所獲得溶液(LC-G: $t_R = 1.11$ min; $[M+H]^+ = 563.2$)原樣用於下一步驟中。

前體U20

5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸甲酯

向氯甲酸甲酯(10.5 mg, 0.11 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加 TEA (10.1 mg, 0.1 mmol)及甲基-{2-[[2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯前體J14 (54.2 mg, 0.1 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1.5 h。將標題化合物之所獲得溶液(LC-G : t_R = 1.21 min ; $[M+H]^+$ = 519.2)原樣用於下一步驟中。

前體U29

(2-(2-((2-(乙基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯

向異氰酸乙酯(8.2 mg, 0.11 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加TEA (10.1 mg, 0.1 mmol)及甲基-{2-[[2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯前體J14 (54.2 mg, 0.1 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1.5 h。將標題化合物之所獲得溶液(LC-G : t_R = 1.11 min ; $[M+H]^+$ = 592.2)原樣用於下一步驟中。

表24中所列示之前體U2-U9 / U11-U19 / U21-U28 / U30-U63係應用針對合成前體U1闡述之方法中之一種自前體B2及胺73或來自前體J14之前體U10、前體U20及前體U29使用相應的試劑來製備。

表24：前體U2-U9 / U11-U19 / U21-U28 / U30-U63

前體	前體名稱	t_R [min] (方法)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
U2	4-{苄基-[2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯	1.8 (H)	507.2
U3	3-{苄基-[2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯基]-胺基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯	1.75 (H)	493.2



U9	(2-(2-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	0.83 (A)	575.1
U4	(S)-3-{[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-甲基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	0.86 (A)	601.3
U5	(R)-3-{[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-甲基}-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	0.86 (A)	601.3
U6	外消旋-3-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯	0.85 (A)	587.3
U7	外消旋-(2-(2-((2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	0.87 (A)	589.3
U8	(2-(2-((2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	0.98 (B)	591.1
U11	(2-(2-((2-(環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.2 (G)	589.2
U12	(2-(2-((2-丁醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.23 (G)	591.2
U13	(2-(2-((2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.23 (G)	591.2
U14	(2-(2-((2-(2-甲氧基乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.14 (G)	593.2

U15	(2-(2-((2-(環丁烷羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.24 (G)	603.2
U16	甲基(2-(2-((2-新戊醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯	1.28 (G)	605.2
U17	甲基(2-(2-((2-(3-甲基丁醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯	1.26 (G)	605.2
U18	(S)-甲基(2-(2-((2-(四氫呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯	1.15 (G)	619.2
U19	(2-(2-((2-(3,3-二甲基丁醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.3 (G)	619.3
U21	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸乙酯	1.29 (G)	593.2
U22	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸丙-2-炔-1-基酯	1.26 (G)	603.2
U23	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸烯丙基酯	1.30 (G)	605.2
U24	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸丙酯	1.33 (G)	607.2
U25	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸異丙基酯	1.33 (G)	607.2

U26	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸2-氟乙基酯	1.24 (G)	611.2
U27	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸異丁基酯	1.37 (G)	621.2
U28	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸新戊基酯	1.40 (G)	635.3
U30	(2-(2-((2-(異丙基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.19 (G)	606.2
U31	(2-(2-((2-(丁基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.23 (G)	620.2
U32	(2-(2-((2-(第三丁基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.26 (G)	620.3
U33	(2-(2-((2-(環己基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.27 (G)	646.0
U34	(2-(2-((2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.01 (G)	564.2
U35	甲基(2-(2-((2-丙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯	1.07 (G)	578.2
U36	(2-(2-((2-(環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.04 (G)	590.4

U37	(2-(2-((2-丁醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.11 (G)	592.1
U38	(2-(2-((2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.11 (G)	592.1
U39	(2-(2-((2-(2-甲氧基乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.02 (G)	594.1
U40	(2-(2-((2-(環丁烷羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.09 (G)	645.1
U41	甲基(2-(2-((2-新戊醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯	1.16 (G)	605.8
U42	甲基(2-(2-((2-(3-甲基丁醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯	1.13 (G)	606.8
U43	甲基(2-(2-((2-(四氫呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯	1.03 (G)	620.1
U44	(2-(2-((2-(3,3-二甲基丁醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.20 (G)	620.2
U45	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸甲酯	1.12 (G)	580.2
U46	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸乙酯	1.17 (G)	594.1

U47	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸丙酯	1.15 (G)	604.1
U48	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸烯丙基酯	1.20 (G)	623.1
U49	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸丙酯	1.23 (G)	608.2
U50	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸異丙基酯	1.21 (G)	608.1
U51	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸2-氟乙基酯	1.13 (G)	612.1
U52	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸異丁基酯	1.27 (G)	639.2
U53	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸2-甲氧基乙基酯	1.11 (G)	624.1
U54	5-((2-((2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基)((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-甲酸新戊基酯	1.27 (G)	n.d.
U55	(2-(2-((2-(乙基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.03 (G)	593.2
U56	(2-(2-((2-(異丙基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.06 (G)	607.2

U57	(2-(2-((2-(丁基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.09 (G)	621.1
U58	(2-(2-((2-(第三丁基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.15 (G)	621.0
U59	(2-(2-((2-(環己基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	1.17 (G)	664.2
U60	2-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-((4-甲氧基苄基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺	0.90 (A)	662.9
U61	2-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-((4-甲氧基苄基)(2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺	0.82 (A)	586.9
U62	(2-(N-(2-氯苄基)-2-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	0.82 (A)	541.3
U63	(2-(N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-2-((2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)乙醯胺基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯	0.77 (A)	542.2

實例180

外消旋-N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙醯胺

向N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啶-3-基-乙醯胺實例178 (12 mg, 0.0287 mmol)於0.5 mL MeOH中之溶液添加一滴36.5%甲醛水溶液(20 mg, 0.243 mmol)，然後添加NaBH₄ (2 mg, 0.0529 mmol)，且在室溫下將所得溶液攪拌1 h。在減壓下移除溶劑，將殘餘物於飽和NaHCO₃水溶液與DCM之間分配。用DCM將所

得水相萃取兩次。經MgSO₄乾燥合併之有機相，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物獲得白色固體狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 433.1$

實例447

N-[2-(環丁基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向N-[2-(環丁基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺**實例179**之二鹽酸鹽(50 mg, 0.089 mmol)於1 mL MeOH中之溶液添加環丁酮(31 mg, 0.443 mmol)、ZnCl₂ (24.1 mg, 0.177 mmol)及NaBH₃CN (19.5 mg, 0.31 mmol)。在室溫下將所得黃色混合物攪拌過夜。添加水且用DCM將所得有機相萃取三次。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 529.1$

表25中所列示之**實例448-453**係應用針對**實例447**闡述之方法分別使用相應的**實例**化合物及酮來製備。

表25：實例448-453

實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-F)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
448	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[甲基-(四氫-呋喃-3-基)-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.52	545.4
449	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-	0.52	517.4

	苄基)-乙醯胺		
450	N-[2-(環丙基甲基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.54	529.4
451	N-[2-(環戊基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.55	543.4
452	外消旋-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[(2-氟-1-甲基-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.53	535.4
453	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[乙基-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.55	573.4

實例181

8-({[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向8-(羧甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體V1 (884 mg, 2.42 mmol)於20 mL DCM中之溶液添加N-苄基-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 胺7 (432 mg, 2.42 mmol)、HATU (1106 mg, 2.91 mmol)及DIPEA (783 mg, 6.06 mmol)。在室溫下將所得棕色懸浮液攪拌1 h。相繼用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：DCM / MeOH梯度100:0至80:20)獲得棕色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.73 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 467.08$

表26中所列示之實例182-184 / 455-543係應用針對實例181闡述之方法分別使用相應的前體及胺來製備。

表26：實例182-184 / 455-543

實例 編號	實例名稱	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
182	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.53	381.4
183	N-苄基-N-(3-甲基-丁基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.95	380.4
184	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.78	395.4
實例 編號	實例名稱	除非另外 指明，否 則 t_R [min] (LC-F)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
455	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.39	456.3
456	N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.4	500.3
457	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-乙醯胺	0.64	457.3
458	N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-乙醯胺	0.65	501.2
459	外消旋-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-乙醯胺	0.64	488.3
460	外消旋-N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-乙醯胺	0.66	532.2

461	外消旋-N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-乙醯胺	1.03	533.2
463	N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.51	501.3
464	2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺	0.5	491.3
465	2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.5	507.3
466	2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.48	475.4
467	N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.51	500.3
468	3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.48	474.4
475	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	489.3
476	N-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.54	515.4
471	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺	0.53	505.4
472	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-	0.52	505.4

	乙醯胺		
473	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-三氟甲氧基-苄基)- 乙醯胺	0.54	505.3
474	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟 甲基-苄基)-乙醯胺	0.65	565.4
475	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙基}-N-(2- 三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.92	557.3
476	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟 甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.52	566.4
477	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙基}-N-(3- 三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.86	558.3
478	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟 甲基-苄基)-乙醯胺	0.81	565.3
479	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲 基-苄基)-乙醯胺	0.78	551.3
480	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟 甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.62	566.4
481	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲 基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.61	552.3
482	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]- N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.78	551.3

483	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]- N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.69	552.3
484	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)- N-[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-乙基]-N-(2-三氟 甲基-苄基)-乙醯胺	0.75	537.3
485	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基 -乙基)-乙醯胺	0.4	456.3
486	N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基 -乙基)-乙醯胺	0.41	500.3
487	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基 -丙基)-乙醯胺	0.64	457.3
488	N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基 -丙基)-乙醯胺	0.66	501.2
489	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2- 吡咯啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.47	489.3
490	N-苄基-N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-乙基- 1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	1.73 (LC-H)	423.1
491	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫- 異喹啉-8-基胺基)-N-(2-氟-苄基)-乙醯胺	0.39	413.3
492	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1- 甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯 胺	0.46	489.4
493	(2-{苄基-[2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺 基)-乙醯基]-胺基}-乙基)-甲基-胺基甲酸第三丁 基酯	0.82	481.4
494	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-	0.42	409.3

	異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基-苄基)-乙醯胺		
495	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-甲基-苄基)-乙醯胺	0.43	409.4
496	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(4-甲基-苄基)-乙醯胺	0.43	409.4
497	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲氧基-苄基)-乙醯胺	0.42	425.4
498	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-甲氧基-苄基)-乙醯胺	0.4	425.4
499	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(4-甲氧基-苄基)-乙醯胺	0.4	425.4
500	N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.43	429.3
501	N-(3-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.44	429.3
502	N-(4-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.44	429.3
503	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-氟-苄基)-乙醯胺	0.40	413.3
504	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(4-氟-苄基)-乙醯胺	0.40	413.3
505	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.47	463.3
506	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(4-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.48	463.3
507	N-苄基-N-(3-二甲基胺基-丙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.40	409.4
508	外消旋-N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺	0.42	435.4
509	N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.40	421.3

	基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺		
510	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.48	505.3
511	N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.36	430.3
512	外消旋-N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1-甲基-吡咯啉-3-基)-乙醯胺	0.39	407.3
513	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-甲基-丁基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.94	462.4
514	N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.48	491.4
515	{2-[[2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯	0.90	549.4
516	N-(2-氰基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.71	445.3
517	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.7	503.3
518	外消旋-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.49	489.3
519	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(四氫-吡喃-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.75	476.3
520	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.82	503.3
521	外消旋-N-[1-(1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-乙基]-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.85	514.4
522	外消旋-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-	0.49	477.4

	1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺		
523	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.48	481.3
524	N-(2,6-二氟-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.39	431.4
525	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.35	410.4
526	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.35	410.4
527	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.35	410.4
528	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.33	414.3
529	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.34	414.3
530	N-(5-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.38	430.3
531	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.39	464.3
532	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.42	464.3
533	N-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-	0.35	430.3

	2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺		
534	N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-二甲基胺基-嘧啶-5-基甲基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.56 (LC-F1)	440.4
535	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-乙醯胺	0.41 (LC-F1)	400.3
536	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-乙醯胺	0.35	416.3
537	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-鄰甲苯基-乙基)-乙醯胺	0.46	423.4
538	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺	0.5	477.4
539	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺	0.51	477.4
540	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-吡啶-2-基甲基-乙醯胺	0.65	396.3
541	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-噻唑-2-基甲基-乙醯胺	0.63	402.3
542	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-苄乙基-乙醯胺	0.42	409.4
543	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.66	477.3

前體 V1

8-(羧甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向 8-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁

基酯前體W1 (2.24 g, 5.02 mmol)於60 mL THF中之溶液添加10.8 mL (10.8 mmol) 1 M LiOH水溶液。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。在減壓下移除有機溶劑，且用水稀釋所得水性混合物。用DCM將所得水相萃取兩次。然後經由添加1 N HCl水溶液將水相製成酸性(pH=3)，且用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾，然後在減壓下移除溶劑，以獲得825 mg (54%)標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.80$ min ; $[M+H]^+ = 307.12$

前體V2'

(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸鹽酸鹽係根據針對合成前體B3'闡述之方法來製備。在此具體情形下，使用1當量LiOH，且藉由直接添加過量1M HCl水溶液至反應混合物且將溶液蒸發至乾燥，然後在HV下乾燥粗殘餘物，獲得前體V2'-之粗HCl鹽。在此情形下，獲得前體V2'-之鹽酸鹽與1當量LiCl之混合物。

LC-B : $t_R = 0.36$ min ; $[M+H]^+ = 221.2$

前體V4' (2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙酸鹽酸鹽 (LC-A : $t_R = 0.50$ min ; $[M+H]^+ = 261.4$, ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 6.92 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz , 1 H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 3.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 2.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H))、前體V5' (2-(2-順-氟環丙烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基乙酸鹽酸鹽(LC-A : $t_R = 0.65$ min ; $[M+H]^+ = 293.4$)及前體V9' (2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸(LC-A : $t_R = 0.58$ min ; $[M+H]^+ = 249.1$)係應用針對自前體W2合成前體V2闡述之方法分別使用前體W4、前體W5及前體W9來製備。

前體V3

2-((2-甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)胺基)乙酸

a) 8-胺基-2-甲基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮

將 2-甲基-8-硝基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽 [Synthesis 2007, (7), 981 - 983] 於 6 mL EtOAc 及 0.6 mL EtOH 中之溶液提交給具有 Pd / C 柱之 H-Cube 裝置中之氫化條件 (5% Pd, 30°C, 全 H₂ 模式, 1 ml/min)。在減壓下蒸發溶劑, 獲得 61 mg (100%) 淺黃色固體狀子標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.45$ min ; $[M+H]^+ = 177.3$

b) 使 61 mg (0.346 mmol) 8-胺基-2-甲基-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮在與合成前體B24相同之條件下反應, 以獲得 51 mg (63%) 黃色固體狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.60$ min ; $[M+H]^+ = 234.9$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.52 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H)

前體V6'

(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸鹽酸鹽

向 N-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基乙酸乙酯前體W6 (1.15g, 2.77 mmol) 於 10 mL THF 中之溶液添加 LiOH (128 mg, 1.94 mmol) 於 4 mL 水中之溶液。在室溫下將所得混合物攪拌 4 h。然後再添加溶於 1 mL 水中之 LiOH (47 mg, 1.11 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 1 h。然後再添加溶於 1 mL 水中之 LiOH (58 mg, 1.39 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。然後再添加溶於 1 mL 水中之 LiOH (82 mg, 1.94 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 h。然後添加 2 M HCl 水溶液 (4 mL, 8.03 mmol), 且蒸發反應混合

物直至乾燥。此獲得呈含有過量LiCl之白色固體狀混合物形式之標題化合物。LC-A : $t_R = 0.50$ min ; $[M+H]^+ = 264.1$

前體V7' (2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸鹽酸鹽(LC-A : $t_R = 0.50$ min ; $[M+H]^+ = 261.2$)及前體V8' (2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸鹽酸鹽(LC-A : $t_R = 0.45$ min ; $[M+H]^+ = 235.2$)係應用針對自前體W6合成前體V6闡述之方法分別使用前體W7及前體W8來製備。

前體W1

8-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

a) 2-(異喹啉-8-基胺基)乙酸乙酯

向含有 8-溴異喹啉(3g, 14.4 mmol)之圓底燒瓶添加Cs₂CO₃ (13.2 g, 40.4 mmol)、甘胺酸乙酯鹽酸鹽(2.21g, 15.9 mmol)、BINAP (449 mg, 0.72 mmol)及Pd₂(dba)₃ (0.397 g, 0.433 mmol)，然後添加50 mL甲苯。在80℃下將所得棕色懸浮液攪拌2 h，在50℃下攪拌過夜，然後在110℃下攪拌9 h。

冷卻後，經矽藻土過濾懸浮液。用EtOAc將矽藻土濾餅沖洗三次。用鹽水洗滌合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中蒸發溶劑，獲得4.64 g棕色油狀物。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷 / EtOAc梯度90:10至0:100)獲得2.33 g (70%)黃色固體狀子標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.47$ min ; $[M+H]^+ = 231.2$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.41 (s, 1 H), 8.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)

b) (1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸乙酯

向2-(異喹啉-8-基胺基)乙酸乙酯(2.3 g, 9.89 mmol)於在Ar氣氛下吹掃之200 mL AcOH中之溶液添加PtO₂ (606 mg, 2.67 mmol)。將燒瓶置於H₂氣氛下。在室溫下將粗懸浮液攪拌過夜。然後經矽藻土移除固體，且用AcOH將矽藻土濾餅洗滌兩次。在減壓下將合併之有機相蒸發至乾燥。將甲苯添加至乾燥殘餘物中，且再次在減壓下移除溶劑。在HV下乾燥所獲得之粗固體。此獲得3.45 g (145%)仍含有AcOH之子標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.49$ min ; $[M+H]^+ = 235.2$

c) 向(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸乙酯(3.45 g, 9.57 mmol)於100 mL DCM中之溶液添加TEA (1.45g, 14.4 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(2.09 g, 9.57 mmol)。在室溫下將所得棕色溶液攪拌2.5 h。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相，經MgSO₄乾燥，過濾，然後在減壓下蒸發。此獲得在HV下乾燥後2.24 g (70%)棕色油狀標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.98$ min ; $[M+H]^+ = 335.2$

前體W2

(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸乙酯

a) 8-(乙氧基羰基甲基-胺基)-2-甲基-異喹啉鎘碘化物

向根據針對合成步驟a)之前體W1闡述之方法製備之2-(異喹啉-8-基胺基)乙酸乙酯(130 mg, 0.565 mmol)於2 mL丙酮中之溶液添加MeI (185 mg, 1.3 mmol)。在室溫下將黃橙色懸浮液攪拌4 h。將形成之黃色固體過濾，用丙酮沖洗且在HV下乾燥。此獲得120 mg (59%)黃色固體狀子標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.47$ min ; $[M+H]^+ = 245.2$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 11.30 (s, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.87 (m, 2 H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.54 (s, 3 H), 4.26 (m, 4 H), 1.32 (t, $J =$

7.1 Hz, 3 H)

b) 向冷卻至0℃之8-(乙氧基羰基甲基-胺基)-2-甲基-異喹啉鎘碘化物(120 mg, 0.322 mmol)於3 mL MeOH及0.5 mL水中之溶液添加NaBH₄ (71 mg, 1.87 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。然後在減壓下移除MeOH，且將剩餘部分傾倒至水上。用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。此有機相不含產物。用EtOAc將水相再萃取兩次。用鹽水洗滌所得合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。此獲得71 mg (89%)黃色油狀標題化合物。

LC-B: $t_R = 0.48$ min; $[M+H]^+ = 249.3$ 。

此化合物部分地含有(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸甲酯，LC-B: $t_R = 0.43$ min; $[M+H]^+ = 235.2$

前體W4

(2-環丁基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)胺基乙酸甲酯

向(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸乙酯(步驟b之前體W1)(225 mg, 0.96 mmol)於5 mL MeOH中之溶液添加環丁酮(337 mg, 4.8 mmol)、ZnCl₂ (393 mg, 2.88 mmol)及NaBH₃CN (181 mg, 2.88 mmol)。

在室溫下將所得黃色混合物攪拌3天。添加水且用DCM將所得有機相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。所獲得之黃色油狀標題化合物(80%)未經進一步純化即原樣用於下一步驟中。

前體W5

(2-(2-順-氟環丙烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基乙酸乙酯

向(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸乙酯(步驟b之前體W1)(330 mg, 1 mmol)於4 mL DCM中之溶液添加順-2-氟-環丙烷甲酸(104 mg, 1 mmol)、HATU (457 mg, 1.2 mmol)，然後添加DIPEA (324 mg,

2.5 mmol)。在室溫下將所得黃色溶液攪拌1.5 h。將粗混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中，且用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。

$$\text{LC-A : } t_R = 0.79 \text{ min ; } [\text{M}+\text{H}]^+ = 321.2$$

前體W6

N-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基乙酸乙酯

向N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基乙酸乙酯前體AD1 (1 g, 2.73 mmol)、K₂CO₃ (0.471 g, 3.41 mmol)於20 mL MeCN中之溶液添加烯丙基溴化物(167 mg, 1.36 mol)，且在室溫下將反應混合物攪拌16 h。過濾掉白色懸浮液，並用EtOAc洗滌白色固體。在減壓下將濾液濃縮至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/ EtOAc梯度80:20)獲得425 mg (42%)黃色油狀子標題化合物。

$$\text{LC-A : } t_R = 0.65 \text{ min ; } [\text{M}+\text{H}]^+ = 371.0$$

前體W7

N-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基乙酸乙酯

向N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基乙酸乙酯前體AD1 (1097 mg, 2.99 mmol)於20 mL DCM中之溶液添加環丙烷甲醛(231 mg, 3.29 mmol)、DIPEA (773 mg, 5.98 mmol)及NaBH(OAc)₃ (761 mg, 3.59 mmol)。在室溫下將所得反應混合物攪拌1 h。

添加10 mL DCM及15 mL飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次，經MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下蒸發至乾燥。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：DCM / MeOH梯度100:0至90:10)獲得黃色油狀標題化合物。

$$\text{LC-A : } t_R = 0.67 \text{ min ; } [\text{M}+\text{H}]^+ = 385.1$$

前體W8

N-(2-乙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基乙酸乙酯(LC-A : $t_R = 0.65$ min ; $[M+H]^+ = 359.2$)係應用針對自**前體AD1**合成**前體W7**闡述之方法使用乙醛作為試劑來製備。

前體W9**(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙酸乙酯**

係遵循針對合成步驟d)之**前體C22**闡述之方法使用8-胺基-2-乙基-1,4-二氫-2*H*-異喹啉-3-酮替代5-胺基-2-乙基-1,4-二氫-2*H*-異喹啉-3-酮作為起始材料來製備。

8-胺基-2-乙基-1,4-二氫-2*H*-異喹啉-3-酮**a) (2-溴-6-硝基-苄基)-乙基-胺**

在室溫下，向2-溴-6-硝基苯甲醛(2.5 g, 10.9 mmol)於40 mL MeOH中之溶液添加THF中之2 M乙胺溶液(5.5 ml, 10.9 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌30 min，然後在5°C下緩慢添加NaBH₄ (473 mg, 12.5 mmol)，並在室溫下將混合物攪拌21 h。然後添加NaBH₄ (150 mg, 3.97 mmol)及THF中之2 M乙胺溶液(0.8 mL, 1.6 mmol)。在室溫下再保持2.5 h後，添加水且在減壓下移除MeOH。用EtOAc將水層萃取三次。經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾且濃縮至乾燥。

藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷 / EtOAc 95:5至70:30)獲得305 mg (11%)橙色油狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.45$ min ; $[M+H]^+ = 258.9$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 2.82 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H)

b) (2-溴-6-硝基-苄基)-乙基-胺基甲酸第三丁基酯

向(2-溴-6-硝基-苄基)-乙基-胺(305 mg, 1.18 mmol)於無水DCM

(10 mL)中之溶液添加TEA (182 mg, 1.78 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(257 mg, 1.18 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌3 h。然後用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，隨後用鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/ EtOAc 90:10至75:25)獲得329 mg (78%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : t_R = 0.97 min ; $[M+H]^+$ = 359.1 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.12 (bs, 2 H), 1.42 (bs, 9 H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)

c) {2-[(第三丁氧基羰基-乙基-胺基)-甲基]-3-硝基-苄基}-乙酸第三丁基酯

在氬氣氛下，將2-第三丁氧基-2-側氧基乙基氯化鋅(0.5 M於二乙醚溶液中) (3.3 mL, 1.63 mmol)添加至(2-溴-6-硝基-苄基)-乙基-胺基甲酸第三丁基酯(325 mg, 0.905 mmol)、Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0.0452 mmol)及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(17.8 mg, 0.0452 mmol)於無水5 mL二噁烷中之混合物中。在50℃下將反應混合物加熱16 h。冷卻後，再添加2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(18 mg, 0.0457 mmol)、Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0.0452 mmol)及2-第三丁氧基-2-側氧基乙基氯化鋅(0.5 M於二乙醚中) (1.7 mL, 0.815 mmol)。在50℃下將反應混合物攪拌5 h，然後在80℃下攪拌19 h。冷卻後，添加2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(18 mg, 0.0457 mmol)、Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0.0452 mmol, 0.05當量)及2-第三丁氧基-2-側氧基乙基氯化鋅(0.5 M於二乙醚中) (1.7 mL, 0.815 mmol)，且在80℃下將所得反應混合物加熱4 h。在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/ EtOAc / TEA 95 : 5 : 0.1)獲得57 mg (16%)黃色油狀子標題化合物。

LC-A : t_R = 1.03 min ; $[M+H]^+$ = 395.2

d) 2-乙基-8-硝基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮

將{2-[(第三丁氧基羰基-乙基-胺基)-甲基]-3-硝基-苯基}-乙酸第三丁基酯(55mg, 0.139 mmol)溶解於冷卻至0°C之1 mL TFA/DCM (2:1)混合物中。在0°C下將所得溶液攪拌1 h，然後在室溫下攪拌5 h。在減壓下在不加熱下移除溶劑。用DCM將粗殘餘物溶解3次，且每次皆在減壓下蒸發溶劑。將粗殘餘物溶解於1 mL吡啶中，添加DCC (83.4 mg, 0.404 mmol)及DMAP (51.4 mg, 0.421 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1.5 h。添加水，且用EtOAc將所得水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾，且在減壓下蒸發溶劑。

藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：DCM / MeOH 100 : 0至95 : 5)獲得30 mg (100%)黃色固體狀子標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.70$ min ; $[M+H]^+ = 262.1$

e) 向2-乙基-8-硝基-1,4-二氫-2H-異喹啉-3-酮(30 mg, 0.136 mmol)於1 mL丙酮中之溶液添加飽和NH₄Cl水溶液。將反應混合物冷卻至0°C，且緩慢添加Zn粉(92 mg, 23 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。添加EtOAc以及無水硫酸鈉(1g)。將所得懸浮液攪拌15 min，然後經矽藻土過濾，且用EtOAc沖洗，然後用EtOAc / MeOH (9:1)沖洗。在減壓下移除溶劑以獲得淡黃色固體狀純標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.440$ min ; $[M+H]^+ = 232.1$

前體AD1

N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙醯基)胺基乙酸乙酯鹽酸鹽

a) 8-(N-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁基酯

向8-(乙氧基羰基甲基-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體W1 (1.6 mg, 4.78 mmol)於20 mL DCM中之溶液添加TEA

(4.84 g, 47.8 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌5 min。然後逐滴添加TFAA (4.56 g, 21.5 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌30 min。添加飽和NaHCO₃水溶液，並用DCM將所得水相萃取兩次。經MgSO₄乾燥合併之有機相，過濾且在減壓下蒸發，以提供黃色油狀子標題化合物，其仍含有TEA但原樣用於下一步驟中。

LC-A: $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 431.0$

b) 向粗8-(N-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁基酯(2.6 g, 4.78 mmol)於15 mL DCM中之溶液逐滴添加二噁烷中之4 N HCl溶液(8.5 mL, 33.5 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌30 min，在60°C下攪拌2 h。冷卻後，在減壓下移除所有揮發物，以獲得黃色固體狀子標題化合物。

LC-A: $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 332.1$

實例185 N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺

a) *N*-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺

向*N*-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X1 (50 mg, 0.084 mmol)於0.5 mL MeOH及0.25 mL水中之溶液添加乙醛(7.9 mg, 0.179 mmol)，且在室溫下將所得溶液攪拌10 min。然後添加NaBH₃CN (29.3 mg, 0.467 mmol)，並在室溫下將混合物攪拌過夜。然後再添加乙醛(7.9 mg, 0.179 mmol)，且在室溫下將所得溶液再攪拌3 h。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上，且用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥，此獲得黃色固體狀粗子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.48 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 491.2$

b) 向N-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺(41.2 mg, 0.084 mmol)於1 mL MeOH中之溶液添加0.5 mL水及K₂CO₃ (69.7 mg, 0.504 mmol)，且在65℃下所得混合物攪拌4 h。冷卻後，用水稀釋混合物，並用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥，且藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.46$ min ; $[M+H]^+ = 395.3$

實例188

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺

a) *N-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-2,2,2-三氟-N-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺*

向N-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X1 (50 mg, 0.084 mmol)於0.6 mL DCM中之溶液添加TEA (34 mg, 0.336 mmol)及丙醯氯 (8.5 mg, 0.092 mmol)，且在室溫下將所得黃色溶液攪拌1 h。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上，並用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥，此獲得黃色固體狀粗子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.63$ min ; $[M+H]^+ = 519.1$

b) 將來自步驟a)之粗N-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺提交給製備步驟b)之實例185之條件，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.61$ min ; $[M+H]^+ = 423.1$

實例190

8-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-

異喹啉-2-甲酸甲酯

a) 8-[[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向N-[[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-(2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X1 (50 mg, 0.084 mmol)於0.6 mL DCM中之溶液添加TEA (34 mg, 0.336 mmol)及氯甲酸甲酯(8.7 mg, 0.092 mmol)，且在室溫下將所得黃色溶液攪拌2 h。將混合物傾倒至飽和水NaHCO₃溶液上，並用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥，此獲得黃色固體狀粗子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.65 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 521.1$

b) 將來自步驟a)之粗製物甲基8-[[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯提交給製備步驟b)之實例185之條件，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 425.1$

實例544

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲磺醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

a) N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟-N-(2-(甲磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)乙醯胺

向N-[[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-(2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X1 (20 mg, 0.035 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加甲磺醯氯(4 mg, 0.035 mmol)、吡啶(2.8 mg, 0.035 mmol)及DMAP (0.43 mg, 0.0035 mmol)，且在室溫下將所得黃色溶液攪拌過夜，然後再添加甲磺醯氯(4 mg, 0.035

mmol)、吡啶(2.8 mg, 0.035 mmol)及DMAP (0.43 mg, 0.0035 mmol)，並在室溫下將混合物攪拌24 h。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上，且用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥，此獲得黃色固體狀粗子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B： $t_R = 0.76\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 609.2$

b) 將來自步驟a)之粗N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟-N-(2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)乙醯胺提交給製備步驟b)之**實例185**之條件，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B： $t_R = 0.72\text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 513.0$

表27中所列示之**實例186-187 / 189 / 191-200 / 545 / 548-557 / 559-560 / 563-567**係應用分別針對**實例185**、**實例188**、**實例190**、**實例544**闡述之方法中之一種分別使用相應的前體及相應的醛、酮、羧酸醯氯或氯甲酸酯來製備。

表27：**實例186-187 / 189 / 191-200 / 545 / 548-557 / 559-560 / 563-567**

實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
186	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.56	409.4
187	N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.58	421.4
189	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.6	423.5
191	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.82	437.5

192	8-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丙基酯	0.92	453.4
193	N-苄基-2-(2-苄基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.63	457.4
194	N-苄基-2-(2-環己基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.68	463.5
195	2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.87	471.4
196	N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺	0.57	457.4
197	N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.63	483.4
198	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.62	491.4
199	2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.67	517.5
200	2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.67	543.4
實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-F)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
545	2-(2-苯磺醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.88	575.3
548	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺	0.45	478.3

549	1-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-環丁烷甲酸(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-醯胺	0.42	504.3
550	(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺	0.46	460.3
551	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.87	519.4
552	2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.86	539.3
553	8-([2-(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸異丙基酯	0.89	521.4
554	2-(2-環己基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.59	531.4
555	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.46	463.3
556	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.48	477.4
557	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.51	491.4
559	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.77	491.3
560	2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.78	503.3
563	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙基)-	0.54	505.4

	1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺		
564	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.45	449.4
565	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.51	515.4
566	2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺	0.43	490.4
567	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.43	464.3

實例546

8-([[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸二甲基醯胺

a) 8-(*N*-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)-*N,N*-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺

向*N*-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X1 (20 mg, 0.035 mmol)於0.5 mL DCM中之溶液添加二甲基胺甲醯氯(6 mg, 0.0564 mmol)及TEA (5.7 mg, 0.0564 mmol)，且在室溫下將所得黃色溶液攪拌過夜。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上，且用DCM將所得水相萃取兩次。將合併之有機相蒸發至乾燥，此定量地獲得黃色固體狀子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 602.4$

b) 將來自步驟a)之8-(*N*-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)-*N,N*-二甲基-3,4-二氫

異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺提交給製備步驟b)之**實例185**之條件，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.72$ min ; $[M+H]^+ = 506.3$

實例547

8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸甲基醯胺

a) 8-(*N*-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)-*N*-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺

在室溫下，向甲基胺鹽酸鹽(3.81 mg, 0.0564 mmol)於0.5 ml MeCN中之溶液添加Na₂CO₃ (10.4 mg, 0.123 mmol)及氯甲酸4-硝基苯基酯(9.24 mg, 0.0459 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。然後添加甲基胺鹽酸鹽(3.81 mg, 0.0564 mmol, 1.6當量)及Na₂CO₃ (10.4 mg, 0.123 mmol, 3.5當量)，且在室溫下將混合物攪拌4 h。然後逐滴添加0.5 ml MeCN中之*N*-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體**X1** (20 mg, 0.035 mmol)及TEA (0.00737 ml, 0.0529 mmol, 1.5當量)，並在室溫下將反應混合物攪拌4 h。然後添加水且用EtOAc萃取所得水相。經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。粗子標題化合物未經進一步純化即使用

LC-B : $t_R = 0.73$ min ; $[M+H]^+ = 588.2$

b) 將來自步驟a)之8-(*N*-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)-2-側氧基乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)-*N*-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-甲醯胺提交給製備步驟b)之**實例185**之條件，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.69$ min ; $[M+H]^+ = 492.3$

表28中所列示之**實例561-562**係應用針對**實例547**闡述之方法分別

使用前體X6及相應的胺來製備。

表28：實例561-562

實例編號	實例名稱	<i>t_R</i> [min] (LC-F)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
561	N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(吡咯啉-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺	0.83	532.4
562	8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸醯胺	0.68	478.3

實例558

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

向N-{{[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X6 (75 mg, 0.132 mmol)於5 mL 甲苯中之溶液添加TEA (53.5 mg, 0.529 mmol)，且在室溫下將所得溶液攪拌10 min，然後添加2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸鹽(60.4 mg, 0.265 mmol)，並在室溫下將所得混合物攪拌過夜，然後添加TEA (53.5 mg, 0.529 mmol)及2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸鹽(60.4 mg, 0.265 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌72 h。添加水並用DCM萃取所得水相。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。將粗製物溶解於5 mL MeOH中，且添加K₂CO₃ (108 mg, 0.78 mmol)及水，並在65℃下將所得混合物攪拌過夜。然後用少量水稀釋混合物，隨後添加DCM且分離各相。經Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物以獲得橙色固體狀標題化合物。



LC-A : $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 517.2$

前體X1

N-[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基]-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽

a) 8-[[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基]-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向8-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯實例181 (723 mg, 1.22 mmol)於15 mL DCM中之溶液添加TEA (1.34 g, 13.4 mmol)，且在室溫下將所得溶液攪拌5 min。然後緩慢逐滴添加TFAA (1.18 g, 5.66 mmol)，並在室溫下將所得棕色溶液攪拌1 h。用水、然後用鹽水將溶液洗滌兩次。在減壓下移除溶劑，且藉由矽膠墊上之快速過濾(溶析劑：EtOAc 100%，然後EtOAc / MeOH / 氨8:2:0.2)純化粗殘餘物，以獲得508 mg (74%)黃色泡沫狀子標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 563.1$

b) 向8-[[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基]-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(592 mg, 1.05 mmol)於8 mL二噁烷中之溶液添加二噁烷中之3.7 mL 4 N HCl溶液(14.8 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌1 h。在減壓下移除揮發物。將殘餘物與DCM共蒸發兩次。最後，在HV下乾燥固體殘餘物。此定量地獲得572 mg極易吸濕之淺黃色泡沫狀標題化合物，其在靜置時變成油狀物。

LC-B : $t_R = 0.45 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 463.0$

表29中所列示之前體X2-X4 / X6-X8係應用針對前體X1闡述之方法分別使用相應的前體Y2-Y4 / Y6-Y8來製備。

表29：前體X2-X4 / X6-X8

前體	前體名稱	t_R [min] (LC-A)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
X2	N-{[(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺二鹽酸鹽	0.59	525.3
X3	N-{[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺二鹽酸鹽	0.61	559.3
X4	N-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-2,2,2-三氟-N-{[(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-乙醯胺二鹽酸鹽	0.62	585.4
X6	N-{[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.58	531.4
X7	2,2,2-三氟-N-{[(2-吡咯啶-1-基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.61	557.2
X8	N-{[(2-二甲基胺基-乙基)-((3-三氟甲基-吡啶-2-基)-甲基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-乙醯胺二鹽酸鹽	0.54	532.4

表30中所列示之前體Y2-Y4 / Y6-Y8係應用針對實例181闡述之方法分別使用前體V1或前體V4及相應的胺來製備。

表30：前體Y2-Y4 / Y6-Y8

前體	前體名稱	t_R [min] (LC-A)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
Y2	8-({[(2-氯-苄基)-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.82	529
Y3	8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.84	563.2
Y4	4,4-二甲基-8-({[(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.83	589.2
Y6	8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.82	535.4
Y7	8-({[(2-吡咯啶-1-基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.85	561.1
Y8	8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-[(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-甲基]-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.80	536.4

前體V4

8-(羧甲基-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(LC-A : t_R = 0.81 min ; $[M+H]^+$ = 335.3 ; ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.64 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.9 Hz, 1 H), 5.22-6.12 (bs, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 3.40 (bs, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.26 (s, 6 H))係根據針對合成前體V1闡述之方法自前體W10開始製備。

前體 W10**8-(乙氧基羰基甲基-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯**

向8-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯(400 mg, 1.45 mmol)於5 mL MeCN中之溶液添加DIPEA (187 mg, 1.45 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌15 min。然後添加溴乙酸乙酯(242 mg, 1.45 mmol)，並在60°C下將所得溶液攪拌2 h，然後在室溫下攪拌過夜。然後將混合物傾倒至水上，用DCM將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌合併之有機相，然後用鹽水洗滌。經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠墊上之快速過濾(溶析劑：EtOAc /庚烷1:4)純化粗殘餘物，以獲得385 mg (73%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.96$ min ; $[M+H]^+ = 363.3$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.51 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 6 H)

實例 201**N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺**

向N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X5 (50 mg, 0.114 mmol)及甲醛(8.5 mg, 0.284 mmol)於0.25 mL水及0.5 mL MeOH中之溶液添加NaBH₃CN (17.8 mg, 0.284 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，並用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 382.1$

表31中所列示之**實例202-203 / 205**係應用針對**實例201**闡述之方法中之一種分別使用**前體X5**及相應的醛來製備。

表31：實例202-203 / 205

實例編號	實例名稱	t_R [min] (LC-C)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
202	8-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸甲酯	0.52	396.4
203	N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺	0.56	422.4
205	2-(2-苄甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺	0.57	424.4

實例204

8-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸甲酯

向N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺二鹽酸鹽**前體X5** (50 mg, 0.114 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加TEA (46 mg, 0.454 mmol)及氯甲酸甲酯(10.7 mg, 0.114 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，並用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 426.4$

實例206

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺

向N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺二鹽酸鹽前體X5 (50 mg, 0.114 mmol)於1 mL DCM中之溶液添加TEA (46 mg, 0.454 mmol)及丙醯氯(11.6 mg, 0.114 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，並用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得無色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.60$ min ; $[M+H]^+ = 424.3$

實例207 2-(2-苄甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺(LC-B : $t_R = 0.67$ min ; $[M+H]^+ = 472.3$)係根據針對製備**實例206**闡述之方法使用苄甲醯氯替代丙醯氯來製備。

前體X5

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺二鹽酸鹽

向8-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體Y5 (509 mg, 1.09 mmol)於8 mL二噁烷中之溶液添加二噁烷中之3.82 mL (15.3 mmol) 4 N HCl溶液。在室溫下將所得淡黃色溶液攪拌2 h。在減壓下移除揮發物，將殘餘物溶解於DCM中，且在減壓下移除溶劑。將此最後程序重複三次。此獲得480 mg (100%)淺黃色固體狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.43$ min ; $[M+H]^+ = 368.1$

表32中所列示之前體X9 / X12-X14係應用針對前體X5闡述之方法分別使用相應的前體Y9 / Y12-Y14來製備。

表32：前體X9 / X12-X14

前體	前體名稱	t_R [min] (LC-A)	MS數據 m/z [M+H] ⁺
X9	N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺二鹽酸鹽	0.55	436.3
X12	外消旋-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-((1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)丙醯胺二鹽酸鹽	0.56	450.2
X13	N-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-((1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)環丁烷-1-甲醯胺二鹽酸鹽	0.53	476.4
X14	(E)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-(1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)丙烯醯胺二鹽酸鹽	0.57	432.2

前體Y5

8-{{苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基}-甲氧基}-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向8-羧甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體V11 (400 mg, 1.3 mmol)、N-苄基-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 胺7 (232 mg, 1.3 mmol)及HATU (594 mmol, 1.56 mmol)於8 mL DCM中之溶液添加DIPEA (421 mg, 3.25 mmol)。在室溫下將所得黃色懸浮液攪拌2 h。然後添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相且經MgSO₄乾燥，過濾，然後在減壓下蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：DCM / MeOH 100:0至80:20)獲得509 mg (84%)黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.73 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 468.1$

表33中所列示之前體Y9 / Y12-Y14係應用針對前體Y5闡述之方法分別使用相應的前體V11-V14來製備。

表33：前體Y9 / Y12-Y14

前體	前體名稱	t_R [min] (方法 LC-A)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
Y9	8-{[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.82	536.4
Y12	外消旋-8-{1-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-乙氧基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.83	550.4
Y13	8-{1-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-環丁氧基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.85	576.4
Y14	8-{(E)-2-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-乙烯基}-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.84	532.2

前體V11

8-羧甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向8-乙氧基羰基甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體W11 (1.39 g, 3.85 mmol)於50 mL THF中之溶液添加1 M LiOH水溶液(20.8 mL, 20.8 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2.5 h。然後添加2 M HCl水溶液直至pH=4，且用EtOAc將所得酸性水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥且過濾。在減壓下蒸發溶劑，且在HV下乾燥，獲得1.21 g (100%)黃色固體狀標題化合物，其

原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.82 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 308.1$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37-7.51 (bs, 1 H), 7.13 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 6.81 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 6.62 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 4.67 (m, 4 H), 3.65 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2 H), 2.83 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H), 1.51 (s, 9 H)

表34中所列示之V12-V13係應用針對前體V11闡述之方法分別使用相應的前體W12-W13來製備。

表34：前體V12-V13

前體	前體名稱	t_R [min] (方法 LC-A)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
V12	外消旋-8-(1-羧-乙氧基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.85	322.1
V13	8-(1-羧-環丁氧基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.90	348.2

前體W11

8-乙氧基羧基甲氧基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向8-羥基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯[Bioorg.及Med. Chem. Letters **2006**, 16(13), 3415 - 3418] (300 mg, 1.2 mmol)於5 mL丙酮中之溶液添加 K_2CO_3 (249 mg, 1.8 mmol)及溴乙酸乙酯(201 mg, 1.2 mmol)。在70°C下將所得混合物攪拌2 h。冷卻後，將其傾倒至水上。用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，然後經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下蒸發溶劑，且在HV下乾燥，定量地獲得黃色油狀標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 336.1$; $^1\text{H-NMR}$ δ : 7.13 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 6.78 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H), 6.59 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 4.65

(s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.28 (m, 2 H), 3.66 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 4 H)

表35中所列示之W12-W13係應用針對前體W11闡述之方法分別使用相應的起始材料來製備。

表35：前體W12-W13

前體	前體名稱	t_R [min] (方法 LC-A)	MS數據 m/z $[M+H]^+$
W12	外消旋-8-(1-乙氧基羰基-乙氧基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	0.99	350.2
W13	8-(1-乙氧基羰基-環丁氧基)-3,4-二氫-1 <i>H</i> -異喹啉-2-甲酸第三丁基酯	1.02	376.3

前體V14

8-((*E*)-2-羧-乙烯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

係根據針對合成前體E1闡述之方法使用8-甲醯基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯替代5-甲醯基-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯來製備。

LC-A： $t_R = 0.85$ min； $[M-tBu+MeCN]^+ = 289.2$

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 6.40 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.68 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.53 (m, 9 H)

實例208

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-2,3-二氫-1*H*-異吡啶-4-基胺基)-乙醯胺

a) *N*-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(2-甲基-2,3-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)-乙醯胺

向N-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-N-(2,3-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺二鹽酸鹽**前體Z1** (50 mg, 0.0853 mmol)及甲醛(2.6 mg, 0.0853 mmol)於1 mL MeOH及0.25 mL水中之溶液添加NaBH₃CN (13.4 mg, 0.213 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發有機相以獲得29 mg (73%)黃色油狀粗子標題化合物。

b) 向N-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-2,2,2-三氟-N-(2-甲基-2,3-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)-乙醯胺(24.6 mg, 0.0531 mmol)於1 mL MeOH及0.5 mL水中之溶液添加K₂CO₃ (44 mg, 0.319 mmol)。在65°C下將所得混合物攪拌2 h，然後在室溫下攪拌過夜。冷卻後，添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發有機相，且藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物，以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.43$ min ; $[M+H]^+ = 367.1$

實例209

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-2,3-二氫-1*H*-異吡啶-4-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺(LC-B : $t_R = 0.47$ min ; $[M+H]^+ = 407.1$)係根據針對製備**實例208**闡述之方法使用**前體Z1**及環丙烷甲醛作為起始材料來製備。

前體Z1

N-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-N-(2,3-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)-2,2,2-三氟-乙醯胺二鹽酸鹽

a) 4-[[[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基]-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-1,3-二氫-異吡啶-2-甲酸第三丁基酯

向4-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-1,3-二氫-異吡啶-2-甲酸第三丁基酯**前體AA1** (270 mg, 0.495 mmol)於5 mL

DCM中之溶液添加TEA (200 mg, 1.98 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌5 min，然後添加TFAA (208 mg, 0.99 mmol)，並在室溫下將所得混合物攪拌1 h。用水及鹽水洗滌有機相。經MgSO₄乾燥有機相，過濾並在減壓下移除溶劑，以獲得214 mg (79%)黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.75$ min ; $[M+H]^+ = 549.0$

b) 向4-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胺基]-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯(210 mg, 0.383 mmol)於5 mL二噁烷中之溶液添加二噁烷中之1.34 mL 4 N HCl溶液。在室溫下將所得棕色懸浮液攪拌過夜。將溶劑與EtOAc共蒸發兩次。在HV下乾燥後，此獲得228 mg (114%)仍含有一些二噁烷之標題化合物。將其原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.48$ min ; $[M+H]^+ = 448.9$

前體AA1

4-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基]-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯

向4-(羧甲基-胺基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯前體AB1 (300 mg, 1.03 mmol)及*N*-苄基-*N*',*N*'-二甲基乙烷-1,2-二胺 胺7 (183 mg, 1.03 mmol)及HATU (468 mg, 1.03 mmol)於5 mL DCM中之溶液添加DIPEA (332 mg, 2.57 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。添加飽和NaHCO₃水溶液，且用DCM將所得水相萃取兩次。在減壓下蒸發合併之有機相。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：EtOAc / MeOH 100:0至80:20)獲得339 mg (73%)黃色油狀標題化合物。

LC-B : $t_R = 0.73$ min ; $[M+H]^+ = 453.1$

前體AB1

4-(羧甲基-胺基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯

向4-(乙氧基羰基甲基-胺基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯前體AC1 (1.09 g, 3.06 mmol)於50 mL THF中之溶液添加18.4 mL (18.4 mmol) 1 N LiOH水溶液，在室溫下將所得混合物攪拌過夜。用2 N HCl水溶液將混合物酸化至pH=4，且用DCM將所得水相萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，以獲得833 mg (93%)紫色固體狀標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 293.0$; ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ : 7.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 6.56 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 6.30 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J = 10.5$ Hz, 2 H), 4.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 1.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 9 H)

前體AC1

4-(乙氧基羰基甲基-胺基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯

a) 4-胺基-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯

向4-胺基-異吲哚啉[J. Pharm. Sci. 1964, 53, 981] (500 mg, 3.73 mmol)於10 mL二噁烷中之溶液添加1 N NaOH水溶液(3.73 mL, 3.73 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(813 mg, 3.73 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。將反應混合物傾倒至水上，且用EtOAc將所得水相萃取兩次。用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥。然後將其過濾且在減壓下移除溶劑。在HV下乾燥後，獲得769 mg (88%)子標題化合物。將其原樣用於下一步驟中。

LC-B: $t_R = 0.69$ min; $[M\text{-第三-Bu} + \text{MeCN}]^+ = 220.1$

b) 向4-胺基-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁基酯(769 mg, 3.02 mmol)於10 mL MeCN中之溶液添加DIPEA (585 mg, 4.53 mmol)及溴乙酸乙酯(504 mg, 3.02 mmol)。在60°C下將所得混合物攪拌17 h。冷卻後，將混合物傾倒至水上，且用DCM將所得水相萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機相。經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。

此定量地獲得棕色油狀標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.94$ min ; $[M+MeCN]^+ = 321.1$

實例568

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基甲基)-1-(2-二甲基胺基-乙基)-1-(2-三氟甲基-苄基)-脲

在室溫下，將1-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基甲基)-1-(2-三氟甲基-苄基)-脲前體AD1 (89 mg, 0.18 mmol)及環丙烷甲醛(12.6 mg, 0.18 mmol)於1 mL MeOH及0.5 mL水中之溶液攪拌5 min。然後添加NaBH₃CN (28.3 mg, 0.45 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌1 h。然後將其傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中，並用DCM將所得水相萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由製備型HPLC (方法E)純化粗殘餘物以獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.58$ min ; $[M+H]^+ = 486.3$

前體AE1

1-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基甲基)-1-(2-三氟甲基-苄基)-脲

向5-[3-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-三氟甲基-苄基)-脲基甲基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯前體AF1 (170 mg, 0.197 mmol)於5 mL DCM中之溶液添加0.5 mL TFA。在室溫下將淡黃色溶液攪拌過夜。然後將反應混合物傾倒至水中。然後用飽和NaHCO₃水溶液鹼化(pH=8-9)所得水相，且用DCM萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。此定量地獲得黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.54$ min ; $[M+H]^+ = 435.2$

前體AF1

5-[3-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-三氟甲基-苄基)-脲基甲基]-3,4-二氫-

1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯

向冷卻至0℃之5-胺基甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯[CAS 編號1196156-49-6] (150 mg, 0.549 mmol)於0.5 mL水中之溶液添加CDI (125 mg, 0.768 mmol)。經1 h將所得懸浮液升溫至室溫，然後添加N,N-二甲基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 **胺45** (189 mg, 0.768 mmol)，且在室溫下將反應物攪拌過夜。然後將混合物稀釋於DCM中且分離各層。用DCM將水相萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/ EtOAc 95:5至60:40)獲得128 mg (44%)黃色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.80$ min ; $[M+H]^+ = 535.6$

實例569**3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基甲基)-1-(2-二甲基胺基-乙基)-1-(2-三氟甲基-苄基)-脲****a) 2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲脒**

在室溫下，向1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲脒鹽酸鹽(500 mg, 2.57 mmol)於8 mL DCM中之溶液添加環丙烷甲醛(180 mg, 2.57 mmol)及DIPEA (398 mg, 3.08 mmol)。將溶液攪拌10 min，然後添加NaBH(OAc)₃ (1089 mg, 5.14 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 h，然後將其傾倒至水中，且用DCM將所得水相萃取兩次。在真空中蒸發溶劑，獲得540 mg (99%)黃色油狀子標題化合物，其原樣用於下一步驟中。

LC-B : $t_R = 0.49$ min ; $[M+H]^+ = 213.4$

b) (2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基) 甲胺

在室溫下，向CoCl₂ (258 mg, 1.98 mmol)於10 mL MeOH中之溶液逐滴添加2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-甲脒(540 mg, 1.65

mmol)於5 mL MeOH中之溶液。將所得紫色溶液攪拌10 min，然後利用冰浴冷卻至0°C。然後逐份緩慢添加NaBH₄ (313 mg, 8.27 mmol)，且在0°C下將所得黑色懸浮液攪拌1 h，然後在室溫下攪拌過夜。將溶液再冷卻至0°C，且再添加100 mg CoCl₂及100 mg NaBH₄，並在室溫下持續攪拌6 h。向黑色懸浮液添加飽和NH₄Cl水溶液，且在室溫下將此兩相混合物攪拌30 min。然後藉由添加25% NH₄OH水溶液將其鹼化至pH=12。用DCM將所得水相萃取三次，且用NaCl洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：DCM / MeOH 100:0至80:20)獲得75 mg (21%)棕色油狀標題化合物。

LC-A: $t_R = 0.27$ min; $[M+H]^+ = 217.3$

c) 標題化合物係以下列方式獲得：使用針對合成前體AF1闡述之方法自(2-(環丙基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)甲胺(75 mg, 0.239 mmol)及胺45獲得棕色油狀標題化合物。

LC-A: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 489.5$

實例573：

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺

a) 乙酸乙醯氧基-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基酯

在-10°C下經15 min，將剛剛蒸餾之二乙醯氧基乙醯氯(McCauly, R. J. 美國專利3,896,170, 1975) (1.42 g, 6.81 mmol)於5 mL DCM中之溶液逐滴添加至N,N-二甲基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺(1.29 g, 5.24 mmol)及KHCO₃ (2.622 g, 26.2 mmol)於5 mL DCM中之懸浮液中。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。添加20 mL水。分離各層。用20 mL DCM將水層萃取兩次。用25 mL飽和NaHCO₃水溶液及25 mL鹽水

洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發，以遞送2.05 g淺黃色油狀標題化合物；LC-A： t_R = 0.63 min；[M+H]⁺ = 405.10

b) 在40°C下，將乙酸乙醯氧基-[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基酯(552 mg, 1.23 mmol)、乙酸(3.8 mg, 0.06 mmol)及2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺(140 mg, 0.737 mmol)於10 mL MeOH中之溶液攪拌18 h。將反應混合物冷卻至室溫並用NaBH₃CN (77.2 mg, 1.23 mmol)處理，攪拌1.5 h，且再用NaBH₃CN (38.6 mg, 0.62 mmol)處理18 h。用3 mL水驟冷反應混合物並在減壓下蒸發。將殘餘物於20 mL 1 N NaOH水溶液與20 mL DCM之間分配。分離各層。用20 mL DCM將水層萃取兩次。用25 mL鹽水洗滌合併之有機相，然後經MgSO₄乾燥。藉由製備型HPLC (方法D)純化粗殘餘物以獲得0.221 g黃色固體狀標題化合物。LC-C： t_R = 0.58 min；[M+H]⁺ = 477.12

實例574：

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-氟-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺(LC-C： t_R = 0.58 min；[M+H]⁺ = 496.10)係根據針對實例573闡述之方法自**2-(3-氟-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺**製備

2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺係以下列方式獲得：根據上文所闡述之步驟a)之反應B3使用5-胺基異喹啉及1-碘丙烷製備中間體5-胺基-2-丙基-異喹啉-2-鎢碘化物，根據反應步驟b)之反應B3還原該中間體，以獲得淡紅色油狀標題化合物。LC-A： t_R = 0.34 min；[M+H]⁺ = 191.27

2-(3-氟-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺係以下列方式獲得：根據上文所闡述之步驟a)之反應B3使用5-胺基異喹啉及1-氟-3-碘丙烷製

備中間體5-胺基-2-(3-氟丙基)-異喹啉-2-鎘碘化物，根據反應步驟b)之反應B3還原該中間體，以獲得淡紅色油狀標題化合物。LC-A： $t_R = 0.28 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 209.19$

胺構造塊

胺1-162在市面上有售或係遵循下文所闡述之方法中之一種來製備：

胺22

方法A

N'-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺

向3-氯-2-甲醯基吡啶(1.5 g, 10.6 mmol)於25 mL DCM中之溶液添加2-二甲基胺基-乙胺(1.27 mL, 11.7 mmol)及DIPEA (3.6 mL, 21.2 mmol)。用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.37 g, 15.9 mmol)逐份處理所得溶液，且在室溫下攪拌18 h。用10 mL DCM稀釋反應混合物，且用25 mL飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。用20 mL DCM將水相萃取兩次。用70 mL鹽水洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發。此獲得無色液體狀標題化合物(1.6g, 71%)。LC-A： $t_R = 0.20 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 214.17$

胺50

方法B

N,N-二甲基-N'-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙烷-1,2-二胺

向3-(三氟甲基)苯乙基溴化物(1.34 mL, 7.9 mmol)於20 mL EtOH中之溶液添加NaI (3.58 g, 23.9 mmol)。將懸浮液回流1 h。將混合物冷卻至室溫，然後逐滴添加2-二甲基胺基-乙胺(4.32 mL, 39.5 mmol)於15 mL EtOH中之溶液。在室溫下將混合物攪拌2 h，然後回流過夜。將混合物冷卻至室溫，且蒸發EtOH。添加50 mL DCM，且過濾掉白色固體。用50 mL水洗滌母液，然後用25 mL DCM將水相萃取兩

次。經 MgSO_4 乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠上之急驟層析($\text{EtOAc} / \text{MeOH} / \text{TEA}$ 80 : 18 : 2)獲得0.84 g (41%)淺橙色油狀標題化合物。LC-B : $t_R = 0.50$ min ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261.22$

胺128

方法C

[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-胺
a) (2-三氟甲基-苄基胺基)-乙酸乙酯

在室溫下，向2-(三氟甲基)苯甲醛(0.379 mL, 2.87 mmol)於30 mL DCM中之溶液添加甘胺酸乙酯鹽酸鹽(401 mg, 2.87 mmol)、DIPEA (0.949 mL, 5.74 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(913 mg, 4.31 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌過夜，然後在回流下攪拌6 h。將混合物冷卻至室溫，然後用30 mL飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(庚烷/ EtOAc 1:0 至4:1)獲得0.35 g無色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.56$ min ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262.12$

b) N-(第三丁氧基羰基)-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙酸乙酯

在室溫下，向(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙酸乙酯(290 mg, 1.11 mmol)於10 mL DCM中之溶液添加TEA (0.232 mL, 1.67 mmol)，然後添加二碳酸二-第三丁基酯(242 mg, 1.11 mmol)。在室溫下將混合物攪拌72 h。用10 mL飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌反應混合物，然後用10 mL鹽水洗滌，然後經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且蒸發，以獲得0.395 g無色油狀標題化合物。

LC-A : $t_R = 0.99$ min ; $[\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)]^+ = 305.93$

c) 在 0°C 下，將三甲基鋁於甲苯中之2 M溶液(1.18 mL, 2.35 mmol)添加至3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(244 mg, 1.88 mmol)於5 mL DCE中之溶液中，然後在室溫下將混合物攪拌45 min。添加N--(第三

丁氧基羰基)-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙酸乙酯(340 mg, 0.941 mmol)於5 mL DCE中之溶液，且在85°C下將反應混合物攪拌2 h。將混合物冷卻至0°C並用10 mL DCM稀釋。緩慢添加20 mL飽和NaHCO₃水溶液。用20 mL DCM將水層萃取兩次，且經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(庚烷/ EtOAc 4:1至0:1)獲得0.188 g淡黃色油狀標題化合物。LC-A: $t_R = 0.55$ min; $[M+H]^+ = 309.04$

胺130

方法D

[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-乙基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺

將硼氫化鈉(225 mg, 5.94 mmol)於5 mL THF中之溶液冷卻至0°C，然後在0°C下逐滴添加碘(603 mg, 2.37 mmol)於5 mL THF中之溶液。完成添加後，將[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-胺(183 mg, 0.594 mmol)於5 mL THF中之溶液緩慢添加至BH₃無色溶液中，且然後將反應混合物升溫至室溫，並在室溫下攪拌過夜，然後在70°C下在密封管中攪拌3 h。將反應混合物冷卻至0°C且添加25 mL水。然後用25 mL EtOAc將混合物萃取兩次。經Na₂SO₄乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。

然後將粗殘餘物溶解於密封管中之8 mL MeOH中，用3 mL二噁烷中之4 M HCl處理，且在50°C下振盪6 h。然後將混合物冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物溶解於25 mL EtOAc中，且用25 mL飽和NaHCO₃水溶液洗滌兩次。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠上之急驟層析(庚烷 / EtOAc 4:1至3:2)獲得0.161 g淡黃色油狀標題化合物。LC-B: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 295.06$

胺142

方法E

外消旋-1-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丙-2-醇

在室溫下，向2-(三氟甲基)苄基胺(500 mg, 2.85 mmol)及外消旋-環氧丙烷(0.2 mL, 2.85 mmol)於10 mL MeCN中之溶液一次性添加三氟甲烷磺酸鈣(483 mg, 1.43 mmol)。在室溫下將黃色溶液攪拌2 h。然後蒸發MeCN，添加25 mL水，且用10 mL EtOAc將混合物萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：DCM/(MeOH中之0.4% TEA) 99:1至95:5)獲得0.504 g淡黃色油狀標題化合物。LC-A： $t_R = 0.49$ min； $[M+H]^+ = 234.24$

胺152**方法F****2-甲基-4-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丁-2-醇****a) 3-((2-(三氟甲基)苄基)胺基)丙酸乙酯**

在室溫下，將2-三氟苄基胺(500 mg, 2.85 mmol)及丙烯酸乙酯(0.31 mL, 2.85 mmol)於5 mL EtOH中之溶液攪拌過夜。添加25 mL水且用20 mL DCM將水溶液萃取兩次。用25 mL鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/ EtOAc 1:1至1:4)獲得0.731 g無色油狀標題化合物。LC-A： $t_R = 0.58$ min； $[M+H]^+ = 276.31$

b) 3-((第三丁氧基羰基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基)丙酸乙酯

用二碳酸二-第三丁基酯(635 mg, 3 mmol)處理3-((2-三氟甲基-苄基)胺基)丙酸乙酯(430 mg, 1.5 mmol)於5 mL THF中之溶液，且在室溫下攪拌過夜。添加2-二甲基胺基-乙胺(264 mg, 3 mmol)，且在室溫下持續攪拌15 min。添加25 mL飽和NH₄Cl水溶液，且用25 mL DCM將殘餘水溶液萃取兩次。用25 mL鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/ EtOAc 19:1至4:1)獲得0.491 g無色油狀標題化合物。LC-A： $t_R = 1.01$ min；

$$[M+H]^+ = 376.25$$

c) (3-羥基-3-甲基丁基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基甲酸第三丁基酯

在-78℃下在氬下經20 min，將3-((第三丁氧基羰基)(2-三氟甲基-苄基)胺基)丙酸乙酯(491 mg, 1.3 mmol)於4 mL THF中之溶液添加至1.6 M甲基鋰於二乙醚中之溶液(2.28 mL, 3.65 mmol)中。將所得褐色溶液攪拌1.5 h，然後藉由添加25 mL水驟冷。用25 mL EtOAc將混合物萃取兩次。用25 mL飽和NaHCO₃水溶液洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/EtOAc 19:1至0:1)獲得0.253 g無色油狀標題化合物。LC-A： $t_R = 0.94$ min； $[M+H]^+ = 362.23$

d) 2-甲基-4-((2-(三氟甲基)苄基)胺基)丁-2-醇

用二噁烷中之4 N HCl溶液(0.332 mL, 2.1 mmol)處理(3-羥基-3-甲基丁基)(2-(三氟甲基)苄基)胺基甲酸第三丁基酯(253 mg, 0.7 mmol)於5 mL DCM中之溶液，且在室溫下攪拌1 h。用25 mL飽和NaHCO₃水溶液處理反應混合物，並用25 mL DCM萃取兩次。用25 mL飽和NaHCO₃水溶液洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，以獲得0.178 g褐色油狀標題化合物。LC-A： $t_R = 0.56$ min； $[M+H]^+ = 262.31$

下表36中所列示之胺在市面上有售或係藉由應用上文所提及方法A、B、C、D、E或F中之任一者使用市售起始材料或構造塊(其合成闡述於表36後)來製備。所製備之胺之特徵在於其LC數據。

表36

胺 編號	化合物名稱
1	(2-氯-苄基)-乙基-胺
2	2-苄基胺基-乙醇
3	3-(苄基胺基)丙腈

4	苄基-環丙基甲基-胺
5	1-甲基-3-苯基六氫吡咩
6	環丙基-(2,3-二甲基-苄基)-胺
7	N-苄基-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺
8	3-苄基胺基-丙醯胺
9	苄基-(3-甲基-丁基)-胺
10	N'-苄基-N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺
11	N,N-二甲基-N'-苄基-乙烷-1,2-二胺
12	N,N-二甲基-N'-(3-甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺
13	N,N-二甲基-N'-(4-甲基苄基)乙烷-1,2-二胺
14	N,N-二甲基-N'-(2-甲基苄基)乙烷-1,2-二胺
15	[(4-氯苄基)甲基][2-(二甲基胺基)乙基]胺
16	N'-(3-氯-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
17	N'-(2-氯苄基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺
18	N'-(4-氟-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
19	N'-(3-氟-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
20	N'-(2-氟-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
21	苄基胺基-乙酸乙酯
22	N'-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
23	3-(苄基胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 277.2$
24	N,N-二甲基-N'-(2-鄰甲苯基-乙基)-乙烷-1,2-二胺
25	苄基[2-(二乙基胺基)乙基]胺
26	N'-(4-甲氧基-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
27	N'-(3-甲氧基-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
28	N'-(2-甲氧基-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺
29	苄基-吡啶-2-基甲基-胺
30	苄基-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺
31	N-苄基-N-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺
32	苄基-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基甲基)-胺
33	N'-苄基-正丁基-N-甲基-乙烷-1,2-二胺

34	N,N-二甲基-N'-((E)-2-甲基-3-苯基-烯丙基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.47 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 219.5$
35	3-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丙腈
36	N-苄基-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙胺 LC-A : $t_R = 0.31 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 219.5$
37	(2-氯-苄基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺
38	(2-氟-苄基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺
39	2-(1-甲基吡咯啉-2-基)-N-苄乙基乙胺
40	(2-氯-4-氟-苄基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺
41	(2,4-二氟-苄基)-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-胺
42	N-苄基-N-[2-(4-氟苯基)乙基]胺
43	N,N-二甲基-N'-(3-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺
44	N,N-二甲基-N'-(4-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺
45	N,N-二甲基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺
46	(3-甲基-丁基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺
47	N,N-二甲基-N'-(6-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.30 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 248.1$
48	N,N-二甲基-N'-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.25 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 248.1$
49	N'-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R =$ 0.42 min ; $[M+H]^+ = 265.1$
50	N,N-二甲基-N'-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙烷-1,2-二胺
51	N,N-二甲基-N'-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.46 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 261.1$
52	N,N-二甲基-N'-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.48 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 261.1$
53	N,N-二甲基-N'-{1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}乙烷-1,2-二胺
54	[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基][2-(二甲基胺基)乙基]胺
55	(E)-N-(2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基)-3-苯基丙-2-烯-1-胺
56	N-(2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基)-3-苯基丙-1-胺 LC-A : $t_R = 0.41 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 247.3$

57	(E)-2-甲基-N-(2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基)-3-苯基丙-2-烯-1-胺 LC-A : $t_R = 0.57 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 259.1$
58	(四氫-吡喃-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺
59	(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺
60	(2-吡咯啉-1-基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺
61	(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺
62	1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)六氫吡啶-3-胺
63	N,N-二乙基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺
64	3-(苄基胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯
65	4-[(2-三氟甲基-苄基胺基)-甲基]-3H-吡啶-2-酮 LC-A : $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 283.6$
66	1-[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-吡咯啉-2-酮 LC-A : $t_R = 0.51 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 287.2$
67	(2-嗎啉-4-基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺
68	1-[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-咪唑啉-2-酮 LC-A : $t_R = 0.51 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 288.6$
69	2-(((2-(三氟甲基)苄基)胺基)甲基)環丙烷甲酸乙酯 LC-A : $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 302.1$
70	1-(1-乙基-1H-吡啶-3-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙胺 LC-A : $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 298.5$
71	[2-(4-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 319.1$
72	(2-苄基氧基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 310.1$
73	甲基-[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 333.2$
74	2,2-二甲基-4-(((2-(三氟甲基)苄基)胺基)甲基)噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 389.0$
75	外消旋-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 287.17$

76	(3-吡咯啉-1-基-丙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 287.18$
77	(2-苄基胺基-乙基)-甲基-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 265.2$
78	4-苄基胺基-六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 291.12$
79	甲基-{2-[(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 334.23$
80	4-(2-三氟甲基-苄基胺基)-六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.72 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 359.18$
81	外消旋-3-[(2-三氟甲基-苄基胺基)-甲基]-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 359.16$
82	外消旋-3-(2-三氟甲基-苄基胺基)-吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 345.23$
83	N,N-二甲基-N'-嘧啶-4-基甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.54 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 181.3$
84	N,N-二甲基-N'-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 1.19 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 194.2$
85	N,N-二甲基-N'-吡啶-2-基甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 180.3$
86	N,N-二甲基-N'-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 1.13 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 194.3$
87	N,N-二甲基-N'-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 1.0 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 194.2$
88	N,N-二甲基-N'-嘧啶-2-基甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 181.2$
89	N'-(5-氯-吡啶-2-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 1.18 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 214.2$
90	N'-(5-氯-吡啶-3-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺

	LC-G : $t_R = 1.08$ min ; $[M+H]^+ = 214.2$
91	N,N-二甲基-N'-吡啶-3-基甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.63$ min ; $[M+H]^+ = 180.3$
92	N,N-二甲基-N'-(2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑-3-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.61$ min ; $[M+H]^+ = 183.3$
93	N,N-二甲基-N'-噻唑-2-基甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.73$ min ; $[M+H]^+ = 186.2$
94	N,N-二甲基-N'-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.90$ min ; $[M+H]^+ = 200.2$
95	N'-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.90$ min ; $[M+H]^+ = 198.2$
96	N,N-二甲基-N'-吡啶-4-基甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.60$ min ; $[M+H]^+ = 180.3$
97	N,N-二甲基-N'-(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.77$ min ; $[M+H]^+ = 184.3$
98	N'-(2,6-二氟-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 1.12$ min ; $[M+H]^+ = 215.2$
99	N'-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.83$ min ; $[M+H]^+ = 198.2$
100	N-(2-二甲基胺基-嘧啶-5-基甲基)-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-G : $t_R = 0.92$ min ; $[M+H]^+ = 224.2$
101	[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.65$ min ; $[M+H]^+ = 319.08$
102	(<i>S</i>)-3-[(2-三氟甲基-苄基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.70$ min ; $[M+H]^+ = 359.27$
103	(<i>R</i>)-3-[(2-三氟甲基-苄基胺基)-甲基]-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.70$ min ; $[M+H]^+ = 359.23$
104	(3,3-二甲基-丁基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.69$ min ; $[M+H]^+ = 260.22$
105	(3,3-二甲基-丁基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺 LC-A : $t_R = 0.64$ min ; $[M+H]^+ = 261.22$

106	(3,3-二甲基-丁基)-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺 LC-A : $t_R = 0.59$ min ; $[M+H]^+ = 207.27$
107	4-[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-六氫吡嘰-1-甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.61$ min ; $[M+H]^+ = 388.26$
108	(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.43$ min ; $[M+H]^+ = 287.31$
109	(2-氮雜環庚-1-基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.47$ min ; $[M+H]^+ = 301.23$
110	N,N-二異丙基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.46$ min ; $[M+H]^+ = 303.22$
111	N-環丙基-N-甲基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.42$ min ; $[M+H]^+ = 273.17$
112	N,N-二甲基-N'-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.41$ min ; $[M+H]^+ = 263.14$
113	4-(2-三氟甲基-苄基胺基)-環hexanol LC-A : $t_R = 0.50$ min ; $[M+H]^+ = 274.02$
114	1-甲氧基-3-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丙-2-醇 LC-A : $t_R = 0.51$ min ; $[M+H]^+ = 264.14$
115	(2-三氟甲基-苄基)-(3,3,3-三氟-丙基)-胺 LC-A : $t_R = 0.59$ min ; $[M+H]^+ = 272.26$
116	(2-甲氧基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.52$ min ; $[M+H]^+ = 234.2$
117	[1,4]二噁烷-2-基甲基-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.53$ min ; $[M+H]^+ = 276.75$
118	N,N-二甲基-N'-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.37$ min ; $[M+H]^+ = 263.16$
119	N,N-二甲基-N'-(4-三氟甲氧基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.42$ min ; $[M+H]^+ = 263.15$
120	[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.57$ min ; $[M+H]^+ = 323.06$
121	N-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺

	LC-A : $t_R = 0.65$ min ; $[M+H]^+ = 315.08$
122	[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺 LC-A : $t_R = 0.48$ min ; $[M+H]^+ = 324.09$
123	N-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-N'-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.61$ min ; $[M+H]^+ = 317.2$
124	[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.64$ min ; $[M+H]^+ = 323.06$
125	[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.62$ min ; $[M+H]^+ = 309.07$
126	[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺 LC-A : $t_R = 0.58$ min ; $[M+H]^+ = 324.08$
127	[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺 LC-A : $t_R = 0.56$ min ; $[M+H]^+ = 310.07$
128	[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.55$ min ; $[M+H]^+ = 309.04$
129	[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺 LC-A : $t_R = 0.51$ min ; $[M+H]^+ = 310.02$
130	[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-乙基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.59$ min ; $[M+H]^+ = 295.06$
131	(2-甲烷磺醯基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.51$ min ; $[M+H]^+ = 282.09$
132	N-[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-甲烷磺醯胺 LC-A : $t_R = 0.50$ min ; $[M+H]^+ = 297.25$
133	N-乙基-N-甲基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.40$ min ; $[M+H]^+ = 261.31$
134	乙基-[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯

	LC-A : $t_R = 0.72$ min ; $[M+H]^+ = 347.30$
135	2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙烷磺酰胺 LC-A : $t_R = 0.46$ min ; $[M+H]^+ = 283.22$
136	N'-(2-溴-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.31$ min ; $[M+H]^+ = 259.01$
137	[2-(2-溴-苄基胺基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.66$ min ; $[M+H]^+ = 343.02$
138	N'-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.21$ min ; $[M+H]^+ = 260.06$
139	N'-(3-溴-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.36$ min ; $[M+H]^+ = 257.05$
140	N'-(4-溴-苄基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.36$ min ; $[M+H]^+ = 257.05$
141	N'-(3-溴-吡啶-4-基甲基)-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.22$ min ; $[M+H]^+ = 258.06$
142	外消旋-1-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丙-2-醇 LC-A : $t_R = 0.49$ min ; $[M+H]^+ = 234.23$
143	2-甲基-1-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丙-2-醇 LC-A : $t_R = 0.52$ min ; $[M+H]^+ = 248.25$
144	外消旋-1,1,1-三氟-3-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丙-2-醇 LC-A : $t_R = 0.59$ min ; $[M+H]^+ = 288.21$
145	1-[(2-三氟甲基-苄基胺基)-甲基]-環戊醇 LC-A : $t_R = 0.58$ min ; $[M+H]^+ = 274.06$
146	N-(4-甲氧基苄基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-N'-(2-(三氟甲基)苄基)乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.79$ min ; $[M+H]^+ = 421.19$
147	烯丙基-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺 LC-A : $t_R = 0.39$ min ; $[M+H]^+ = 163.12$
148	N-烯丙基-N-甲基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.43$ min ; $[M+H]^+ = 273.14$
149	N-(2-氟-乙基)-N-甲基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺

	LC-A : $t_R = 0.42 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 279.10$
150	(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 260.28$
151	N-甲基-N-丙-2-炔基-N'-(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.47 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 271.12$
152	2-甲基-4-(2-三氟甲基-苄基胺基)-丁-2-醇 LC-A : $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 262.31$
153	[2-(2-氯-苄基胺基)-乙基]-甲基-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 299.27$
154	{2-[(3-氯-吡啶-2-基甲基)-胺基]-乙基}-甲基-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.59 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 300.27$
155	噻唑-5-基甲基-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 273.19$
156	(2-氯-苄基)-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-胺 LC-A : $t_R = 0.50 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 289.25$
157	乙基-[2-(2-三氟甲基-苄基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁基酯 LC-A : $t_R = 0.72 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 347.30$
158	N-[5-(4-氟-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺 LC-A : $t_R = 0.47 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 289.09$
159	(3-氯-吡啶-2-基甲基)-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-胺 LC-A : $t_R = 0.42 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 290.05$
160	異噁唑-5-基甲基-(2-三氟甲基-苄基)-胺 LC-A : $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 257.24$
161	1-[(3-氯-吡啶-2-基甲基)-胺基]-2-甲基-丙-2-醇 LC-A : $t_R = 0.41 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 215.32$
162	1-[(3-溴-吡啶-2-基甲基)-胺基]-2-甲基-丙-2-醇 LC-A : $t_R = 0.43 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 259.26$

構造塊

5-(4-氟-苯基胺基)-吡啶-2-甲醛

a) (6-[1,3]二氧雜環戊-2-基-吡啶-3-基)-(4-氟-苯基)-胺

將5-溴-2-[1,3]二氧雜環戊-2-基-吡啶(6.8 g, 29.6 mmol)、4-氟苯胺(3.94 g, 35.5 mmol)、Pd₂dba₃ (1.35 g, 1.48 mmol)、XPhos (1.41 g, 2.96 mmol)及NaOtBu (3.98 g, 41.4 mmol)於100 mL二噁烷中之懸浮液加熱至100°C且保持5 h。將混合物冷卻至室溫，並用100 mL EtOAc稀釋且經由矽藻土墊過濾。用100 mL 10% NaHCO₃水溶液及100 mL鹽水洗滌所得溶液。經MgSO₄乾燥有機層並在減壓下蒸發。藉由矽膠上之急驟層析(溶析劑：庚烷/ EtOAc 1:1至1:2)獲得米黃色固體狀標題化合物(6.8 g, 88%)。

LC-A : $t_R = 0.60$ min ; $[M+H]^+ = 261.06$

b) 5-(4-氟-苯基胺基)-吡啶-2-甲醛

在氬下，用水(9 mL, 27.5 mmol)及對甲苯磺酸(3.84 g, 20.2 mmol)處理(6-[1,3]二氧雜環戊-2-基-吡啶-3-基)-(4-氟-苯基)-胺7.001a (3.5 g, 13.4 mmol)於180 mL THF中之溶液，且在50°C下攪拌3 h。將混合物冷卻至室溫，傾倒在100 mL飽和NaHCO₃水溶液上，且用100 mL EtOAc萃取三次。用100 mL鹽水洗滌合併之有機層，且經乾燥MgSO₄，過濾並在減壓下蒸發，以遞送米黃色固體狀粗標題化合物(2.9 g, 100%)。

LC-A : $t_R = 0.75$ min ; $[M+H]^+ = 217.18$

II.生物分析

活體外分析

根據以下實驗方法來測定式(I)化合物之CXCI12受體及CXCR7激動活性。

該分析使用來自DiscoverX之PathHunterTM CHO-K1 CXCR7 b-抑制蛋白細胞系。該系統係基於酶片段互補技術。b-半乳糖苷酶之兩個互補片段係在穩定轉染之細胞內表現。將b-gal之較大部分(稱為酶受體，EA)融合至b-抑制蛋白2之C末端。將較小片段(稱為ProLinkTM標

籤)融合至 CXCR7 之 C 末端。活化後，募集 b-抑制蛋白，此迫使 ProLink 與 EA 相互作用，從而允許 b-gal 之兩個片段互補且形成能夠水解受質且產生化學發光信號之功能性酶。

自含有細胞解離緩衝液(Invitrogen，編號 13151-014)之培養皿分離 CHO-K1 CXCR7 b-抑制蛋白細胞，且收集於生長培養基(F12 HAMS 90% (v/v) /FCS 10% (v/v)，青黴素(Penicilin)/鏈黴素(streptomycin) 1% (v/v))中。將 5000 個細胞/孔(於 20 µl 中)接種於 384 孔板(白壁、透明底；BD Falcon 編號 353274)中。在 37°C / 5% CO₂ 下將板培育 24 小時。然後用 20 µl OPTIMEM (Invitrogen 編號 31985)更換培養基且保持 3 小時至 4 小時。將測試化合物以 10 mM 溶解於 DMSO 中，且於 DMSO 中連續稀釋至最終濃度之 200× 用於劑量反應曲線。然後將化合物以 1:33.3 稀釋於 HBSS1X 中。將 5 µl /孔之 HBSS1X / 20 mM HEPES / 0.2% BSA 添加至分析板中，然後添加 5 µl /孔之經稀釋化合物。可使用 CXCL12 (Peprotech 編號 300-28A)作為參考激動劑。在 37°C 下將板培育 90 分鐘。將 12 µl 檢測試劑(Path Hunter 檢測套組，DiscoverX，編號 93-0001)轉移至分析板，且在室溫下培育 1 小時。在微量板讀取器(FLUOstar Optima, bmg)中讀取發光信號。所計算 EC₅₀ 值可端視日細胞分析性能而波動。此類波動為彼等熟習此項技術者已知。來自若干量測之平均 EC₅₀ 值以幾何平均值給出。

所例示化合物之激動活性展示於表 37 中：

表 37

實例編號	CXCR7 EC50 (nM)	實例編號	CXCR7 EC50 (nM)	實例編號	CXCR7 EC50 (nM)	實例編號	CXCR7 EC50 (nM)
1	79	147	16	291	92	435	7
2	144	148	54	292	103	436	9
3	42	149	0.6	293	20	437	5

4	47	150	1	294	237	438	15
5	187	151	34	295	411	439	3
6	60	152	8	296	430	440	15
7	32	參考實 例153	285	297	461	441	5
8	230	154	29	298	114	442	10
9	451	155	17	299	291	443	147
10	337	156	1	300	96	444	15
11	52	157	9	301	208	445	11
12	194	158	2	302	27	446	4
13	37	159	72	303	246	447	1
14	53	160	15	304	311	448	2
15	15	161	4	305	230	449	1
16	63	162	46	306	39	450	1
17	135	163	17	307	423	451	1
18	61	164	84	308	28	452	4
19	102	165	61	309	24	453	6
20	11	166	6	310	78	454	3
21	39	167	39	311	24	455	10
22	80	168	20	312	37	456	8
23	16	169	42	313	31	457	232
24	28	170	74	314	23	458	109
25	309	171	18	315	5	459	59
26	442	172	2	316	370	460	85
27	19	173	5	317	5	461	420
28	63	174	0.8	318	7	463	16
29	174	175	339	319	443	464	36
30	283	176	26	320	154	465	39
31	13	177	14	321	244	466	13
32	28	178	25	322	119	467	14
33	16	179	3	323	182	468	10

34	132	180	8	324	243	469	5
35	4	181	117	325	334	470	15
36	25	182	69	326	184	471	21
37	4	183	140	327	20	472	21
38	3	184	270	328	293	473	102
39	4	185	79	329	23	474	47
40	44	186	91	330	11	475	121
41	5	187	34	331	314	476	15
42	5	188	71	332	96	477	63
43	2	189	37	333	2	478	92
44	3	190	110	334	13	479	78
45	8	191	59	335	23	480	28
46	3	192	38	336	47	481	41
47	2	193	48	337	429	482	32
48	52	194	13	338	279	483	33
49	16	195	12	339	457	484	79
50	6	196	264	340	277	485	8
51	3	197	257	341	397	486	5
52	17	198	388	342	110	487	100
53	23	199	255	343	415	488	91
54	7	200	235	344	438	489	7
55	43	201	27	345	400	490	21
56	70	202	23	346	73	491	21
57	24	203	8	347	445	492	41
58	16	204	40	348	13	493	249
59	147	205	13	349	12	494	28
60	1	206	26	350	32	495	63
61	5	207	5	351	34	496	79
62	1	208	248	352	4	497	77
63	19	209	51	353	85	498	118

64	8	210	5	354	11	499	245
65	150	211	2	355	10	500	31
66	168	211a	1	356	6	501	54
67	115	211b	6	357	4	502	113
68	330	212	6	358	26	503	65
69	418	213	2	359	9	504	93
70	189	214	3	360	30	505	42
71	326	215	108	361	6	506	155
72	28	216	34	362	21	507	74
73	66	217	2	363	3	508	34
74	49	218	2	363a	6	509	36
75	137	219	3	363b	5	510	109
76	2	220	3	364	44	511	29
77	46	221	9	365	35	512	56
78	376	222	27	366	2	513	377
79	135	223	10	367	115	514	6
80	47	224	52	368	3	515	382
81	126	225	29	369	92	516	181
82	158	226	13	370	40	517	302
83	88	227	6	371	16	518	9
84	272	228	117	372	271	519	250
85	187	229	38	373	67	520	188
86	23	230	81	374	5	521	269
87	3	231	1	375	6	522	140
88	11	232	162	376	27	523	58
89	8	233	72	377	276	524	27
90	32	234	3	378	321	525	41
91	1	235	107	379	3	526	44
92	413	236	3	380	6	527	162
93	88	237	5	381	9	528	42

94	452	238	43	382	8	529	174
95	432	239	23	383	51	530	174
96	249	240	15	384	4	531	6
97	365	241	8	385	7	532	30
98	224	242	24	386	12	533	359
99	177	243	8	387	12	534	395
100	376	244	3	388	13	535	355
101	148	245	3	389	20	536	92
102	370	246	14	390	83	537	217
103	97	247	29	391	49	538	155
參考實 例104	233	248	32	392	30	539	115
105	9	249	12	393	110	540	220
106	100	250	31	394	9	541	175
107	43	251	24	395	32	542	113
108	52	252	426	396	38	543	84
109	73	253	42	397	35	544	34
110	14	254	161	398	82	545	80
111	32	255	390	399	64	546	8
112	40	256	11	400	31	547	15
113	26	257	29	401	250	548	133
114	36	258	27	402	198	549	257
115	54	259	5	403	24	550	2
116	96	260	125	404	60	551	35
117	79	261	47	405	257	552	4
118	126	262	62	406	80	553	14
119	87	263	127	407	326	554	5
120	154	264	374	408	10	555	6
121	101	265	48	409	8	556	8
122	337	266	16	410	5	557	5
123	120	267	33	411	15	558	59

124	52	268	350	412	20	559	13
125	240	269	54	413	8	560	5
126	249	270	7	414	37	561	7
127	395	271	10	415	178	562	100
128	290	272	230	416	86	563	26
129	449	273	144	417	15	564	17
130	390	274	179	418	148	565	4
131	450	275	43	419	6	566	3
132	130	276	17	420	21	567	4
133	20	277	28	421	29	568	29
134	2	278	79	422	33	569	26
135	9	279	8	423	79	570	14
136	1	280	28	424	60	571	86
137	45	281	43	425	27	572	5
138	55	282	47	426	74	573	3
139	55	283	11	427	106	574	6
140	54	284	18	428	120	575	0.9
141	98	285	408	429	7	576	6
142	23	286	37	430	9	577	0.9
143	3	287	150	431	120		
144	22	288	23	432	42		
145	8	289	16	433	166		
146	2	290	5	434	20		

【圖式簡單說明】

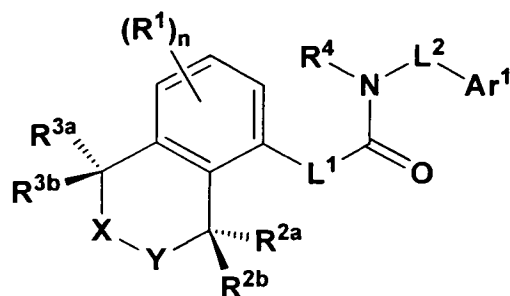
無

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

其中

X代表 NR^5 ，且**Y**代表 CHR^Y ，其中 R^Y 代表氫或 (C_{1-3}) 烷基；且

R^{3a} 及 R^{3b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或 (C_{1-3}) 烷基；

且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

X代表 CHR^X ，其中 R^X 代表氫或 (C_{1-3}) 烷基，且**Y**代表 NR^5 ；且

R^{2a} 及 R^{2b} 與其所附接之碳原子一起形成羰基，或

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之兩者獨立地代表氫或 (C_{1-3}) 烷基；

且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另外兩者代表氫；或

X代表 NR^5 且**Y**代表直接鍵； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表氫；且 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；或

X代表 NR^5 ，**Y**代表 $-\text{C}(\text{O})-$ ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；或

X代表 $-\text{C}(\text{O})-$ ，**Y**代表 NR^5 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；

R^5 代表

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₄)烷基，其經(C₁₋₃)烷氧基、氰基、乙烯基單取代；乙炔基或(C₁₋₃)烷氧基-羰基；

-CO-R¹⁰，其中R¹⁰代表(C₁₋₅)烷基；(C₁₋₅)烷氧基；苯基；苯基-氧基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-；苯基-(C₁₋₃)烷基-氧基-；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基；(C₃₋₄)鏈烯氧基；(C₃₋₄)炔氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₃)烷氧基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₁₋₃)烷基；視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中該環烷基視情況經單取代或二取代，其中取代基獨立地係氟或(C₁)氟烷基；未經取代之5員雜芳基；或-NR^{10a}R^{10b}，其中R^{10a}及R^{10b}獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基，或R^{10a}及R^{10b}與其所附接之氮一起形成5至7員飽和環；

-SO₂-R¹¹，其中R¹¹代表(C₁₋₅)烷基或苯基；

(C₂₋₄)氟烷基；

視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；

(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該環烷基視情況經一或兩個甲基取代基取代；

苯基-(C₀₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₀₋₃)烷基-，其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基及氰基；

(R¹)_n代表一或兩個獨立地選自以下各項之可選取代基：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基及氰基；

L¹代表選自以下各項之1或2員連接體基團：-NH-CH₂-*；-NR^{16a}-CH₂-*，其中R^{16a}代表(C₁₋₃)烷基；-NH-CHR^{16b}-*，其中

R^{16b} 代表 (C_{1-3}) 烷基； $-NH-CR^{16c}R^{16d}-*$ ，其中 R^{16c} 及 R^{16d} 與其所附接之碳一起形成 (C_{3-6}) 環烷基環； $-CH_2-NH-*$ ； $-O-CH_2-*$ ； $-O-CHR^{17a}-*$ ，其中 R^{17a} 代表 (C_{1-3}) 烷基； $-O-CR^{17b}R^{17c}-*$ ，其中 R^{17b} 及 R^{17c} 與其所附接之碳一起形成 (C_{3-6}) 環烷基環； $-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2-$ ； $-CH=CH-$ ；及 $-CH=C(CH_3)-*$ ；其中星號指示該基團 L^1 附接至該羰基之鍵；

L^2 代表 $-(C_{1-4})$ 伸烷基-或 $-(C_{3-4})$ 伸烯基-；

Ar^1 代表苯基或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基；鹵素；氰基；或 $NR^{18a}R^{18b}$ ，其中 R^{18a} 及 R^{18b} 獨立地代表氫或 (C_{1-3}) 烷基；且

R^4 代表

(C_{2-6}) 烷基；

(C_{2-5}) 烷基，其經 (C_{1-4}) 烷氧基、苄基氧基、氰基或羥基單取代；或經二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-3}) 烷氧基或羥基；

(C_{2-3}) 氟烷基，其視情況進一步經一個羥基取代；

$-(C_{2-4})$ 伸烷基- NR^6R^7 ，其中 R^6 及 R^7 獨立地代表氫； (C_{1-4}) 烷基； $-CO-(C_{1-4})$ 烷氧基； (C_{3-5}) 烯基； (C_{3-4}) 炔基；苄基； $-SO_2-$ (C_{1-3}) 烷基； (C_{2-3}) 氟烷基；或 (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中，該 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有一個環氧原子，且其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況經甲基取代；

$-(C_{1-3})$ 伸烷基- $CO-R^8$ ，其中 R^8 代表 (C_{1-4}) 烷氧基；或 R^8 代表 $NR^{81}R^{82}$ ，其中 R^{81} 及 R^{82} 獨立地代表氫或 (C_{1-4}) 烷基，或 R^{81} 及 R^{82} 與其所附接之氮一起形成視情況經兩個氟取代基取代之4至

6員飽和環；

-(C₁₋₃)伸烷基-SO₂-R⁹，其中R⁹代表(C₁₋₃)烷基或胺基；

(C₃₋₆)環烷基或(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中該環烷基視情況經-CO-(C₁₋₄)烷氧基或羥基單取代；

(C₄₋₇)雜環基或(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基，其中在上述基團中，該(C₄₋₇)雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該(C₄₋₇)雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基係獨立地選自：

一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子；及/或

兩個甲基取代基，其附接至環氮原子之 α 位置之環碳原子；及/或

環硫環原子處之兩個側氧基取代基；及/或

(C₁₋₄)烷基或-CO-(C₁₋₄)烷氧基，其附接至具有自由價之環氮原子；及/或

兩個氟取代基，其附接至環碳原子；及/或

在(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基之情形下，附接至環碳原子之甲基，該環碳原子附接至連接(C₁₋₃)烷基；

2-側氧基-2,3-二氫吡啶-4-基-(C₁₋₂)烷基；

苯基-(C₁₋₃)烷基-或5或6員雜芳基-(C₁₋₃)烷基-，其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基及氰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物；其中

X代表 NR^5 ，且：

Y代表 CH_2 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

Y代表 CHR^Y ，其中 R^Y 代表 (C_{1-3}) 烷基；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

Y代表 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表 (C_{1-3}) 烷基；且 R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫；或

Y代表 CH_2 ； R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表氫； R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者代表 (C_{1-3}) 烷基，且 R^{3a} 及 R^{3b} 中之另一者代表氫；

或**Y**代表 NR^5 ，且：

X代表 CH_2 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

X代表 CHR^X ，其中 R^X 代表 (C_{1-3}) 烷基；且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 代表氫；或

X代表 CH_2 ； R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表 (C_{1-3}) 烷基；且 R^{2a} 及 R^{2b} 皆代表氫；或

X代表 CH_2 ； R^{3a} 及 R^{3b} 皆代表氫； R^{2a} 及 R^{2b} 中之一者代表 (C_{1-3}) 烷基，且 R^{2a} 及 R^{2b} 中之另一者代表氫；

或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之化合物；其中 R^5 代表

(C_{1-6}) 烷基；

經 (C_{1-3}) 烷氧基單取代之 (C_{1-4}) 烷基；

$-\text{CO}-\text{R}^{10}$ ，其中 R^{10} 代表 (C_{1-5}) 烷基； (C_{1-5}) 烷氧基；苯基；苯基-氧基-；苯基- (C_{1-3}) 烷基-；苯基- (C_{1-3}) 烷基-氧基-； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基； (C_{3-4}) 鏈烯氧基； (C_{3-4}) 炔氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基； (C_{1-3}) 烷氧基- (C_{2-3}) 烷氧基； (C_{1-3}) 烷氧基- (C_{1-3}) 烷基；視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基，其中該環烷基視情況經單取代或二取代，其中取代基獨立地係氟

或(C₁)氟烷基；或-NR^{10a}R^{10b}，其中R^{10a}及R^{10b}獨立地代表氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基，或R^{10a}及R^{10b}與其所附接之氮一起形成5至7員飽和環；

-SO₂-R¹¹，其中R¹¹代表(C₁₋₅)烷基或苯基；

(C₂₋₄)氟烷基；

視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；

(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有一個環氧原子；其中該環烷基視情況經一個甲基取代基取代；

苯基-(C₁₋₃)烷基-，其中該苯基未經取代；或

5或6員雜芳基，其中該5或6員雜芳基未經取代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基及氰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

4. 如請求項1或2之化合物；其中R⁵代表

(C₁₋₆)烷基；

經(C₁₋₃)烷氧基單取代之(C₁₋₄)烷基；

-CO-R¹⁰，其中R¹⁰代表(C₁₋₅)烷基；(C₁₋₃)烷氧基-(C₁₋₃)烷基；或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基，其中該環烷基未經取代或經氟單取代或二取代；

(C₂₋₄)氟烷基；

視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；或

(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物；其中(R¹)_n代表一個獨立地選自以下各項之可選取代基：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基及氰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物；其中 L^1 代表選自以下各項之2員連接體基團： $-NH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 及 $-CH=CH-$ ；其中星號指示該基團 L^1 附接至該羰基之鍵；

或其醫藥上可接受之鹽。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物；其中 L^2 代表 $-CH_2-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

8. 如請求項1至7中任一項之化合物；其中 Ar^1 代表

苯基，其未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基；鹵素；及氰基；或

6員雜芳基；其未經取代、經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基；鹵素；及氰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

9. 如請求項1至8中任一項之化合物；其中 R^4 代表

(C_{2-5}) 烷基，其經經基單取代；或經二取代，其中取代基獨立地係甲氧基或經基；

$-(C_{2-4})$ 伸烷基 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 代表氫或 (C_{1-4}) 烷基；且 R^7 代表 (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-3}) 氟烷基； (C_{3-6}) 環烷基；或 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基；

(C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 烷基，其中該環烷基視情況經經基單取代；

(C_{4-7}) 雜環基或 (C_{4-7}) 雜環基- (C_{1-3}) 烷基，其中在上述基團中，該 (C_{4-7}) 雜環基獨立地含有一或兩個獨立地選自氮及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該 (C_{4-7}) 雜環基獨立地未經取

代或經單取代或二取代，其中取代基係獨立地選自：

一個側氧基取代基，其附接至環氮之 α 位置之環碳原子；
及/或

(C₁₋₄)烷基，其附接至具有自由價之環氮原子；或

兩個氟取代基，其附接至環碳原子；

或其醫藥上可接受之鹽。

10. 如請求項1至8中任一項之化合物；其中 **R⁴**代表

2-甲氧基-乙基、2-羥基-乙基、2-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-3-甲基-丁基或2-甲氧基-乙基；

2-羥基-3-甲氧基-丙基；

-(C₂₋₄)伸烷基-N**R⁶R⁷**，其選自2-胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-二甲基胺基-乙基、2-二乙基胺基-乙基、3-(二甲基胺基)-丙基、2-(丁基-甲基胺基)-乙基、2-乙基胺基-乙基、2-(乙基-甲基胺基)-乙基、2-(異丙基-甲基胺基)-乙基、2-(二異丙基胺基)-乙基、2-[(2-氟乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[甲基-(2,2,2-三氟乙基)-胺基]-乙基、2-[(2-氟-1-甲基乙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丙基甲基)-甲基胺基]-乙基、2-[(環丁基)-甲基胺基]-乙基及2-[(環戊基)-甲基胺基]-乙基；

(1-羥基-環戊基)-甲基；

(C₄₋₇)雜環基，其選自吡咯啉-3-基、1-甲基-吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、1-甲基-六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基、1-甲基-六氫吡啶-4-基及四氫-吡喃-4-基；

(C₄₋₇)雜環基-(C₁₋₃)烷基，其選自2-(吡咯啉-1-基)-乙基、2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基、2-(嗎啉-4-基)-乙基、吡咯啉-3-基-甲基、3-(吡咯啉-1-基)-丙基、[1,4]二噁烷-2-基-甲基、2-

(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(六氫吡啶-1-基)-乙基、2-(氮雜環庚-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙基、2-(3,3-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基及2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-乙基；

或其醫藥上可接受之鹽。

11. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(3-二甲基胺基-丙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-甲基-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-氟-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-N-[2-(丁基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-苄乙基-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-二甲基胺基-丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-鄰甲苯基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-氟-苄基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-((E)-2-甲基-3-苯基-烯丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-乙基]-N-苄基-乙醯胺；

N-(2-氯-4-氟-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2,4-二氟-苄基)-N-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-乙基]-N-(3-苯基-丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)-乙基]-N-((E)-3-苯基-烯丙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-[1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二乙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-((E)-2-甲基-3-苯基-烯丙基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氰基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(四氫-吡喃-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[1-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-甲基-胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(6-氯-2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基酯；

2-(2-環丙基甲基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

5-({[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

N-苄基-2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

(E)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺；

(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺；

{苄基-[(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯基]-胺基}-乙酸乙酯；

(E)-N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(2-氯-苄基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺；

(E)-N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1,1-二側氧基-四氫-116-噻吩-3-基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-苄基-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-丙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(3-甲基-丁基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

5-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-氟-苄基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啉-3-基-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-甲基-吡咯啉-3-基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

8-([苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丙基酯；

N-苄基-2-(2-苄基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環己基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

8-{[苄基-(2-二甲基胺基-乙基)-胺甲醯基]-甲氧基}-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-乙醯胺；

2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-苄基-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-((2-環戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺；

2-((2-(環丙基甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺；及

2-((2-(環丙基甲基)-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基)胺基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)乙醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

12. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

4-{2-[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-乙基}-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氮雜環庚-1-基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二異丙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(4-羥基-環己基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-3-甲氧基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲氧基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[1,4]二噁烷-2-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲烷磺醯基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(乙基-甲

基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(4-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-4-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(1-羥基-環戊基甲基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(甲基-丙-2-炔基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-噻唑-5-基

甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-異噁唑-5-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-乙醯胺；

3-{[[2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-乙醯基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺基]-甲基}-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-吡啶-2-基甲基-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(5-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-噁唑-2-基甲基-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(4-甲基-噁唑-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基

胺基-乙基)-N-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2,6-二氟-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3-二甲基-丁基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3,3-二甲基-丁基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙基}-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-氟-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-8-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-8-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-6-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1S*,2S*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺；

N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙-2-炔基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-異丁基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-吡

咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-丙烯醯胺；

(E)-N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-丙烯醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-丙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基氧基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(1,2-二甲基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-第二丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[2-(1-環丙基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

[5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-乙酸甲酯；

2-(2-環丁基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[2-(2,2-二氟-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R*,2R*)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-氰基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丁基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

[5-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基]-乙酸甲酯；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-吡啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-嘧啶-2-基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-2-[2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(R)-1-吡咯啉-3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(S)-1-吡咯啉-3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啉-3-基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-[2-(2-甲氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丁烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(3-甲基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙酯；

5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丙-2-炔基酯；

5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸烯丙基酯；

5-([[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基]-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-乙基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙基醯胺；

2-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-異丁醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-[2-(2-甲氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丁烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-甲基胺基-乙基)-2-[2-(四氫-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丙-2-炔基酯；

5-({[(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸烯丙基酯；

5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-乙基酯；

5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸乙基醯胺；

5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丙基醯胺；

5-([(2-甲基胺基-乙基)-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-甲基)-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁基醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-溴-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-乙基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-六氫吡啶-4-基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-吡咯啶-3-基甲基-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-胺基-乙基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-[2-(環丁基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[甲基-(四氫-呋喃-3-基)-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環丙基甲基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環戊基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[(2-氟-1-甲基-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-{2-[乙基-(3-甲基-氧雜環丁-3-基甲基)-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基

胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-胺基]-乙基}-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(烯丙基-甲基-胺基)-乙基]-3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

3-(2-烯丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-六氫吡啶-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(3,3-二氟-氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-溴-吡啶-2-基甲基)-2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-氟-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-氯-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-

異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-基)-乙基]-乙醯胺；

N-苄基-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-乙醯胺；

N-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(1-甲基-六氫吡啶-3-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2,6-二氟-苄基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(6-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲烩磺醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-

8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸二甲基醯胺；

8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸甲基醯胺；

(E)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-3-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-丙烯醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

8-({[(2-二甲基胺基-乙基)-(2-三氟甲基-苄基)-胺甲醯基]-甲基}-胺基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丙基酯；

2-(2-環己基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-異丁基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙烷羰基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(吡咯啉-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-異

喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-乙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基氧基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-((R)-2-環丙基甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

2-((S)-2-環丙基甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1R,2R)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-((1S,2S)-2-氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

3-(2-環丙基甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基甲基)-1-(2-二甲基胺基-乙基)-1-(2-三氟甲基-苄基)-脲；

2-[2-(2,2-二氟-環丙烷羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺基]-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

N-(2-二甲基胺基-乙基)-2-(2-丙基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基胺

基)-N-(2-三氟甲基-苄基)-乙醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

13. 一種醫藥組合物，其包括作為活性成份之如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑。
14. 如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。
15. 如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療選自由以下組成之群之疾病：癌症、自體免疫病症、發炎性疾病、移植排斥及纖維化。
16. 如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於製備用來預防或治療選自由以下組成之群之疾病的藥劑：癌症、自體免疫病症、發炎性疾病、移植排斥及纖維化。
17. 一種治療腫瘤之方法，其包括投與有效量之如請求項1或12之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該有效量可改變腫瘤特性，且其中該改良係藉由調節CXCL12受體途徑來達成。
18. 一種調節免疫反應之方法，其包括投與有效量之如請求項1或12之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該有效量調節發炎性疾病，且其中該反應係由CXCL12受體途徑來調介。
19. 一種治療癌症、自體免疫病症、發炎性疾病、移植排斥或纖維化之方法；其包括向患者投與如請求項1至12中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。
20. 如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療癌症；其中該化合物視情況與一或多種化學治療劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用。