



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201524960 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102147265

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D217/02 (2006.01)

C07D217/20 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

C07D401/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

C07D409/06 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D491/056(2006.01)

C07F9/6558 (2006.01)

A61K31/472 (2006.01)

A61K31/4725(2006.01)

A61K31/4741(2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(71)申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)

美國

艾克森希特治療公司 (法國) EXONHIT THERAPEUTICS SA (FR)

法國

(72)發明人：李寶納德 伯坦德 LEBLOND, BERTRAND (FR)；泰魏恩 喜爾瑞 TAVERNE, THIERRY (FR)；喬維格納維 賽德瑞克 CHAUVIGNAV, CEDRIC (FR)；畢尤索里爾 艾瑞克 BEAUSOLEIL, ERIC (CA)；凱薩葛藍 安 蘇菲 CASAGRANDE, ANNE-SOPHIE (FR)；迪賽爾 羅倫特 DESIRE, LAURENT (FR)；潘多 馬修 P PANDO, MATTHEW P. (FR)；東尼歐 約翰 E DONELLO, JOHN E. (US)；楊榮 YANG, RONG (US)

(74)代理人：陳長文

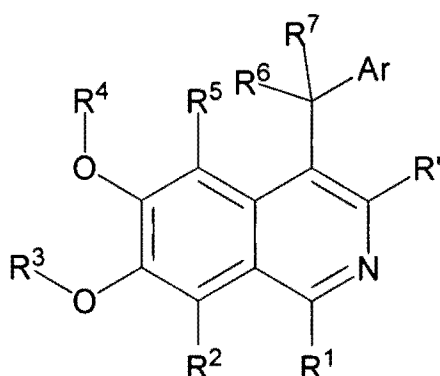
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 192 頁

(54)名稱

作為磷酸二酯酶 10 (PDE10A) 抑制劑之經取代 6,7-二烷氧基-3-異喹啉衍生物
SUBSTITUTED 6,7-DIALKOXY-3-ISOQUINOLINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF
PHOSPHODIESTERASE 10 (PDE10A)

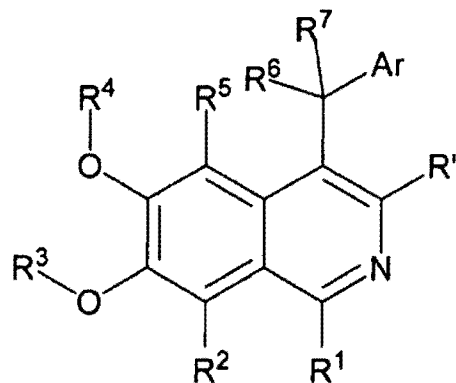
(57)摘要

本發明係關於下式之化合物

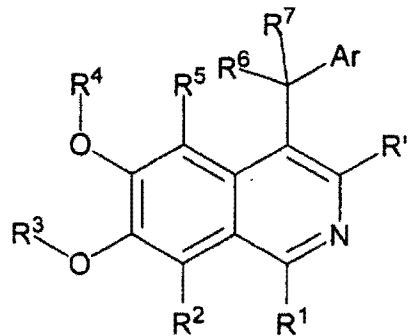


或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R'、R¹ 至 R⁷ 及 Ar 係如本文中所定義。此等化合物適用作磷酸二酯酶 10(PDE10A)抑制劑，其適用於治療中樞神經系統疾病，諸如精神病，且亦適用於治療例如肥胖症、II 型糖尿病、代謝症候群、葡萄糖失耐症、疼痛及眼科疾病。

The invention relates to compounds of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R', R¹ through R⁷ and Ar are as defined herein. These compounds are useful as inhibitors of phosphodiesterase 10 (PDE10A) which are useful in treating central nervous system diseases such as psychosis and also in treating, for example, obesity, type II diabetes, metabolic syndrome, glucose intolerance, pain and ophthalmic diseases.



式(I)

發明摘要

※ 申請案號：

107147265

※ 申請日：

102. 12. 19

※IPC 分類：

C07D 217/02 (2006.01)
 C07D 217/20 (2006.01)
 C07D 401/06 (2006.01)
 C07D 401/10 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01)
 C07D 405/06 (2006.01)
 C07D 405/10 (2006.01)
 C07D 409/06 (2006.01)
 C07D 413/10 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 491/056 (2006.01)
 C07F 9/6558 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)
 A61K 31/4725 (2006.01)
 A61K 31/4741 (2006.01)
 A61K 31/538 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)

【發明名稱】

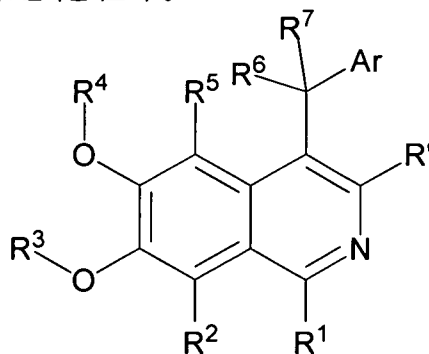
作為磷酸二酯酶 10 (PDE10A) 抑制劑之經取代 6,7-二烷氧基-3-異喹啉衍生物

SUBSTITUTED 6,7-DIALKOXY-3-ISOQUINOLINE

DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE 10 (PDE10A)

【中文】

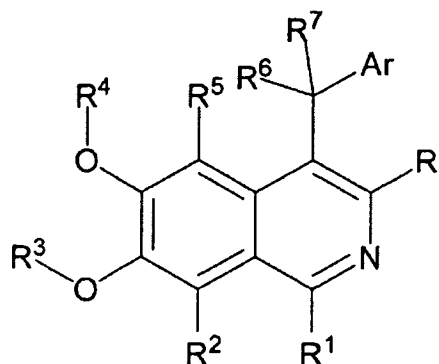
本發明係關於下式之化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R'、R¹至R⁷及Ar係如本文中所定義。此等化合物適用作磷酸二酯酶 10 (PDE10A) 抑制劑，其適用於治療中樞神經系統疾病，諸如精神病，且亦適用於治療例如肥胖症、II 型糖尿病、代謝症候群、葡萄糖失耐症、疼痛及眼科疾病。

【英文】

The invention relates to compounds of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R', R¹ through R⁷ and Ar are as defined herein. These compounds are useful as inhibitors of phosphodiesterase 10 (PDE10A) which are useful in treating central nervous system diseases such as psychosis and also in treating, for example, obesity, type II diabetes, metabolic syndrome, glucose intolerance, pain and ophthalmic diseases.

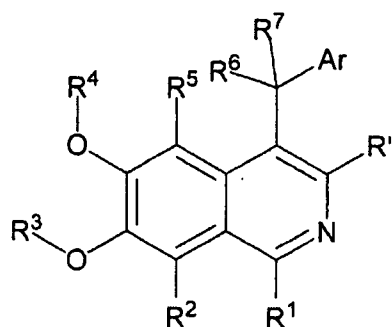
【代表圖】

【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】

作為磷酸二酯酶 10 (PDE10A) 抑制劑之經取代 6,7-二烷氧基-3-異喹啉衍生物

SUBSTITUTED 6,7-DIALKOXY-3-ISOQUINOLINE

DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE 10 (PDE10A)

【先前技術】

磷酸二酯酶 (PDE) 為一種胞內酶，其與核苷酸環單磷酸腺苷 (cAMP) 及環單磷酸鳥苷 (cGMP) 水解成其各別單磷酸核苷酸有關。環核苷酸 cAMP 及 cGMP 係分別藉由腺苷醯環化酶及鳥苷醯環化酶合成。

cAMP 及 cGMP 起細胞內第二信使之作用，其調節多項細胞內過程，特別是中樞神經系統神經元中的細胞內過程。在神經元中，此包括活化 cAMP 及 cGMP 相關性激酶及隨後使與突觸傳輸之急性調節以及神經元分化及存活有關的蛋白質磷酸化。與 cAMP 及 cGMP 之合成及降解有關之酶的分子多樣性表明環核苷酸信號傳導之複雜性。

存在至少十個腺苷醯環化酶家族，兩個鳥苷醯環化酶家族及十一個磷酸二酯酶家族。此外，已知不同類型的神經元可表現每一種此等類別中之多種同功酶，且有充分證據表明不同同功酶在所指定神經元內的功能之劃分及特異性。

一種調節環核苷酸信號傳導的主要機制為磷酸二酯酶催化之環核苷酸分解代謝。存在由 21 種不同基因編碼的 11 個已知的 PDE 家族。各基因典型地產生多種剪接變異體，此等剪接變異體進一步促成同功酶多樣性。PDE 家族係基於環核苷酸受質特異性、調節機制及對抑制

劑之敏感性而在功能上進行區分。此外，PDE在整個有機體中，包括在中樞神經系統中不同地表現。作為此等不同酶促活性及局部化之結果，不同PDE同功酶可發揮不同的生理功能。此外，可選擇性抑制不同PDE家族或同功酶的化合物可產生特定治療作用、較少副作用，或其兩者。

基於一級胺基酸序列及不同酶活性將PDE10鑑別為獨特的家族。同源性篩選EST資料庫揭示人類PDE10A為PDE之PDE10家族中的第一個成員(Fujishige等人, *J. Biol. Chem.*, 274, 18438- 18445, 1999 ; Loughney, K.等人, *Gene*, 234, 109-117, 1999)。亦已選殖出鼠科同源物(Soderling, S.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 7071-7076, 1999)且已鑑別出大鼠基因及人類基因之N末端剪接變異體(Kotera, J.等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 261, 551-557, 1999 ; Fujishige, K.等人, *Eur. J. Biochem.*, 266, 1118-1127, 1999)。跨物種間存在高度同源性。小鼠PDE10A1為具有779個胺基酸之蛋白質，其使cAMP與cGMP分別水解為AMP與GMP。PDE10對cAMP之親和力($K_m=0.05 \mu M$)高於對cGMP之親和力($K_m=3 \mu M$)。然而，對cGMP之 V_{max} 比對cAMP之 V_{max} 大約5倍已表明PDE10為獨特的cAMP抑制型cGMP酶(Fujishige等人, *J. Biol. Chem.*, 274, 18438-18445, 1999)。

與其他PDE家族相比，PDE10A亦僅位於哺乳動物中。PDE10之mRNA僅在睪丸及腦中高度表現(Fujishige, K.等人, *Eur J Biochem.*, 266, 1118-1127, 1999 ; Soderling, S.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96, 7071-7076, 1999 ; Loughney, K.等人, *Gene*, 234, 109-117, 1999)。

此等初期研究表明，在腦內，PDE10A表現在紋狀體(尾核及核殼)、伏隔核(n. accumbens)及嗅結節中最高。最近，已對PDE10 mRNA (Seeger, T.F.等人, *Abst. Soc. Neurosci.*, 26, 345.10, 2000)及PDE10蛋白質(Menniti, F.S., Stick, CA, Seeger, T.F.,及Ryan, A.M.,

Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain, William Harvey Research Conference 「Phosphodiesterase in Health 及 Disease」, Porto, Portugal, 2001年12月5日至7日)在啮齒動物腦中的表現模式進行詳細分析。

已證實PDE10A在視網膜神經元(包括光受體)中高度表現。PDE10A轉錄物及蛋白質之含量顯示每日節律，其可見於完整視網膜製劑中(Wolloscheck T.等人, *Brain Res.*, 2011, 1376, 42-50. 2010年12月29日電子出版)。此等發現使PDE10A處於視覺系統之背景下且表明PDE10A具有使視網膜神經元(包括光受體)中之環核苷酸信號傳導適應每日光強度變化的重要作用。

PDE10A之組織分佈表明，PDE10A抑制劑可用於提高cAMP及/或cGMP在表現PDE10酶之細胞(尤其包含基底神經節的神經元)內的含量，且本發明之PDE10A抑制劑因此適用於治療牽涉基底神經節的多種相關神經精神病狀，諸如神經及精神障礙、精神分裂症、躁鬱症、強迫症及其類似病狀，且益處可為不具有與當前市售療法有關的非所需副作用。

US 2003/0032579揭示一種用PDE10A抑制劑罌粟鹼治療某些神經及精神障礙的方法。詳言之，該方法係關於精神障礙，諸如精神分裂症、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症，諸如恐慌及強迫症；及運動障礙，包括巴金森氏病(Parkinson's disease)及亨廷頓氏病(Huntington's disease)。可使用PDE10A抑制劑加以治療的其他適應症描述於WO 20055120514中。

已報導PDE抑制劑之多種治療用途，包括阻塞性肺病、過敏症、高血壓、心絞痛、充血性心臟衰竭、抑鬱症及勃起功能障礙(WO 2001041807，其以引用的方式併入本文中)。此外，公開案(WO 2005120514、WO 2005012485、Cantin等人, *Bioorg. & Med. Chem.*

Lett., 17, 2869-2873, 2007)提出PDE10A抑制劑可適用於治療肥胖症及非胰島素依賴型糖尿病。

WO2012/112946揭示經取代之6,7-二烷氧基-3-異喹啉酚衍生物作為磷酸二酯酶10 (PDE10A)抑制劑。

WO 2011110545、WO 2011051342 (Janssen Pharmaceutica NV)分別揭示咪唑并[1,2-a]吡嗪衍生物、咪唑并[1,2-b]噻嗪衍生物，其為PDE10A抑制劑，其適用於治療或預防牽涉PDE10酶的神經障礙、精神障礙及代謝障礙。

WO 2012007006、WO 2012000519、WO 2011072695、WO 2011072697、WO 2011072694、WO 2011072696、WO 2010145668 (H. Lundbeck A/S)分別揭示三唑并喹啉及吡唑并喹啉衍生物、芳基醯胺及雜芳基醯胺衍生物、包含伸乙炔基連接基團之苯基咪唑衍生物、雜芳族芳基三唑衍生物、雜芳族苯基咪唑衍生物、2-芳基咪唑衍生物、新穎苯基咪唑衍生物作為PDE10A抑制劑，據報導其適用於治療精神障礙及神經變性病，包括精神分裂症以及躁鬱症、焦慮、壓力症及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、巴金森氏病及亨廷頓氏病、癡呆及注意力不足/過動症。

WO 2011150156 (Sunovion Pharmaceuticals Inc.)揭示雜芳基化合物作為PDE10A抑制劑，其適用於治療、預防及/或管理多種病症，諸如CNS病症及代謝障礙，包括(但不限於)例如神經障礙、精神病、精神分裂症、肥胖症及糖尿病。

WO 2010138833 (Biotie Therapies GmbH-Wyeth)揭示經取代之咪唑并[1,5-a]喹啉作為PDE10A抑制劑，其適用於治療中樞神經系統疾病，諸如精神病，且亦適用於治療例如肥胖症、2型糖尿病、代謝症候群、葡萄糖失耐症及疼痛。

WO 2011053559 或 WO 2011022213 或 WO 2010138430 及 WO

2010138585或WO 2010138430 (Merck & Co., Inc.)分別揭示芳基或胺基或烷氧基四氫吡啶并嘧啶衍生物或嘧啶酮作為PDE10A抑制劑，其適用於治療神經障礙及精神障礙，包括精神分裂症、妄想症、藥物誘發性精神病、焦慮症、運動障礙、情緒障礙及神經退化性病症。

WO 2010138577 (Merck & Co., Inc.)揭示放射性標記之嘧啶酮化合物，其適用作放射性示蹤劑以便對哺乳動物中之PDE10A進行定量性成像。

WO 2011138657、WO 2011132051及WO 2011132048 (Glenmark Pharmaceuticals SA)分別揭示經芳基取代之烯系化合物、三環化合物及雜芳基化合物作為PDE10A抑制劑，據報導其適用於治療精神分裂症。

WO 2011163355及WO 2010090737 (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)分別揭示稠合雜環化合物及噻嗪酮化合物作為PDE10A抑制劑，其適用於治療精神分裂症。

WO 2010128995 (EnVivo Pharmaceuticals, Inc.)揭示苯氧基甲基雜環化合物作為PDE10A抑制劑，其適用於治療精神分裂症、躁鬱症、亨廷頓氏病、肥胖症及代謝症候群以及其他病症。

WO 2010117926 (Schering Corp.)揭示經取代之三唑并吡啶及其類似物作為PDE10A抑制劑，據報導其適用於治療精神分裂症、精神病、阿茲海默氏症、躁鬱症、抑鬱症、肥胖症、糖尿病及代謝症候群。

WO 2011051324及WO 2010097367 (Janssen Pharmaceutica NV)揭示放射性標記之氟化唑PDE10A配位體，據報導其適用於對PDE10A酶進行正電子發射斷層攝影術成像及定量。

WO 2011117264、WO 2011089132及WO 2011154327、WO 2011036127及WO 2010094762及WO 2010063610 (F. Hoffmann-La

Roche AG)分別揭示*N*-(咪唑并嘧啶-7-基)-雜芳基醯胺衍生物、含氮雜芳基衍生物、新穎咪唑并吡啶及經雜芳基取代之噻嗪酮衍生物作為PDE10A抑制劑，其據報導適用於治療精神分裂症、認知障礙、焦慮症、物質濫用及依賴、巴金森氏病、情緒障礙、神經變性病、中風、糖尿病及癌症，以及其他病症。

WO 2011143366、WO 2011143365、WO 2011143495、WO 2010077992及WO 2010057126 (Amgen Inc.)分別揭示雜芳基氧基碳環基化合物、含氮雜環化合物、雜芳基氧基雜環基化合物、胺基吡啶及羧基吡啶化合物，以及吡啶及嘧啶衍生物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神障礙(諸如精神分裂症、躁鬱症、強迫症、肥胖症、非胰島素依賴型糖尿病)之潛力。

WO 2010062559 (Schering Corp.)揭示經取代之咪唑并喹啉及其衍生物作為PDE10A抑制劑，其係用於治療PDE10調節性病。

WO 2010138833、WO 2010054253及WO 2010054260 (Biotie Therapies GmbH-Wyeth)分別揭示經取代之咪唑并[1,5-*a*]喹啉及三嗪衍生物作為磷酸二酯酶、特別是PDE10A及PDE2A之抑制劑，其被描述為適用於治療疼痛、認知障礙、糖尿病、肥胖症、錐體外病症、癲癇症及精神障礙，諸如抑鬱症、焦慮症、精神分裂症及注意力不足/過動症。

JP 2011201873、WO 2011105628及WO 2010027097 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.)分別揭示經三取代之嘧啶化合物、咪唑并嘧啶化合物及經三取代之嘧啶化合物，以及其作為PDE10A抑制劑之用途，據報導其適用於治療精神分裂症、焦慮症、藥癮、認知及情緒障礙。

WO 2011112828及WO 2010017236 (Omeros Corp.)揭示PDE10A抑制劑，其被描述為適用於治療神經及精神障礙，諸如精神分裂症及創

傷後壓力症以及巴金森氏病、亨廷頓氏病、阿茲海默氏症、腦炎、恐懼症、癲癇症、疼痛、睡眠障礙、躁鬱症及多發性硬化症。

US 2010016303及WO 2009152825 (H. Lundbeck A/S)揭示新穎苯基咪唑衍生物作為PDE10A酶抑制劑，其適用於治療精神及神經障礙，尤其諸如精神分裂症、認知力不足、巴金森氏病、阿茲海默氏症、亨廷頓氏病及物質濫用。

WO 2010006130 (EnVivo Pharmaceuticals, Inc.)揭示鄰位經取代之環丙基化合物作為PDE10A抑制劑。

WO 2009158473、WO 2009158467及WO 2009158393 (EnVivo Pharmaceuticals, Inc.)分別揭示5員及6員雜環化合物、經雙取代之苯基化合物及1,2-經雙取代之雜環化合物作為PDE10A抑制劑，其被描述為適用於治療精神分裂症、亨廷頓氏病、肥胖症及代謝症候群。

WO 2009070583 (Wyeth)揭示吡啶并(3,2-e)吡嗪作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神病、情緒疾病、焦慮症、神經退化性病變、肥胖症、糖尿病、代謝疾病、疼痛之潛力。

WO 2009068320及WO 2009070584 (Biotie Therapies GmbH)揭示芳基及雜芳基稠合之咪唑并(1,5-a)吡嗪作為PDE10A抑制劑，其為治療哺乳動物(包括人類)中樞神經系統疾病的活性化合物。

WO 2009152825及WO 2009036766 (H. Lundbeck A/S)分別揭示新穎苯基咪唑衍生物及氰基異喹啉衍生物作為PDE10A抑制劑。

WO 2009143178、WO 2008064342及US 2008300240 (Omeros Corp.)揭示喹啉衍生物作為PDE10A抑制劑，其對精神病、焦慮症、運動障礙及/或神經障礙具有活性，諸如巴金森氏病、亨廷頓氏病、阿茲海默氏症、腦炎、恐懼症、癲癇症、失語症、貝爾氏麻痺(Bell's palsy)、腦性麻痺、睡眠障礙、疼痛、妥瑞症候群(Tourette syndrome)、精神分裂症、妄想症、藥物誘發性精神病以及恐慌及強

迫症。

WO 2009025839及WO 2009025823 (Amgen Inc.)揭示唑啉衍生物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神障礙(諸如精神分裂症、躁鬱症及強迫症)之潛力。

WO 2009029214 (Amgen Inc.-Memory Pharmaceuticals Corp.)揭示異喹啉酮衍生物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神分裂症、躁鬱症、強迫症、肥胖症及糖尿病之潛力。

WO 2008032171 (Matrix Laboratories Ltd.)揭示二苯并呋喃作為PDE4及PDE10A之抑制劑，其在治療哮喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、異位性皮炎、多發性硬化症、亨廷頓氏病、阿茲海默氏症、巴金森氏病、精神分裂症及抑鬱症，以及其他病症中具有潛在效用。

WO 2008020302 (Pfizer Products Inc.)揭示雜芳族喹啉類化合物作為選擇性PDE10A抑制劑。

WO 2008006372 (H. Lundbeck A/S)揭示6,7-二烷氧基喹啉及6,7-二烷氧基異喹啉衍生物為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神及神經障礙(諸如精神分裂症、認識不足、巴金森氏病、阿茲海默氏症、癡呆、癲癇症、多發性硬化症及亨廷頓氏病)之潛力。

WO 2008004117及WO 2006072828 (Pfizer Products Inc.)分別揭示選擇性唑化合物及雜芳族喹啉化合物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神病、焦慮症、運動障礙、情緒障礙及神經退化性病症及肥胖症之潛力。

WO 2007137819及WO 2007137820 (Biotie Therapies GmbH)分別揭示4-胺基-吡啶并(3,2-e)吡嗪及吡啶并(3,2-e)吡嗪作為PDE10A抑制劑。更特定言之，本發明係關於治療神經及精神障礙，例如精神病及包含認知不足作為症狀之病症。

WO 2007103370、WO 2007103260、WO 2007100880及WO

2007022280 (Amgen Inc.-Memory Pharmaceuticals Corp.)揭示喹啉衍生物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神分裂症、躁鬱症及強迫症之潛力。其他應用包括肥胖症及非胰島素糖尿病。

WO 2007103554、WO 2007098214及WO 2007098169 (Amgen Inc.-Memory Pharmaceuticals Corp.)揭示吡啉衍生物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神障礙(諸如精神分裂症、躁鬱症及強迫症)之潛力。

WO 2007096743及WO 2007085954 (Pfizer Products Inc.)分別揭示經取代之喹啉及胺基酰胺化合物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神障礙、焦慮症、運動障礙(諸如巴金森氏病及亨廷頓氏病)、情緒障礙、肥胖症及藥癮之潛力。

WO 2006089815及WO 2006075012 (Nycomed GmbH)揭示新穎吡咯并二異喹啉作為PDE10A抑制劑，其在神經障礙及精神障礙治療、糖尿病治療及生育調節中具有潛在效用。

WO 2006071988及WO 2006028957 (Memory Pharmaceuticals Corp.)分別揭示噻吩并嘧啶衍生物及4-經取代之4,6-二烷氧基-吡啉衍生物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療精神病(包括精神分裂症、躁鬱症及強迫症)、阿茲海默氏症及運動障礙(諸如巴金森氏病)之潛力。其他病狀包括癲癇症、多發性硬化症、亨廷頓氏病、與基底神經節有關之病症、糖尿病及肥胖症。

WO 2006070284及WO 2006011040 (Pfizer Products Inc.)分別揭示雜芳族化合物之吡咯啉基衍生物，以及喹啉-4-基-嘧啶及吡啉-4-基衍生物作為PDE10A抑制劑，其被認為具有治療CNS病症(包括精神分裂症、妄想症、藥物誘發性精神病、焦慮症、情緒及運動障礙、神經退化性病症及藥癮)之潛力。

WO 2005082883 (Pfizer Products Inc.)揭示喹啉及異喹啉之四

氫異喹啉基衍生物作為PDE10A抑制劑，據稱其用於治療精神障礙、焦慮症及運動障礙，包括巴金森氏病及亨廷頓氏病，以及其他病狀。

WO 2006034512及WO 2006034491 (Bayer Pharmaceuticals Corp.)揭示PDE10A抑制劑，其被描述為適用於治療糖尿病及相關病症。WO 2005003129及WO 2005002579 (Nycomed GmbH)揭示吡咯并二氫異喹啉及其變型作為PDE10A抑制劑。

WO 2004005291及WO 2004005290 (Bayer Healthcare AG)揭示經雜環取代之咪唑并三嗪作為PDE10A抑制劑，其被描述為適用於治療神經退化性病狀，特別是巴金森氏病及精神分裂症，以及癌症。

WO 2004002484 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.)揭示喹啉衍生物作為PDE10A抑制劑，其具有治療巴金森氏病、運動障礙、焦慮症、壓力症、情緒及認知障礙、藥物濫用、精神分裂症、腦血管病症、勃起功能障礙、糖尿病、缺血性心臟病、腎病、周邊血管疾病、高血壓、尿失禁、自體免疫疾病、呼吸病症、過敏症、疼痛、骨質疏鬆症、癌症之潛力。

WO 2003014116 (Bayer Healthcare AG)揭示吡咯并[2.1-a]異喹啉衍生物作為PDE10A抑制劑，其具有治療癌症的潛力。WO 2003000693 (Bayer Healthcare AG)揭示咪唑并三嗪用作PDE10A抑制劑，其被認為具有治療巴金森氏病的潛力。

所有上述公開案均以引用的方式併入本文中。

然而，此等揭示案未涉及本發明化合物，本發明化合物在結構上與任何已知PDE10A抑制劑無關(Kehler, J.等人, *Expert Opin. Ther. Patents*, 17, 147-158, 2007; Kehler, J., *Expert Opin. Ther. Patents*, 23, 31-45, 2013及以上文獻中所引述之專利文獻)，且諸位發明人現已發現本發明化合物為具有高度活性及選擇性的PDE10A酶抑制劑。

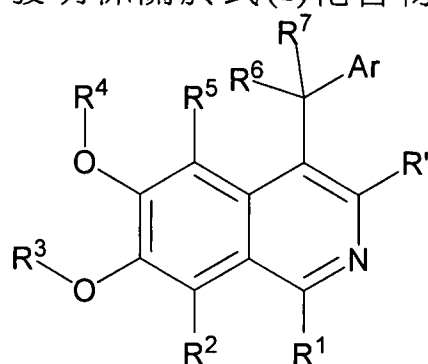
本發明化合物為神經退化性病症及/或精神障礙之當前市售療法

提供替代方案，當前市售療法並非對所有患者均有效。

【發明內容】

本發明提供作為PDE10A酶抑制劑、尤其選擇性PDE10A酶抑制劑之化合物。本發明進一步提供具有此活性之化合物。本發明亦提供人類患者之有效療法，尤其長期療法，其不會引起通常與神經及精神障礙之當前療法有關的副作用。本發明之其他態樣將在閱讀本發明說明書後變得顯而易見。

在一個態樣中，本發明係關於式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹係選自以下群組：H、視情況經取代之(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之(C₃-C₆)環烷基及視情況經取代之芳基；

R²為H；

R³及R⁴獨立地表示(C₁-C₃)烷基；

R⁵為H；

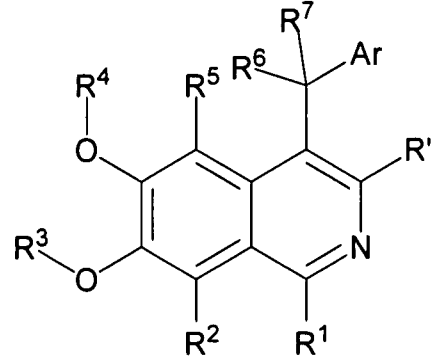
R⁶及R⁷獨立地為H；

R'為H或(C₁-C₆)烷基；

Ar係選自由以下組成之群：視情況經取代之稠合九員至十員雜芳基、視情況經取代之苯并稠合芳基、視情況經取代之苯并稠合雜芳基、視情況經取代之苯并稠合雜環基，及視情況經取代之苯并稠合環烷基，其中位於該視情況經取代之稠合九員至十員雜芳基、視情況經

取代之苯并稠合芳基、視情況經取代之苯并稠合雜芳基、視情況經取代之苯并稠合雜環基及視情況經取代之苯并稠合環烷基中之每一者之相鄰位置上的兩個視情況選用之取代基可與其所連接之原子一起形成芳基。

在一個態樣中，本發明係關於式(IA)化合物：



式(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹係選自以下群組：H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基及芳基；

R²為H；

R³及R⁴獨立地表示(C₁-C₃)烷基；

R⁵為H；

R⁶及R⁷獨立地為H；

R'為H或(C₁-C₆)烷基；及

Ar係選自由以下組成之群：視情況經取代之稠合九員至十員雜芳基、視情況經取代之苯并稠合芳基、視情況經取代之苯并稠合雜芳基、視情況經取代之苯并稠合雜環基，及視情況經取代之苯并稠合環烷基，其中位於該視情況經取代之稠合九員至十員雜芳基、視情況經取代之苯并稠合芳基、視情況經取代之苯并稠合雜芳基、視情況經取代之苯并稠合雜環基及視情況經取代之苯并稠合環烷基中之每一者之相鄰位置上的兩個視情況選用之取代基可與其所連接之原子一起形成芳基；及其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體形式、溶劑合物及酯。

在另一個態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含至少一種上述式(I)或式(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

在另一個態樣中，本發明提供一種抑制哺乳動物中之PDE10A的方法，其包含向該有需要之哺乳動物投與治療有效量之至少一種上述式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一個態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物中之由PDE10A調節之疾病的方法，其包含向該有需要之哺乳動物投與治療有效量之至少一種上述式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

在本申請案之上下文內，除非另外指明，否則單獨或與其他基團組合之術語「烷基」表示直鏈或分支鏈飽和烴基，其較佳含有1至10個碳原子、尤其1至6個碳原子、更尤其1至4個碳原子。具有1至6個碳原子(包括在內)之烷基之實例包括甲基、乙基、丙基(例如正丙基、異丙基)、丁基(例如第三丁基、第二丁基、正丁基)、戊基(例如新戊基)、己基(例如正己基)、2-甲基丁基、2-甲基戊基及其其他異構形式。「烷基」可未經取代或視情況經一或多個如下文中定義之「環系統取代基」取代。

術語「鹵素」表示氯、溴、碘或氟原子。

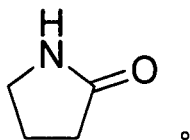
術語「乙醯基胺基烷基」表示 CH_3CONH -烷基。

術語「烷氧基」表示烷基-O-基團，其中烷基係如上文所定義。烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及第二丁氧基。

「環烷基」意謂包含約3至約10個碳原子、較佳約5至約10個碳

原子的非芳族單環或多環環系統。較佳環烷基環含有約5至約7個環原子。環烷基可視情況經一或多個「環系統取代基」取代，環系統取代基可相同或不同且如上文所定義。適合單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。適合多環環烷基之非限制性實例包括1-十氫萘基、降萘基、金剛烷基及其類似基團。

「雜環基」意謂包含約3至約10個環原子、較佳約5至約10個環原子的非芳族飽和單環或多環環系統，其中環系統中之一或多個原子為除碳以外的元素，例如單獨或組合之氮、氧或硫。環系統中不存在相鄰的氧及/或硫原子。較佳雜環基含有約5至約6個環原子。雜環基根名之前的字首氮雜、氧雜或硫雜分別意謂至少存在氮、氧或硫原子作為環原子。雜環基環中之任何-NH可以經保護之形式存在，諸如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團及其類似形式；此等保護形式亦視為本發明之一部分。雜環基可視情況經一或多個「環系統取代基」取代，環系統取代基可相同或不同且如本文所定義。雜環基中之氮或硫原子可視情況氧化為相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適合單環雜環基環之非限制性實例包括哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、內醯胺、內酯及其類似環。「雜環基」亦包括如上所述之雜環基環，其中=O置換同一個環碳原子上的兩個可用氫。此部分之實例為吡咯啶酮，其具有結構：



術語「芳基」係指單環或多環(例如具有2、3或4個稠環)芳族烴，諸如苯基、萘基、蒽基、菲基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有5至20個碳，尤其6至14個碳原子。最佳芳基為單環或雙環且

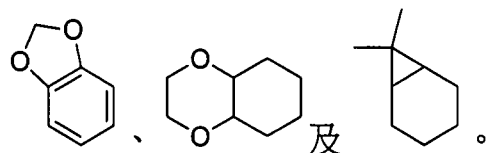
包含6至14個碳原子，諸如苯基、 α -萘基、 β -萘基、蒽基。芳基可視情況經一或多個「環系統取代基」取代，環系統取代基可相同或不同且如本文所定義。

術語「芳氧基」表示芳基-O-基團，其中芳基係如上文所定義。

術語「雜芳基」意謂包含約5至約14個環原子、較佳約5至約10個環原子的芳族單環或多環環系統，其中一或多個環原子為除碳以外的元素，例如單獨或組合之氮、氧、磷或硫。較佳雜芳基含有約5至約6個環原子。「雜芳基」可視情況經一或多個「環系統取代基」取代，環系統取代基可相同或不同且如本文所定義。雜芳基根名之前的字首氮雜、氧雜或硫雜分別意謂至少存在氮、氧或硫原子作為環原子。雜芳基之氮原子可視情況氧化為相應N-氧化物。「雜芳基」亦可包括與如上文定義之芳基稠合的如上文定義之雜芳基。適合雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括N-經取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、酞嗪基、羧吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及其類似基團。術語「雜芳基」亦指部分飽和雜芳基部分，諸如四氫異喹啉基、四氫喹啉基及其類似基團。

「環系統取代基」意謂連接至芳族或非芳族環系統、例如置換環系統上之可用氫的取代基。環系統取代基可相同或不同，其各自獨立地選自由以下組成之群：烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、

經基、經基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、雜環基、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OSF}_5$ (對於芳基)、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 環烷基、 $-\text{NY}_1-$ 、 $\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{Y}_2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=N}-\text{CN})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NH})-\text{NH}$ (烷基)、肟(例如 $\text{=N}-\text{OH}$)、 $-\text{NY}_1\text{Y}_2$ 、- 烷基 $-\text{NY}_1\text{Y}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NY}_1\text{Y}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NY}_1\text{Y}_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{NY}_1\text{Y}_2$ ，其中 Y_1 與 Y_2 可相同或不同且獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基。「環系統取代基」亦可意謂同時置換環系統上之兩個相鄰碳原子上之兩個可用氫(每個碳上一個H)的單一部分。此部分之實例為亞甲二氧基、伸乙二氧基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 及其類似基團，其形成諸如以下之部分：



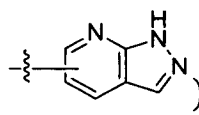
術語「視情況經取代」意謂視情況經指定基團或部分取代(亦即未經取代或經取代)。

在一個實施例中，在式(I)或(IA)中， R^3 與 R^4 均為甲基。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中， R^1 之視情況經取代之(C_1-C_6)烷基係選自由乙基、正丙基、正丁基及異丁基組成之群；視情況經取代之芳基為視情況經取代之苯基；且視情況經取代之(C_3-C_6)環烷基係選自由環丙基及環己基組成之群。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中， R^1 係選自由乙基、正丙基、正丁基、異丁基、苯基、環丙基及環己基組成之群。

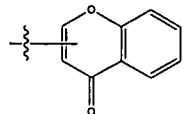
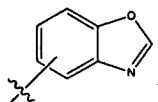
在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中， R^1 係選自由H及甲基組成之群。

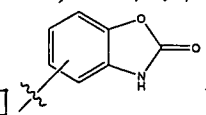
在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為稠合九員至十員雜芳基且為視情況經取代之吡啶并吡啶基(例如 )，該吡啶并吡啶基經由吡啶基環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為視情況經取代之苯并稠合芳基且為萘基，其中該萘基未經取代或經(C₁-C₆)烷氧基取代。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為視情況經取代之苯并稠合雜芳基，其經由苯環之碳原子或經由雜芳基環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳，且其中位於該苯并稠合雜芳基之相鄰位置上的兩個視情況選用之取代基可與其所連接之原子一起形成芳基。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為視情況經取代之該苯并稠合雜芳基，其係選自由以下組成之群：喹啉基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并噁吩基、苯并咪唑基、二苯并呋喃基、呋唑基、4H-

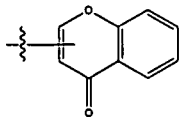
吡喃-4-酮基(例如 )、苯并[d]噁唑基(例如 )，及苯并

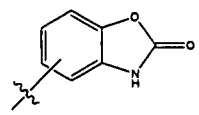
[d]噁唑-2(3H)-酮基(例如 )，其各自未經取代或經至少一個

選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、鹵烷基、氰基、視情況經取代之芳基、-芳基-(C₁-C₆)烷基-OH、-芳基-C(=O)-OH、-芳基-CN、-芳基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、N((C₁-C₆)烷基)₂、羥基、羥基-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-四唑基(例如-O-(C₁-C₆)烷基-(1H-四唑-5-基)、-O-(C₁-C₆)烷基-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-N((C₁-C₆)烷基)-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)羥基、(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-吡啶基、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-OH、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-NH₂、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-OH、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-NH-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-NH-((C₁-C₆)環烷基)、-NH-(C₁-C₆)烷基、-NHS(=O)₂NH₂、-

NHS(=O)₂NH-(C₁-C₆)烷基、-NHS(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基-OH、-NH-C(=O)-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-NH-C(=O)-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基-O-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-P(=O)(OH)₂、-N-吡咯啉-2-酮及-NH-(C₁-C₆)烷基-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基。

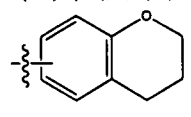
在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為視情況經取代之該苯并稠合雜芳基，其係選自由以下組成之群：喹啉基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、二苯并呋喃基、呋唑基、4H-

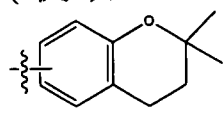
吡喃基-4-酮基(例如 )及苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基(例如

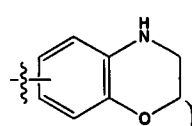
)，其各自未經取代或經至少一個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-吡啶基、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基-OH、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-O-NH₂、-NH-(C₁-C₆)烷基、-NHSO₂NH₂及-NH-(C₁-C₆)烷基-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為苯并稠合雜環基，其經由該苯并稠合雜環基之苯環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為苯并稠合雜環基，其經由該苯并稠合雜環基之苯環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳，其中該苯并稠合雜環基係選自由以下組成之群：吲哚基、吡喃基

(例如 )，包括烷基吡喃基及二烷基吡喃基(例如

)，及視情況經取代之二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基(例如

)，其各自未經取代或在氮或碳原子處經至少一個-(C₁-C₆)烷

基取代。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為苯并稠合環烷基，其經由該苯并稠合環烷基之苯環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳。

在另一個實施例中，在式(I)或(IA)中，Ar為苯并稠合環烷基，其經由該苯并稠合環烷基之苯環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳，其中該苯并稠合環烷基為萸基。

屬於本發明範疇內之式(I)或(IA)之特定化合物包括以下「實例」部分中所呈現之化合物**1**至**171**中之每一者。本發明因此係關於選自由化合物**1**至**171**組成之群的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

6,7-二甲氧基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽**1**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**2**，

4-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽**3**，

4-((9H-萸-2-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽**4**，

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**5**，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**6**，

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚二鹽酸鹽**7**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲氧基喹啉二鹽酸鹽**8**，

6,7-二甲氧基-4-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)異喹啉鹽酸鹽**9**，

4-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽**10**，

6,7-二甲氧基-4-((1-甲基吲哚啉-5-基)甲基)異喹啉鹽酸鹽**11**，

7-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪鹽酸鹽**12**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-N,N-二甲基喹啉-2-胺二鹽酸鹽**13**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-9-乙基-9H-吡啶鹽酸鹽**14**，

4-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽

15 ,

4-((4-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**16** ,

4-((4-乙氧基-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**17** ,

5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-4-酚二鹽酸鹽**18** ,

2-氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**19** ,

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-2-酚鹽酸鹽**20** ,

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-甲氧基喹啉二鹽酸鹽**21** ,

6,7-二甲氧基-3-甲基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽**22** ,

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-(吡啶-4-基甲氧基)喹啉三鹽酸鹽**23** ,

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-(吡啶-3-基甲氧基)喹啉三鹽酸鹽**24** ,

6,7-二甲氧基-1-甲基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽**25** ,

3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**26** ,

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-乙氧基喹啉二鹽酸鹽**27** ,

3-((6,7-二乙氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**28** ,

3-((6-乙氧基-7-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**31** ,

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-丙氧基喹啉二鹽酸鹽**32** ,

4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉鹽酸鹽**33** ,

4-((2,2-二甲基吡咯烷-6-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽**34** ,

4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉2-氧化物**35** ,

4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6-乙氧基-7-甲氧基異喹啉鹽酸鹽

37 ,

4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽

39 ,

4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉鹽酸鹽

40 ,

2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯

二鹽酸鹽 41 ,

2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇二鹽酸鹽 42 ,

3-((6,7-二甲氧基-3-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 43 ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 44 ,

2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚二鹽酸鹽 45 ,

2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 46 ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-2-酚二鹽酸鹽 47 ,

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 48 ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽 49 ,

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 50 ,

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽 51 ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-乙氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽 52 ,

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽

53 ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲基喹啉-2-酚二鹽酸鹽 54 ,

2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-基)氧基)乙腈 55 ,

N-(2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-基)氧基)乙基)乙醯胺二鹽酸鹽 56 ,

6-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 57 ,

6-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 58 ,

6-((6,7-二甲氧基-1-苯基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 59 ,

6-((1-環己基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 60 ,

3-((1-異丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 61 ,

3-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 62 ,

3-((6,7-二甲氧基-1-苯基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 63 ,

3-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 64 ,

4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉二鹽酸鹽 65 ,

4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽 66 ,

6-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 67 ,

6-((1-異丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 68 ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉二鹽酸鹽

69 ,

3-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉**70** ,

1-乙基-4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**72** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺二鹽酸鹽**73** ,

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉**74** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇**75** ,

N-(2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-基)胺基)乙基)乙醯胺二鹽酸鹽**76** ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-N-乙基-6-甲氧基喹啉-2-胺二鹽酸鹽**77** ,

6-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽**78** ,

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲基-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**79** ,

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**80** ,

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽**81** ,

6-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮二鹽酸鹽**82** ,

2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚**83** ,

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺**84** ,

N-(2-((1-丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺

85，

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)甲烷磺醯胺 86，

1-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)脲 87，

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)乙醯胺 88，

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)乙烷磺醯胺 89，

2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-甲腈 90，

2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-甲醯胺 91，

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯 92，

*N*¹-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)草醯胺 93，

N-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)甲基)磺醯胺 94，

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚 95，

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-胺 96，

1-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)吡咯啉-2-酮 97，

*N*¹-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)草醯胺 98，

N-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)甲烷磺醯胺 99，

N-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)磺醯胺 100，

N-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)-*N*-乙基
 甲烷磺醯胺**101**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-氟-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽
102，

6-氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽
103，

6,8-二氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸
 鹽**104**，

6-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽
105，

5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽
106，

5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-乙基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮
 鹽酸鹽**107**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙
 酸二鹽酸鹽**108**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-氟-4*H*-吡啶-4-酮鹽
 酸鹽**109**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲基-4*H*-吡啶-4-酮
 鹽酸鹽**110**，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽
111，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-乙基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮
 鹽酸鹽**112**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-6-甲氧基喹啉-2-胺二
 鹽酸鹽**113**，

5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-苯基苯并[d]噁唑**114**，

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸甲酯**115**，

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺**116**，

3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉**117**，

3-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)丙酸鈉**118**，

N-(2-((1-(甲氧基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺**119**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺**120**，

8-((1*H*-四唑-5-基)甲氧基)-2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉**121**，

3-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)丙酸鈉**122**，

2-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚**123**，

2-((6,7-二甲氧基-3-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚**124**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺**125**，

N-環丙基-2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺**126**，

8-((1*H*-四唑-5-基)甲氧基)-2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉**127**，

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯**128**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基-*N*-甲基喹啉-2-胺 **129** ,

2-((2-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **130** ,

2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚 **131** ,

2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-酚 **132** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **133** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)-2-甲基丙醯胺 **134** ,

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇 **135** ,

N-(2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙基)乙醯胺 **136** ,

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚 **137** ,

2-((3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙醯胺 **138** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **139** ,

乙酸 2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基酯 **140** ,

乙酸 2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基酯 **141** ,

(4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[*d*]噁唑-2-基)苯基)甲醇 **142** ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚 **143** ,

2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙醯胺 **144** ,

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸鉀 **145** ,

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸 **146** ,

5-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3*H*)-酮 **147** ,

2-(5-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2*H*)-基)乙醯胺 **148** ,

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯胺 **149** ,

2-((3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙酸 **150** ,

(3-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)甲醇 **151** ,

2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺 **152** ,

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲腈 **153** ,

(2-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)甲醇 **154** ,

3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚 **155** ,

(2-(6,7-二甲氧基-1-甲基-異喹啉-4-基甲基)-喹啉-8-基)-磺醯胺 **156** ,

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺 **157** ,

乙酸2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)胺基)-2-側氧基乙基酯**158**，

(2-(6,7-二甲氧基-1-甲基-異喹啉-4-基甲基)-喹啉-8-基)-磺醯胺**159**，

N-(2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)-2-羥基乙醯胺**160**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚**161**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚**162**，

2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚**163**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺**164**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯**165**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇**166**，

2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺**167**，

3-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚**168**，

3-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚**169**，

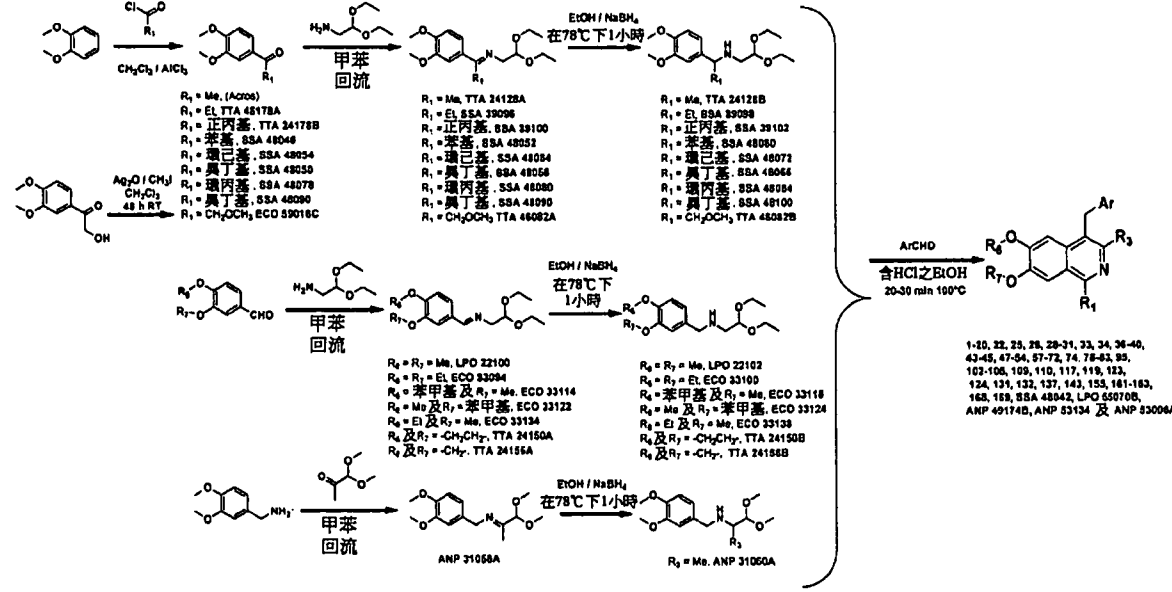
(4-(6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[*d*]噁唑-2-基)苯基)甲醇**170**，

及3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基磷酸鈉

171；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之化合物可藉由熟習此項技術者已知的各種方法製備。用於製備式(I)及(IA)之化合物的一般及特定方法描述於下文中。

中間化合物TTA 24128B、SSA 39098、SSA 39102、SSA 48060、SSA 48072、SSA 48066、SSA 40084及SSA 48100係由藜蘆醚以三個合成步驟製備：在三氯化鋁存在下、在無水二氯甲烷中用所要市售酸氯化物使藜蘆醚進行弗雷德及克拉夫茨(Friedel and Crafts)醃化反應，隨後使用迪恩-斯達克裝置(Dean-Stark apparatus)、在甲苯中、較佳在回流下、用胺基乙醛二乙縮醛使所得酮發生胺化(110℃歷時4小時)，及最後在回流乙醇(78℃)中使用硼氫化鈉將所得亞胺基乙縮醛還原(反應流程1)。



反應流程1：用於製備中間化合物TTA 24128B、SSA 39098、SSA 39102、SSA 48060、SSA 48072、SSA 48066、SSA 40084、SSA 48100、TTA 46082B、LPO 22102、ECO 33100、ECO 33118、ECO 33124、ECO 33138、TTA 24150B、TTA 24156B及ANP 31060A的合成途徑

TTA 46082B係由1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-羥基乙酮(CAS#37803-48-8)以三個合成步驟製備：1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-羥基乙酮在室溫

下、在氧化銀(I)及碘甲烷存在下、在無水二氯甲烷中甲基化48小時，得到2-甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙酮**ECO 59016**。**ECO 59016**接著使用迪恩-斯達克裝置、在甲苯中、較佳在回流下用胺基乙醛二乙縮醛處理(110°C，歷時4小時)，隨後在回流(78°C)下回流、使用硼氫化鈉將所得亞胺基乙縮醛**TTA 46082A**還原，得到**TTA 46082B** (反應流程1)。

中間物**LPO 22102**、**ECO 33100**、**ECO 33118**、**ECO 33124**、**ECO 33138**、**TTA 24150B**及**TTA 24156B**係以兩個合成步驟如下製備：使用迪恩-斯達克裝置、在110°C、在甲苯中、較佳在回流下用胺基乙醛二乙縮醛使相應市購醛發生胺化4小時，隨後在回流乙醇(78°C)中使用硼氫化鈉將所得亞胺基乙縮醛還原(反應流程1)。中間化合物**ANP 31060A**係以兩個步驟如下製備：用1,1-二甲氧基丙-2-酮使(3,4-二甲氧基苯基)甲胺發生胺化，較佳在回流甲苯中(110°C，歷時4小時)且使用迪恩-斯達克裝置，隨後在回流乙醇(78°C)中使用硼氫化鈉將所得(*E*)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-*N*-(1,1-二甲氧基丙-2-亞基)甲胺還原(反應流程1)。

化合物**1-20**、**22**、**25**、**26**、**28-31**、**33**、**34**、**36-40**、**43-45**、**47-54**、**57-72**、**74**、**78-83**、**95**、**102-105**、**109**、**110**、**117**、**119**、**123**、**124**、**131**、**132**、**137**、**143**、**155**、**161-163**、**168**、**169**及中間物**SSA 48042**、**LPO 55070B**、**ANP 49174B**、**ANP 53134**及**ANP 53006A**係由相應芳族醛(1當量)及相應胺基乙醛二乙縮醛或胺基乙醛二甲縮醛(1當量)在絕對EtOH與37% HCl溶液之1:1混合物中製備，較佳在90°C-110°C歷時15-30分鐘且在高壓力管(Aldrich)中。所得游離鹼視需要藉由管柱層析法(SiO₂)中和及純化之後，將游離鹼(1當量)溶解於MeOH中且添加1.75 N HCl之MeOH溶液(2.1當量×鹼性氮數目)且蒸發所有揮發物，得到呈鹽酸鹽形式之所要異喹啉(反應流程1)。

用於獲得本發明化合物之芳族醛可市購或可根據反應流程2中所述之合成途徑製備。

醛 **LPO 43162A** 及 **ANP 49046** 係根據 Sing, Mrityunjay 等人, *Tetrahedron letters*, 48(34), 5987-90, 2007所述之程序製備且醛 **LPO 43136A** 係根據 Kalluraya, Balakrishna 等人, *Indian Journal of Chemistry*, 42B(1), 211-214, 2003所述之程序製備。

7-甲氧基-喹啉-3-甲醛及7-甲基-喹啉-3-甲醛係根據Tom, Norma J. 等人, *Synthesis*, (9), 1351-1355, 2001所述之程序製備。

經掩蔽之醛3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-7-甲基喹啉**SSA 48104**係由2-氯-7-甲基喹啉-3-甲醛以兩個步驟如下製備：在甲苯中、在對甲苯磺酸(PTSA)存在下用乙烷-1,2-二醇處理，隨後在K₂CO₃作為鹼及MeOH作為溶劑存在下、藉由Pd/C 10%催化氫化將所得2-氯-3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-7-甲基喹啉**SSA 48098**中之氯原子還原。

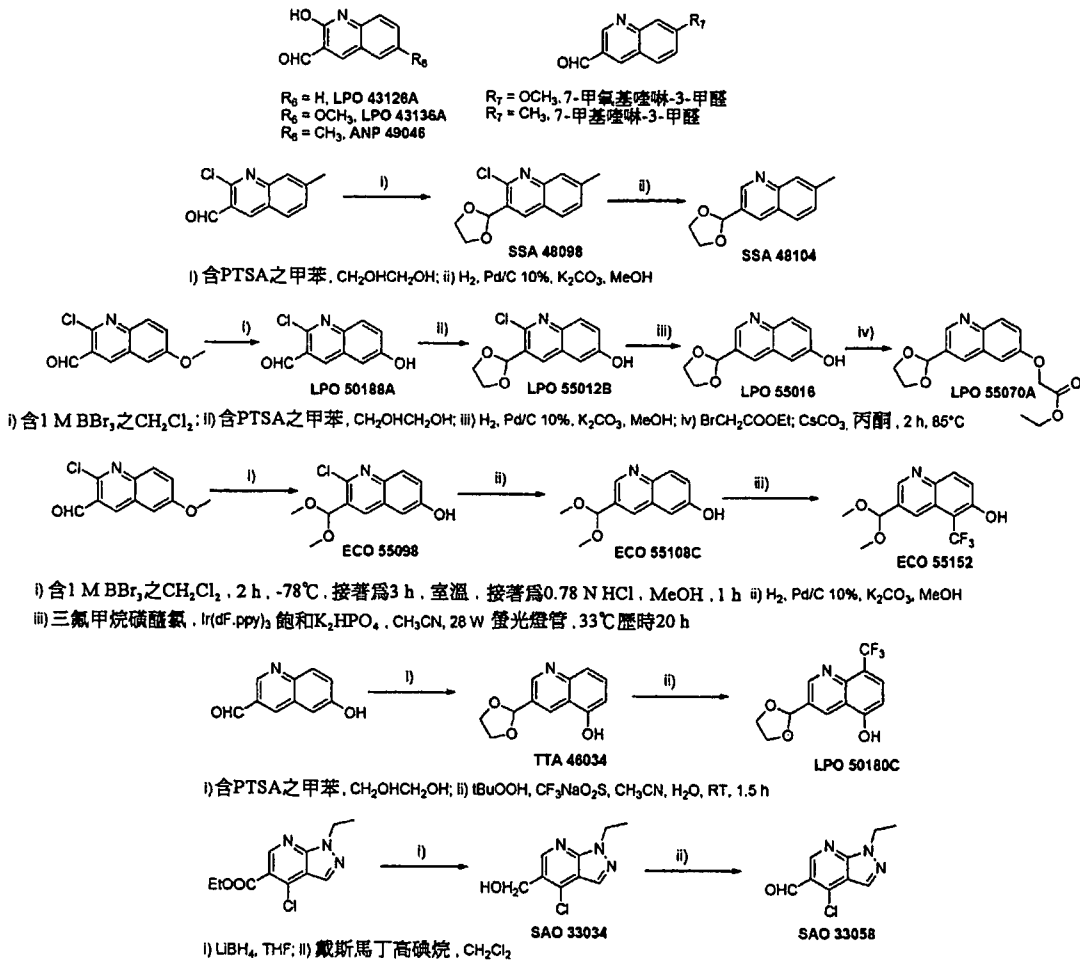
經掩蔽之醛3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-喹啉-6-酚**LPO 55016**係由2-氯-6-羥基喹啉-3-甲醛**LPO 50188A**經由與**SSA 48104**類似的方法獲得。**LPO 50188A**自身係藉由用三溴化硼(BBr₃)在二氯甲烷中處理2-氯-6-甲氧基喹啉-3-甲醛來製備。最後，喹啉-6-酚**LPO 55016**在丙酮中、在85°C用2-溴乙酸乙酯及碳酸鉀作為鹼處理2小時來發生O-烷基化，產生2-((3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)喹啉-6-基)氧基)乙酸乙酯**LPO 55070A** (反應流程2)。經掩蔽之醛3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-8-(三氟甲基)喹啉-5-酚**LPO 50180C**係藉由使用Langlois B.等人, *Tetrahedron Lett.*, (32), 51, 7525-7528, 1991所開發及Baran P.等人, *PNAS*, 108, 35, 14411-14415, 2011所修改之方法使二氧雜環戊烷**TTA 46034**發生自由基三氟甲基化而製備(反應流程2)。

經掩蔽之醛3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚**ECO 55152**係藉由使用MacMillan D.等人, *Nature*, 480, 224-228, 2011所開發之方

法、經由光氧化還原催化使二甲縮醛**ECO 55108C**發生自由基三氟甲基化而製備(反應流程2)。

4-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲醛**SAO 33058**係由4-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲酸乙酯以兩個步驟獲得 (Hamblin, J. Nicole等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(14), 4237-41, 2008所述)。

在THF中藉由LiBH₄還原4-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-甲酸酯得到醇**SAO 33034**，在二氯甲烷中、在醛**SAO 33058**中使用戴斯馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)試劑在4°C氧化1小時，接著在室溫下氧化隔夜(反應流程2)。



反應流程2：製備非市售醛或經掩蔽之醛

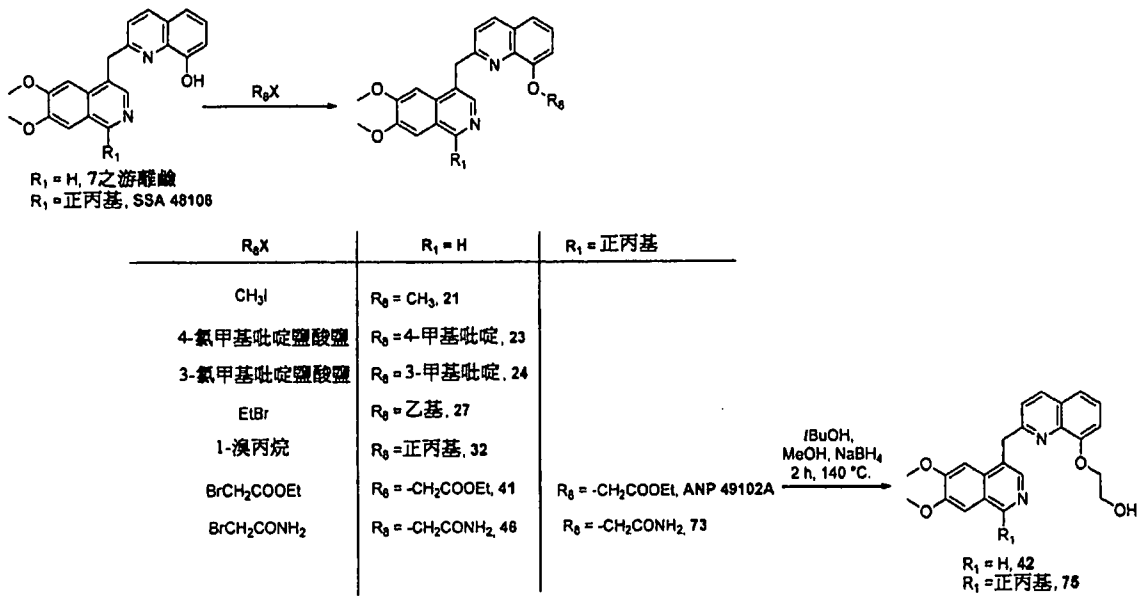
在一些情況下，根據反應流程1所得的產物可經進一步改質，例如藉由操縱取代基來改質。

化合物**21**、**23**、**24**、**27**、**32**、**41**及**46**係由**7**之游離鹼(R₁=H)使用

相應鹵烷基發生 *O*-烷基化而製備(反應流程3)。化合物 **ANP 49102A** 及 **73** 係由 **SSA 48106** (R_1 =正丙基)使用相應鹵烷基發生 *O*-烷基化而製備。化合物 **42** 及 **75** 係分別由化合物 **41** 及 **ANP 49102A** 如下製備：在高壓力管中、在140℃、在第三丁醇/MeOH混合物中、使用硼氫化鈉將酯官能基還原2小時(反應流程3)。

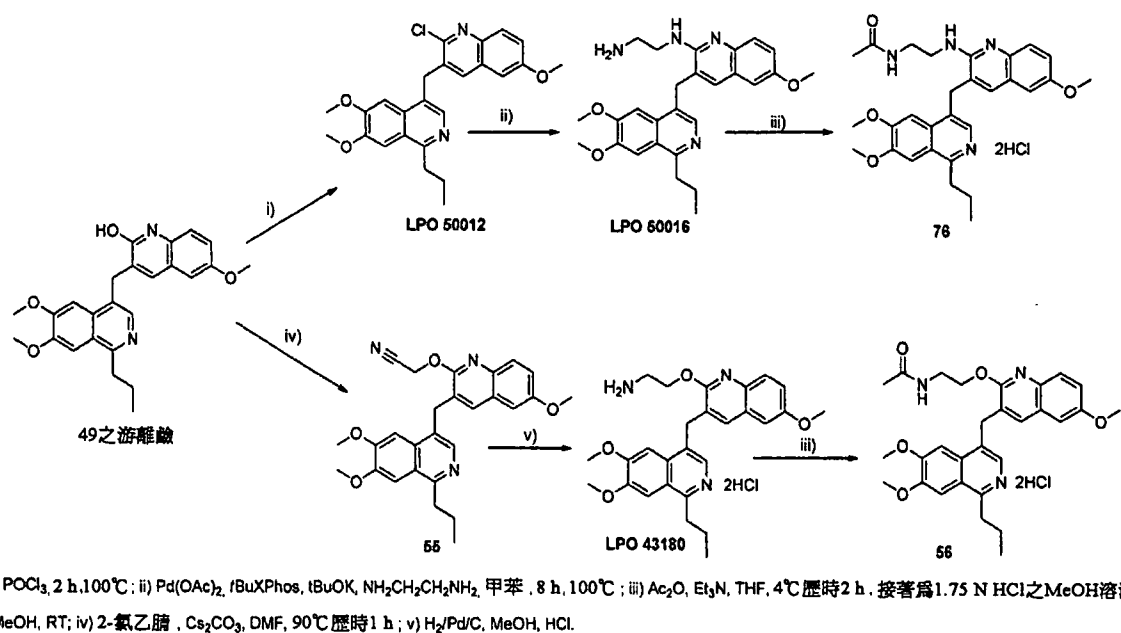
化合物 **55**、**56** 及 **76** 係由化合物 **49** 之游離鹼製備。

化合物 **49** 與2-氯乙腈在二甲基甲醯胺中、在碳酸鉀作為鹼存在下、在90℃反應1小時，得到化合物 **55**。



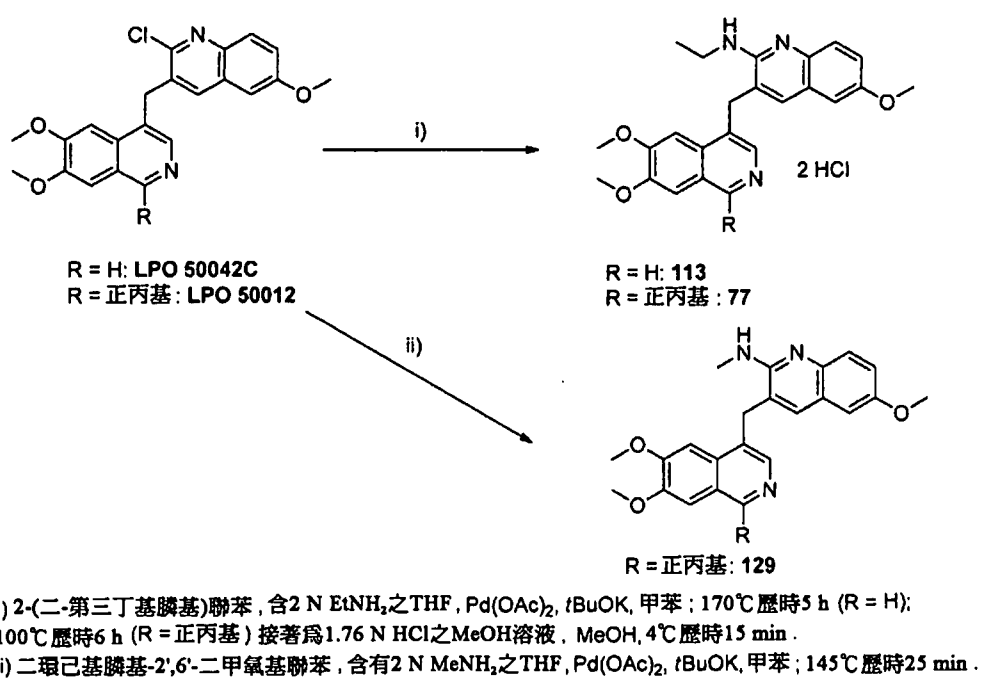
反應流程3：製備化合物21、23、24、27、32、41、42、46、73及75

化合物 **55** 可在甲醇中、在氫氣及10% Pd/C催化劑存在下、在室溫下氫化而產生化合物 **LPO 43180**。化合物 **LPO 43180** 在四氫呋喃中、在三乙基胺作為鹼存在下、在4℃用乙酸酐乙醯化2小時，得到化合物 **56** 之游離鹼，隨後藉由在室溫下、在甲醇中用1.75 N HCl溶液處理而轉化成其二鹽酸鹽(反應流程4)。



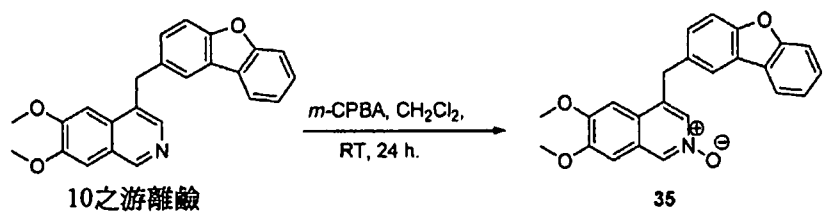
反應流程4：製備化合物55、56及76

化合物49在 100°C 經氧氯化磷處理2小時，得到芳基氯衍生物**LPO 50012**。化合物**LPO 50016**係藉由在乙酸鈮(II)作為催化劑、2-(二-第三丁基膦基)聯苯(**JohnPhos**)作為配位體及第三丁醇鉀作為鹼存在下、在甲苯中、較佳在 100°C 使化合物**LPO 50012**與乙二胺發生布-哈氏反應(**Buchwald-Hartwig reaction**) 8小時而製備。化合物**LPO 50016**在三乙基胺作為鹼存在下、在四氫呋喃中、在 4°C 用乙酸酐進行乙醯化歷時2小時，得到化合物**76**之游離鹼，其隨後藉由在室溫下在甲醇中用 1.75 N 鹽酸鹽溶液處理而轉化成其二鹽酸鹽(反應流程4)。



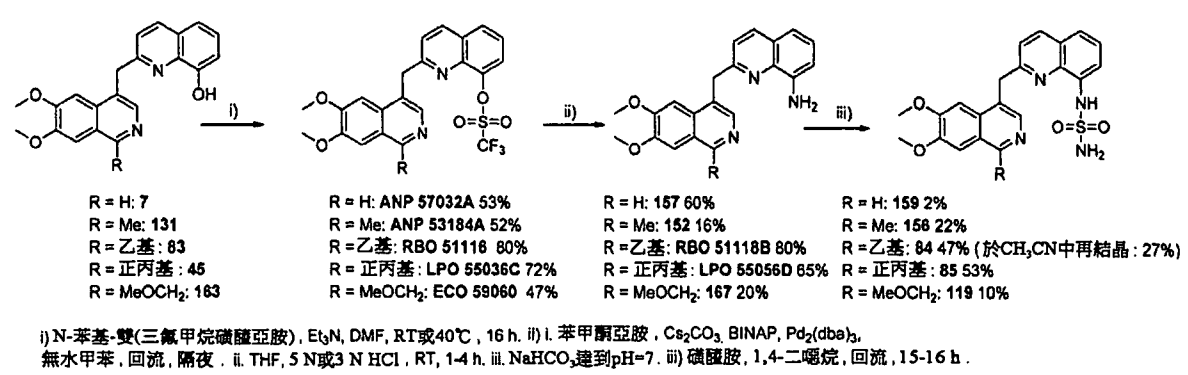
反應流程5：製備化合物77、113及129。

化合物 77 及 113 較佳分別由芳基氯衍生物 LPO 50012 及 LPO50042C 如下製備：在甲苯中、在乙酸鈹(II)作為催化劑、JohnPhos作為配位體及第三丁醇鉀作為鹼存在下與 2 N 二乙基胺之四氫呋喃溶液發生布-哈氏反應，在 170°C 反應 5 小時(77)或在 100°C 反應 6 小時(113)。所得游離鹼藉由在 4°C 用 1.76 N 氯化氫之甲醇溶液處理 15 分鐘而轉化成其相應二鹽酸鹽 77 及 113 (反應流程 5)。化合物 129 較佳由 LPO 50012 如下獲得：在甲苯中、在乙酸鈹(II)作為催化劑、2-(二-第三丁基磷基聯苯)作為配位體及第三丁醇鉀作為鹼存在下，與 2 N 二乙基胺之四氫呋喃溶液在 145°C 發生布-哈氏反應 25 分鐘(反應流程 5)。



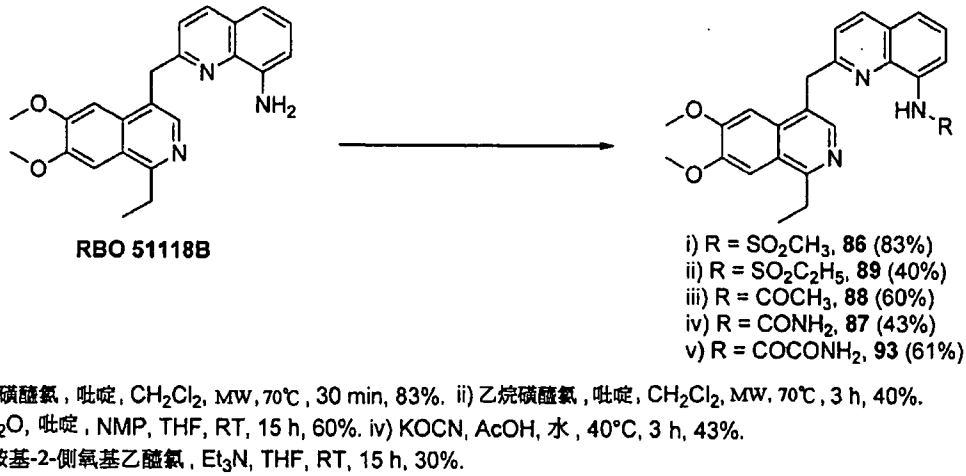
反應流程6：製備化合物35

N-氧化物衍生物 35 係由化合物 10 之游離鹼氧化而製備，較佳使用間氯過苯甲酸在二氯甲烷中氧化 24 小時而製備(反應流程 6)。



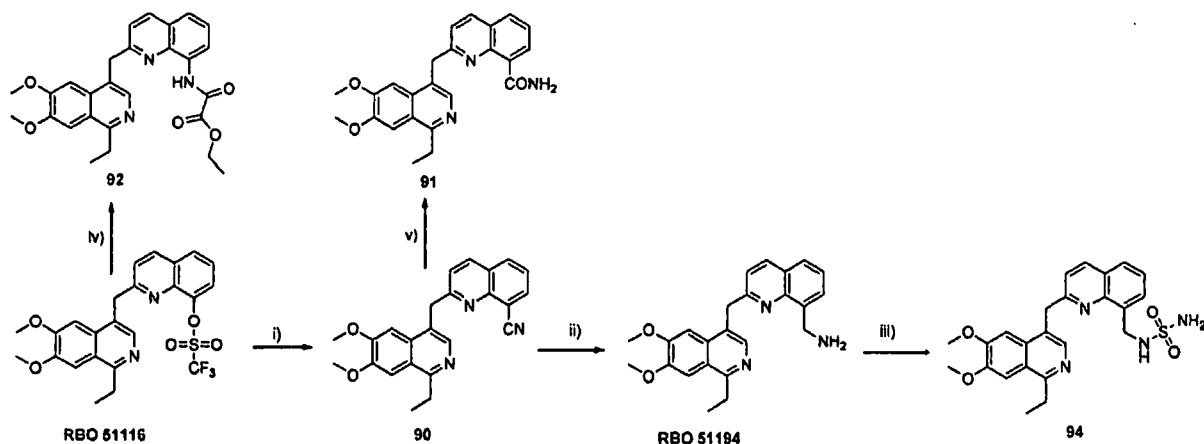
反應流程7：製備化合物84、85、119、152、156、157、159及167。

磺醯胺衍生物159、156、84、85及119係分別由苯酚7、131、83、45及163以三個步驟製備(反應流程7)。苯酚7、131、83、45及163在DMF中、在三乙基胺存在下、在室溫或40°C下用N-苄基-雙(三氟甲磺基)胺處理，從而分別得到三氟甲磺酸酯ANP 57032A、ANP 53184A、RBO 51116、LPO 55036C及ECO 59060。三氟甲磺酸酯ANP 57032A、ANP 53184A、RBO 51116、LPO 55036C及ECO 59060與苯甲酰胺在回流的無水甲苯中、在碳酸鉀存在下進行鈀催化之胺化反應(布-哈反應)隔夜(使用由參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)與BINAP組合組成的催化劑)，在室溫下在四氫呋喃中進行HCl水解1至4小時之後，分別得到苯胺157、152、RBO 51118B、LPO 55056D及167。苯胺157、152、RBO 51118B、LPO 55056D及167在回流的1,4-二噁烷中用磺醯胺最後處理15-16小時，純化後分別得到磺醯胺159、156、84、85及119 (反應流程7)。



反應流程8：製備化合物86-89及93。

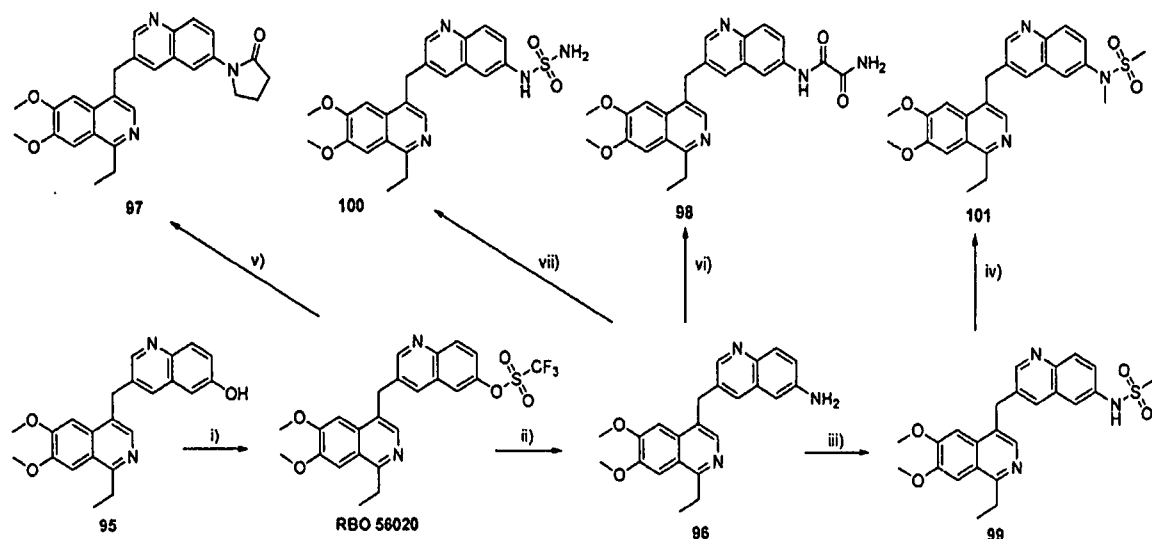
化合物86至89及93係由苯胺RBO 51118B如反應流程8中所述製備。



i) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, MW, 180°C , 10 min, 44%. ii) DIBAL-H, THF, -78°C 至室溫, 5 h 接著 NH_4Cl , 53%. iii) 磺脲胺, 1,4-二噁烷, 回流, 2 h, 7%. iv) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, 草胺酸乙酯, Cs_2CO_3 , 1,4-二噁烷, 回流, 4 h, 61%. v) H_2O_2 35%, EtOH, 0.5 N NaOH, 回流, 72 h, 47%.

反應流程9：製備化合物90-92及94。

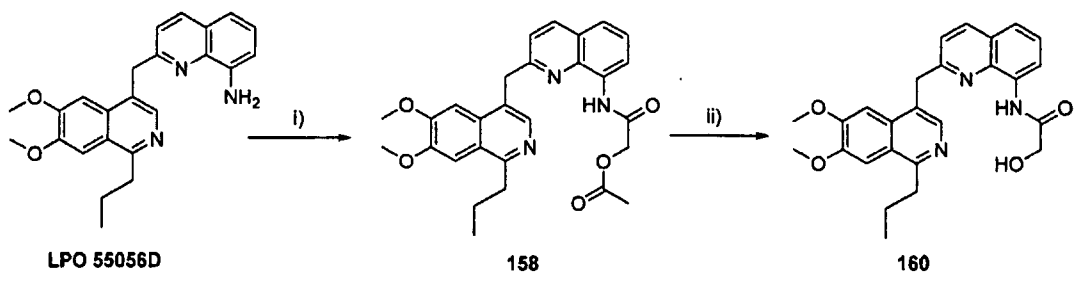
醯胺91係由腈90發生鹼性水解而製備，腈90係由三氟甲磺酸酯RBO 51116如反應流程9中所述製備。化合物92及94亦由三氟甲磺酸酯RBO 51116如反應流程9中所述製備。



i) N-苄基雙-三氟甲磺酸酯, Et_3N , DMF, 25°C , 15 h, 80%. ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, 胺基甲酸第三丁酯, Cs_2CO_3 , THF, MW, 140°C , 25 min, 47%. iii) TFA, CH_2Cl_2 , 25°C , 15 h 接著 NaHCO_3 , 63%. iv) CH_3I , Cs_2CO_3 , CH_3CN , MW, 80°C , 11 min, 35%. v) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, 吡咯啉, Cs_2CO_3 , 1,4-二噁烷, MW, 160°C , 5 min, 71%. vi) 2-胺基-2-側氧基乙醯胺, RBO 56082, Et_3N , THF, 室溫隔夜, 45%. vii) 磺脲胺, 1,4-二噁烷, 回流, 15 h, 2.5%.

反應流程10：製備化合物96至101。

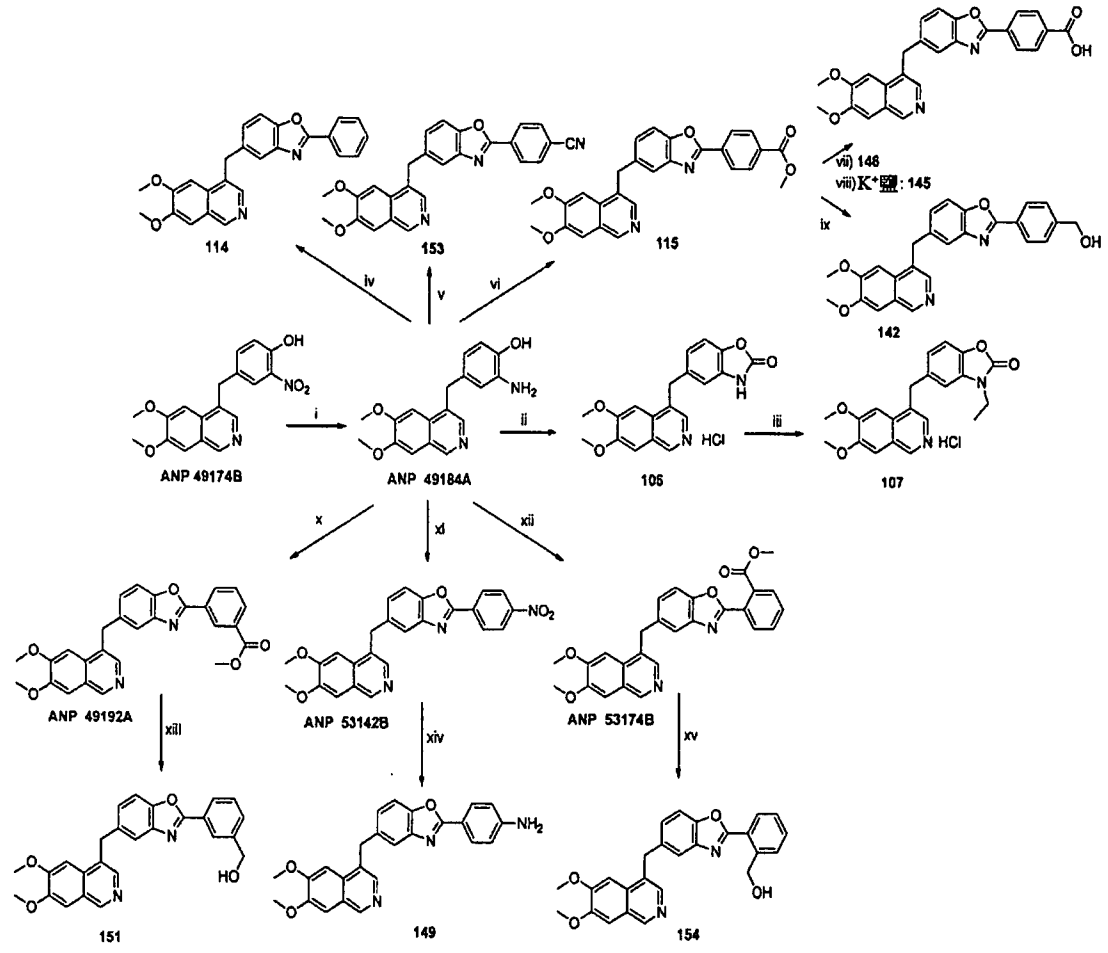
化合物96至101係如反應流程10中所述製備。



i) 乙酰氨基乙酰肼, 吡啶, 無水THF, 0°C至室溫, 1 h, 95%. ii) 含2 M LiOH之THF, 70°C, THF, 2 h, 73%.

反應流程11：製備化合物158及160。

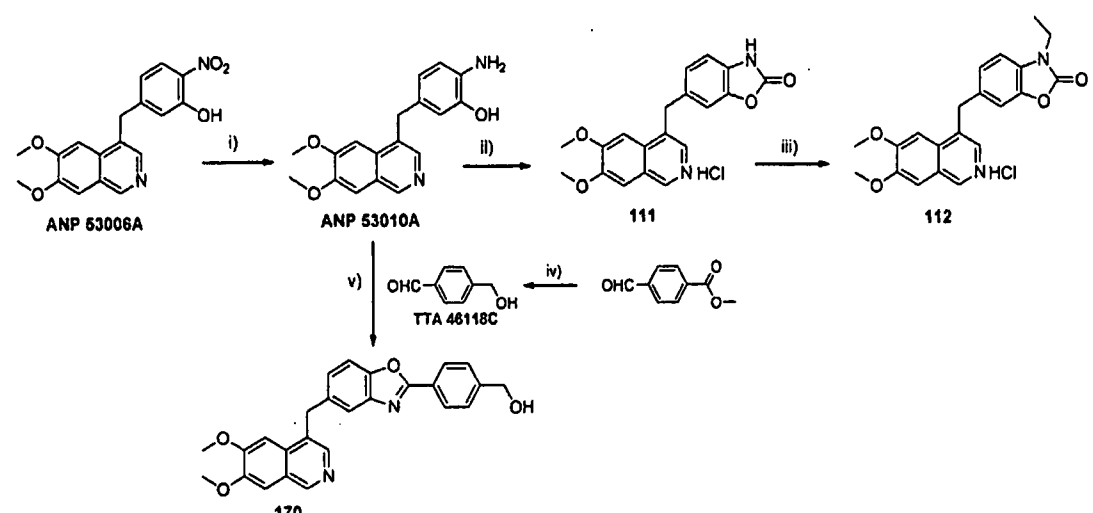
化合物158及160係如反應流程11中所述製備。



i) Pd/C 10%, MeOH, H₂, RT, 15 h, 99%. ii) 1,1'-羰基二咪唑, Et₃N, 0°C, 15 h. iii) MeOH, 含1.75 N HCl之MeOH, RT, 10 min, 52%. iv) 1. 苯甲醛, MeOH, 60°C, 15 h. ii. DDQ, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 44%. v) 1. 4-氨基苯甲醛, MeOH, 60°C, 15 h. ii. DDQ, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 26%. vi) 1. 3-甲氧基苯甲酸甲酯, MeOH, 60°C, 15 h. ii. DDQ, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 29%. x) 1. 4-硝基苯甲醛, MeOH, 60°C, 15 h. ii. DDQ, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 14%. xii) 1. 2-甲氧基苯甲酸甲酯, MeOH, 60°C, 15 h. ii. DDQ, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 43%. xiii) LiAlH₄, THF, 4°C至室溫, 3 h, 23%.

反應流程12：製備化合物106、107、114、115、142、145、146、149、151、153及154。

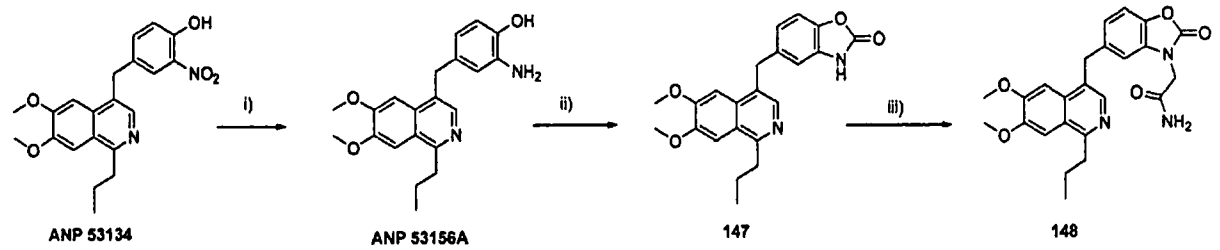
化合物106、107、114、115、142、145、146、149、151、153及154係如反應流程12中所述製備。



i) Pd/C 10%, MeOH, H₂, RT, 15 h, 94%. ii) i. 1,1'-羰基二咪唑, Et₃N, 0°C至室溫, 15 h. ii. MeOH, 含1.75 N HCl之MeOH, RT, 10 min, 34%. iii) i. 溴乙烷, K₂CO₃, 丙酮, 回流, 15 h. ii. MeOH, 含1.75 N HCl之MeOH, RT, 10 min, 52%. iv) i. PTSA, 乙烷-1,2-二醇, 甲苯, 回流, 4 h, 96%. ii. LiAlH₄, THF, 0°C至室溫, 4 h, 82%. iii. 1.5 N HCl, MeOH, 30°C, 1 h, 79%. v) i. TTA 46118C, MeOH, RT, 15 h. ii. DDQ, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 4%.

反應流程13：製備化合物106、111及112。

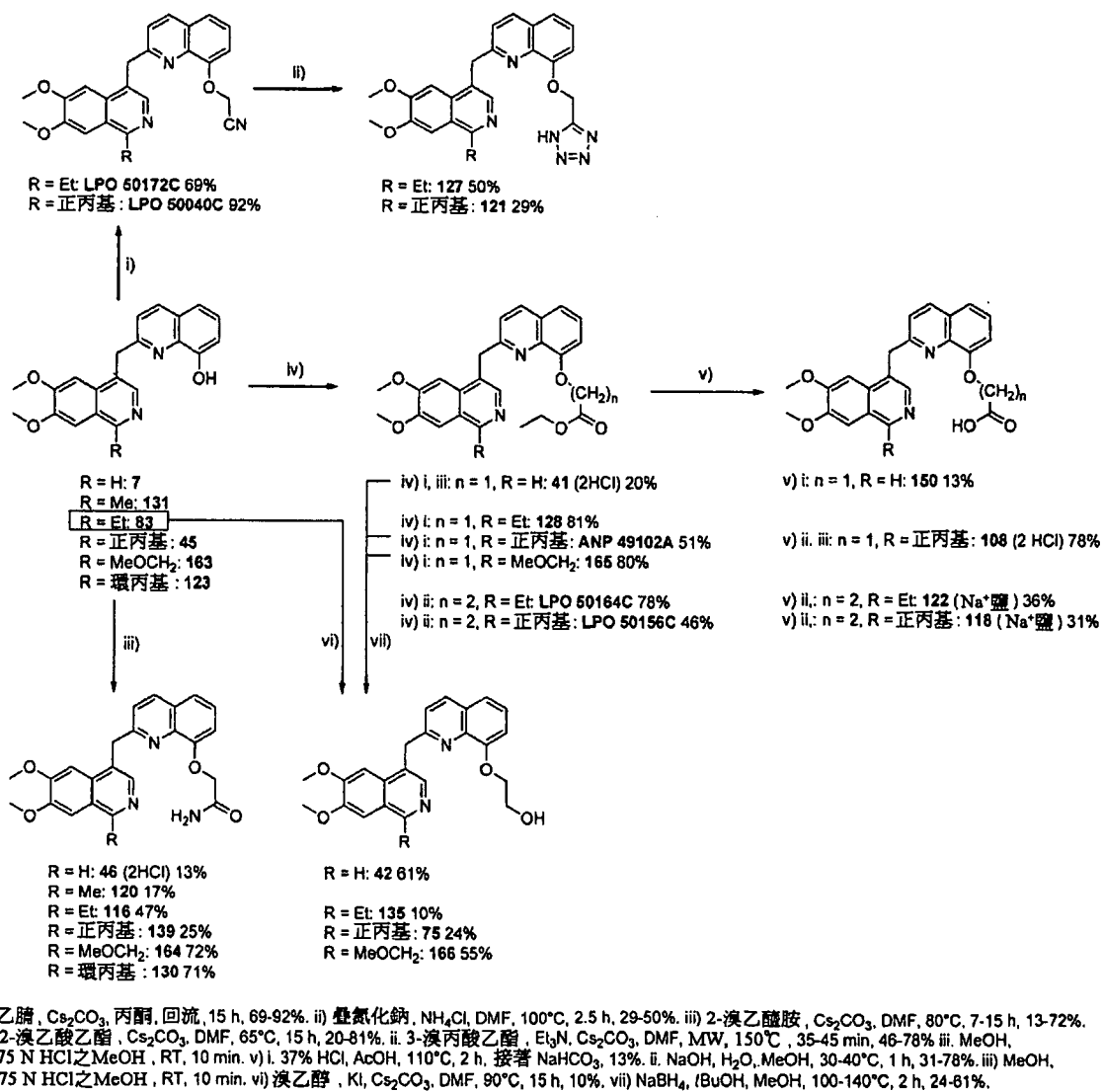
化合物111、112及170係如反應流程13中所述製備。



i) Pd/C 10%, MeOH, H₂, RT, 15 h, 97%. ii) i. 1,1'-羰基二咪唑, Et₃N, 0°C至室溫, 15 h, 85%. iii) 2-溴乙醯胺, K₂CO₃, 丙酮, 回流, 15 h, 94%.

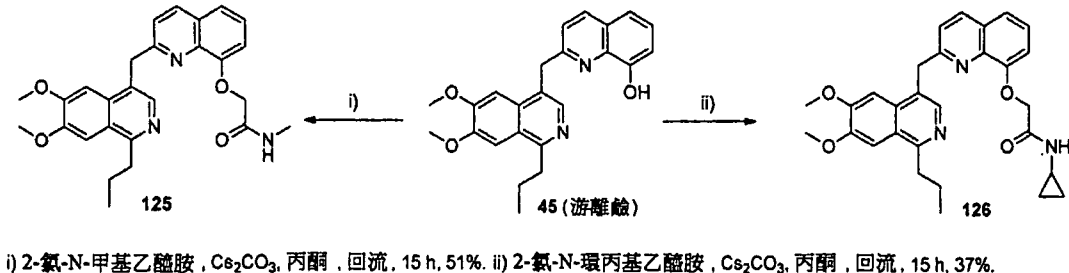
反應流程14：製備化合物147及148。

化合物147及148係如反應流程14中所述製備。



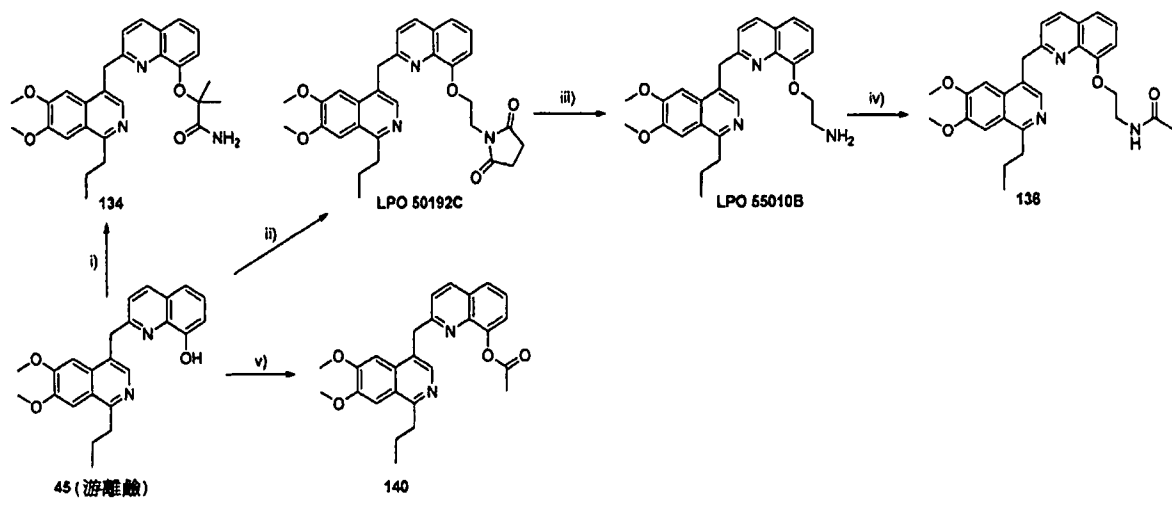
反應流程15：製備化合物41、42、46、108、116、118、120、122、128、130、135、139、148、164、165及166。

化合物41、42、46、108、116、118、120、122、128、130、135、139、148、164、165及166係如反應流程15中所述製備。



反應流程16：製備化合物125及126。

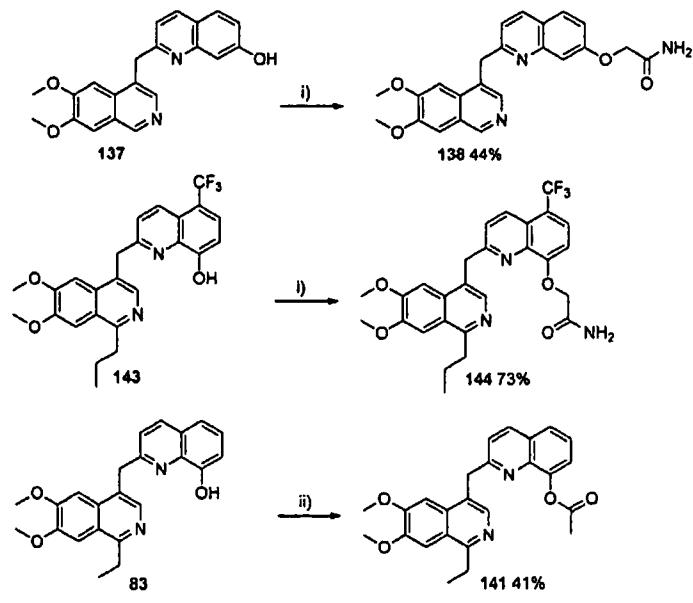
化合物165及166如反應流程16中所述製備。



i) 2-溴-2-甲基丙酰胺, Cs_2CO_3 , 丙酮, 回流, 4 h, 80%. ii) N-(2-溴乙基)酞苯二甲酰亚胺, Cs_2CO_3 , DMF, MW, 150 °C, 10 min, 13%. iii) 一水合肼, EtOH, 80 °C, 2 h, 90%. iv) Ac_2O , 吡啶, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 34%. v) Ac_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 15 h, 59%.

反應流程17：製備化合物45、134、136及140。

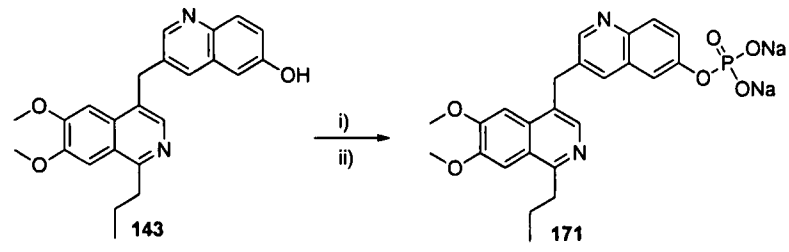
化合物45、134、136及140係如反應流程17中所述製備。



i) 2-溴乙酰胺, Cs_2CO_3 , 丙酮, 回流, 1 h, 44-73%. ii) Ac_2O , 130 °C, 15 h, 41%.

反應流程18：製備化合物138、141及144。

化合物138、141及144係如反應流程18中所述製備。



i) i. POCl_3 , Et_3N , THF, 30 min, 4 °C. ii. 5 N NaOH, 15 min, RT, 48%.

反應流程19：製備化合物171。

化合物**171**係如反應流程**19**中所述製備。

應瞭解，製備此等化合物之其他方式可由熟習此項技術者基於一般常識及根據本申請案中所含之規則設計。

本發明之另一個目標為用於製備式(I)或(IA)化合物的中間化合物。特定而言，本發明係關於下文實例中提及的中間化合物。

式(I)或(IA)化合物之所有立體異構體、互變異構形式、鹽及溶劑化合物均包括於本發明之範疇內。

本發明化合物可呈鹽形式，尤其呈酸式鹽或鹼式鹽形式，較佳為與醫藥學用途相容之鹽形式(亦即本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽)。熟習此項技術者將瞭解，式(I)或(IA)化合物之非醫藥學上可接受之鹽亦為本發明之一部分，因為此等非醫藥學上可接受之鹽可適用作製備醫藥學上可接受之鹽之中間物。

本發明化合物之鹽包括醫藥學上可接受之酸加成鹽、醫藥學上可接受之鹼加成鹽、醫藥學上可接受之金屬鹽、銨及烷基化銨鹽。酸加成鹽包括無機酸以及有機酸之鹽。適合無機酸之代表性實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、硫酸、硝酸及其類似物。適合有機酸之代表性實例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乙二醇酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、草酸、苦味酸、焦葡萄糖酸、水楊酸、丁二酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、酒石酸、抗壞血酸、撲酸、二亞甲基水楊酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、檸檬酸、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、EDTA、乙二醇酸、對胺基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、高氯酸鹽、硼酸鹽、乙酸鹽、苯甲酸鹽、羥萘甲酸鹽、甘油磷酸鹽、酮戊二酸鹽及其類似物。醫藥學上可接受之無機或有機酸加成鹽之其他實例包括*J. Pharm. Sci.*, 66, 2, 1977中所列之醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用的方式併入本文中。金屬鹽

之實例包括鋰、鈉、鉀、鎂鹽及其類似物。鹼式鹽包括(但不限於)與醫藥學上可接受之陽離子(諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、銨及烷基銨)所形成之鹼式鹽。銨鹽及烷基化銨鹽之實例包括銨、甲基銨、二甲基銨、三甲基銨、乙基銨、羥乙基銨、二乙基銨、丁基銨、四甲基銨鹽及其類似物。有機鹼之其他實例包括賴胺酸、精胺酸、胍、二乙醇胺、膽鹼及其類似物。

醫藥學上可接受之鹽特定而言可由式(I)或(IA)化合物與酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、磺酸、乙酸、檸檬酸、順丁烯二酸、水楊酸、羥苯甲酸、抗壞血酸、棕櫚酸、丁二酸、苯甲酸、苯磺酸、酒石酸及其類似物)於溶劑(如乙酸乙酯、醚、醇、丙酮、THF、二噁烷等)中反應而製備。亦可使用溶劑混合物。

式(I)或(IA)化合物可具有光學中心且因此可以不同對映異構及非對映異構組態存在。本發明包括此等式(I)或(IA)化合物之所有對映異構體、非對映異構體及其他立體異構體，以及其立體異構體之外消旋化合物及外消旋混合物及其他混合物。

本發明之化合物可藉由熟習此項技術者已知的各種方法製備。用於製備式(I)或(IA)化合物的一般或特定方法描述於下文中。

本發明化合物可單獨投與，但就標準醫藥實務(諸如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing中所述)而言，通常隨醫藥載劑一起以單次或多次劑量投與。本發明因此亦包括醫藥組合物，其包含式(I)或(IA)化合物於醫藥學上可接受之載劑中。

適合的醫藥載劑包括惰性固體稀釋劑或填充劑、無菌水溶液及各種有機溶劑。藉此形成的醫藥組合物接著易於以多種劑型投與，諸如錠劑、散劑、口含錠、液體製劑、糖漿、可注射溶液及其類似劑型。此等醫藥組合物可視情況含有其他成分，諸如調味劑、黏合劑、

賦形劑及其類似物。因此，本發明化合物可經調配而用於經口、經眼、頰內、鼻內、非經腸(例如靜脈內、肌肉內或皮下)、經皮(例如貼片)或直腸投與，或呈適於藉由吸入或吹入投與之形式。本發明之醫藥組合物可調配為固體或液體組合物。

對於經口投藥而言，醫藥組合物可呈例如用醫藥學上可接受之賦形劑藉由習知手段所製備之錠劑或膠囊形式，醫藥學上可接受之賦形劑諸如黏合劑(例如預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如十二烷硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法包覆包衣。經口投與之液體製劑可呈例如溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可以乾燥產物呈現以便在使用之前用水或其他適合媒劑復原。此等液體製劑可用醫藥學上可接受之添加劑藉由習知方式製備，醫藥學上可接受之添加劑諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯或乙醇)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。

對於頰內投與而言，組合物可呈以習知方式調配之錠劑或口含錠形式。

本發明之化合物可經調配而藉由注射進行非經腸投與，包括使用習知導管插入技術或輸注。供注射之調配物可以單位劑型呈現，例如存在於添加有防腐劑的安瓿或多劑量容器中。其可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，活性成分可呈粉末形式，以便在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。當需要產物溶液時，其可藉由將所分離之包含錯合物以足以產生經口或非經腸投與患者所

需的強度之溶液的量溶解於水(或其他水性介質)中而製得。化合物可調配成快速分散劑型，其經設計以在口腔中釋放活性成分。此等劑型係通常使用快速溶解型基於明膠之基質調配而成。此等劑型係已熟知且可用於遞送許多藥物。大部分快速分散劑型使用明膠作為載劑或結構形成劑。通常，使用明膠賦予劑型足夠強度，以便在自包裝移除期間防止破裂，但是一旦置入口中，則明膠允許劑型立即溶解。或者，使用各種澱粉得到相同效果。本發明化合物亦可調配成直腸組合物，諸如栓劑或保留灌腸劑，例如含有習知栓劑基質(諸如可可脂或其他甘油酯)。

式(I)化合物之投藥劑量及給藥方式將根據以下變化：特定藥劑之藥效學特徵及其模式及投藥途徑；接受者之年齡、健康及體重；症狀之性質及程度；併行治療之種類；治療頻率；及所需效用。因此，最佳治療濃度最好在適當時間及地點經由常規實驗確定。

本發明之化合物可經腸或非經腸使用。經口投藥時，本發明化合物之投藥量宜為每天約0.1 mg至每天1,000 mg。非經腸、經舌下、鼻內或鞘內投藥時，本發明化合物用量宜為每天約0.5至約100 mg；對於儲集器投藥及植入物而言為每天約0.5 mg至每天約50 mg；局部投藥時，為每天約0.5 mg至約200 mg；經直腸投藥時，為約0.5 mg至約500 mg。在一個較佳態樣中，經口投藥時之治療有效量為每天約1 mg至每天約100 mg；且非經腸投藥時為每天約5 mg至約50 mg。在一個更佳態樣中，經口投藥之治療有效量為每天約5 mg至每天約50 mg。

本發明化合物亦可眼內投與(例如玻璃體內(例如經由注射)、結膜下或注射至結膜下空間內)。

在玻璃體內投藥時，器件之重量(亦即藥物加載劑/媒劑/賦形劑)通常為1 mg (其例如可用22 G針頭投與)且藥物負荷量通常為10-

50%。玻璃體內投藥之藥物劑量範圍通常為約100-500 μg 。然而，藥物負荷可擴展至2%-65%，亦即，可使用20-650 μg 之藥物劑量範圍。然而，器件重量可為1.5 mg，且因此可使用20-975 μg 之藥物劑量範圍。

玻璃體內遞送之另一途徑為注射藥物懸浮液調配物。就此而言，劑量範圍為10-600 μg 。

包含治療有效量之式(I)或(IA)化合物(治療組分；活性醫藥成分(API))及與治療化合物結合之藥物釋放支持性聚合物組分的眼內植入物亦可藉由眼內手段投與。如本文所用，「眼內植入物」係指經確定結構、尺寸或以其他方式組態而可置於眼內的器件或元件。眼內植入物通常與眼之生理條件生物相容且不產生不良副作用。眼內植入物可置於眼內而不會干擾眼視力。

植入物可為固體、半固體或具黏彈性。藥物釋放支持性組分與治療組分結合以使適量的治療組分持續釋放至置有植入物之眼內。

治療組分可藉由擴散、腐蝕、溶解或滲透而自植入物中釋放。藥物釋放支持性組分可包含一或多種生物可降解型聚合物或一或多種非生物可降解型聚合物。本發明植入物之生物可降解型聚合物之實例可包括聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA及PLA)、聚酯、聚(原酸酯)、聚(膦嗪)、聚(磷酸酯)、聚己酸內酯、天然聚合物(諸如明膠或膠原蛋白)，或聚合物摻合物。在植入物置於眼內之後長於約一週的期間，一定量之治療組分釋放至眼內，且有效減輕或治療眼病狀。

在一個實施例中，眼內植入物包含治療組分及生物可降解型聚合物基質。治療組分與生物可降解型聚合物基質結合，生物可降解型聚合物基質係以有效維持治療組分以有效治療眼病狀之量自植入物中釋放的速率降解。眼內植入物為生物可降解型或生物可蝕解型且使得治療組分在眼內長期持續釋放，諸如超過一週，例如約一個月或一個

月以上及高達約六個月或六個月以上。植入物可經組態以提供治療組分在實質上一個方向上的釋放，或植入物可提供治療組分自植入物所有表面之釋放。

上述植入物之生物可降解型聚合物基質可為生物可降解型聚合物之混合物或基質可包含單一類型的生物可降解型聚合物。舉例而言，基質可包含選自由聚乳酸交酯、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚己酸內酯及其組合組成之群的聚合物。

在另一個實施例中，眼內植入物包含治療組分及覆蓋治療組分之聚合物外層。聚合物外層包括有效允許液體流入植入物內及允許治療組分自植入物傳出的一或多個孔或開口或孔洞。

治療組分提供於植入物之核心或內部，且聚合物外層覆蓋或包覆核心。聚合物外層可包括一或多個非生物可降解型部分。植入物可使得治療組分長期釋放超過約兩個月，及超過約一年，及甚至超過約五年或約十年。此聚合物外層覆蓋之一實例揭示於美國專利第6,331,313號中。

在一個實施例中，儘管治療組分自眼中快速清除，但本發明植入物仍提供治療組分以維持水準進行之持續或控制遞送。舉例而言，儘管眼內半衰期(其可能與治療組分有關)較短，但本發明植入物仍能夠歷經至少約30天至約一年的時段遞送治療有效量之治療組分。植入之後所得之血漿中治療組分含量可極低，藉此減少全身性毒性之問題或風險。自本發明植入物控制遞送治療組分可使治療組分在降低之毒性或血液-水及血液-視網膜障壁之退化的情況下投與眼內，血液-水及血液-視網膜障壁可能與含有治療組分之液體調配物之眼球內注射有關。

製備本發明植入物之方法包括將治療組分與生物可降解型聚合物或聚合物組合或混合。混合物接著可經擠壓或壓縮以形成單一組合

物。單一組合物接著可加以處理而形成適於置於患者眼內的個別植入物。

製備本發明植入物之另一種方法包括提供圍繞含有治療組分之核心部分的聚合物包衣，其中聚合物包衣具有一或多個孔洞。植入物可置放於眼區域中以治療多種眼病狀，諸如治療、預防或減輕至少一種與以下有關的症狀：非滲出性年齡相關黃斑變性(ARMD)、滲出性年齡相關黃斑變性、脈絡膜新生血管、急性黃斑視神經網膜病、囊樣黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫、白塞氏病(Behcet's disease)、糖尿病性視網膜病變、視網膜動脈阻塞。

日劑量可以單次劑量或分次劑量投與且另外，亦可超過上限(當發現有此說明時)。

本發明亦係關於式(I)或(IA)化合物，或包含式(I)或(IA)化合物之組合物，其係用作藥劑。實際上，已發現本發明化合物具有在治療上可加以利用的藥理學重要特性。本發明化合物可單獨使用，彼此組合使用或與其他活性化合物組合使用。

本發明化合物為PDE10A之選擇性抑制劑。本發明因此亦係關於式(I)或(IA)化合物或包含其之醫藥組合物，其係用於治療疾病之方法中，該疾病選自下文所描述之由疾病組成之群或疾病群組，其中抑制PDE10可有效治療該等疾病。

本發明亦係關於醫藥組合物，其係用於潛在治療某些精神障礙及病狀，諸如精神分裂症、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症，諸如恐慌及強迫症；及運動障礙，包括巴金森氏病及亨廷頓氏病，該醫藥組合物包含有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。

在另一個實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其係用於潛在治療精神障礙及病狀，諸如精神分裂症、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症，諸如恐慌及強迫症；及運動障礙，包括巴金森氏病及亨

廷頓氏病，該醫藥組合物包含有效治療該病症或病狀之量的式(I)化合物。

本發明亦係關於式(I)或(IA)化合物，其係用於潛在治療某些精神障礙及病狀，諸如精神分裂症、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症，諸如恐慌及強迫症；及運動障礙，包括巴金森氏病及亨廷頓氏病。

根據本發明可潛在治療之精神障礙之實例包括(但不限於)精神分裂症，例如類偏狂型、紊亂型、緊張型、未分型或殘餘型精神分裂症；精神分裂症樣病症；情感性精神分裂症，例如妄想型或抑鬱型情感性精神分裂症；妄想症；物質誘發性精神障礙，例如由酒精、安非他命(amphetamine)、大麻、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、類鴉片物質或苯環利定(phencyclidine)誘發之精神病；類偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。可根據本發明潛在治療的運動障礙之實例包括(但不限於)與多巴胺促效劑療法有關的亨廷頓氏病及運動障礙；巴金森氏病；腿不寧症候群；及原發性顫抖。

可根據本發明潛在治療的其他病症為強迫症、妥瑞症候群及其他抽動障礙。

在另一個實施例中，本發明係關於一種潛在治療哺乳動物之焦慮症或病狀的方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦提供一種潛在治療哺乳動物之焦慮症或病狀的方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效治療該病症或病狀之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦關於式(I)或(IA)化合物，其係用於潛在治療哺乳動物之焦慮症或病狀。

可根據本發明潛在治療之焦慮症之實例包括(但不限於)恐慌症；

恐曠症；特定恐懼症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；急性壓力症；及廣泛性焦慮症。

本發明進一步提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之藥癮(例如酒精、安非他命、古柯鹼或鴉片劑成癮)的方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效治療藥癮之量的式(I)或(IA)化合物。本發明亦提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之藥癮(例如酒精、安非他命、古柯鹼或鴉片劑成癮)的方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦係關於式(I)或(IA)化合物，其係用於治療哺乳動物(包括人類)之藥癮，例如酒精、安非他命、古柯鹼或鴉片劑成癮。

如本文所用之「藥癮」意謂對藥物之異常慾望且特徵通常為動機障礙，諸如獲得所要藥物之衝動及強烈渴望藥物之發作。

本發明進一步提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之病症(包含注意力及/或認知力不足作為症狀)之方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效治療該病症之量的式(I)或(IA)化合物。本發明亦提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之病症或病狀(包含注意力及/或認知力不足作為症狀)之方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之病症或病狀(包含注意力及/或認知力不足作為症狀)之方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效治療該病症或病狀之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦係關於式(I)或(IA)化合物，其係用於潛在治療哺乳動物(包括人類)之病症或病狀，該病症或病狀包含注意力及/或認知力不足作為症狀。

如本文在「包含注意力及/或認知力不足作為症狀之病症」中所用之片語「注意力及/或認知力不足」係指相對於同一普通年齡群體

中之其他個體，特定個體在一或多個認知方面(諸如記憶、智力，或學習及邏輯能力)之功能低於正常水準。「注意力及/或認知力不足」亦指任何特定個體在一或多個認知方面之功能降低，例如其以年齡相關性認知力下降形式出現。可根據本發明加以治療之包含注意力及/或認知力不足作為症狀之病症為癡呆，例如阿茲海默氏症、多梗塞癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關性癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷有關之癡呆、與亨廷頓氏病或巴金森氏病有關之癡呆，或AIDS相關癡呆；譫妄；遺忘症；創傷後壓力症；心智遲滯；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關性認知力下降。

本發明亦提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之情緒障礙或情緒發作的方法，其包含向該哺乳動物投與有效治療該病症或發作之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之情緒障礙或情緒發作的方法，其包含向該哺乳動物投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦係關於式(I)或(IA)化合物，其係用於治療哺乳動物(包括人類)之情緒障礙或情緒發作。

可根據本發明加以治療之情緒障礙及情緒發作之實例包括(但不限於)輕度、中度或重度類型之重性抑鬱發作、躁狂或混合情緒發作、輕度躁狂情緒發作；具有非典型特徵之抑鬱發作；具有憂鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張特徵之抑鬱發作；產後開始之情緒發作；中風後抑鬱症；重性抑鬱症；情感低落症；輕度抑鬱症；月經前煩躁症；精神分裂症之精神病後抑鬱症；重性抑鬱症附加精神障礙，諸如妄想症或精神分裂症；躁鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症，及循環性精神病。

本發明進一步提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之神經退化性病症或病狀的方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效治療該病症或病狀之量的式(I)或(IA)化合物。本發明亦提供一種潛在治療哺乳動物(包括人類)之神經退化性病症或病狀的方法，該方法包含向該哺乳動物投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。本發明亦提供式(I)或(IA)化合物，其係用於治療哺乳動物(包括人類)之神經退化性病症或病狀。

如本文所用，且除非另外指明，否則「神經退化性病症或病狀」係指中樞神經系統中之由神經元功能障礙及/或死亡所引起的病症或病狀。投與可防止處於此等病症或病狀之風險中之神經元出現功能障礙或死亡及/或以補償因處於風險中之神經元之功能障礙或死亡所引起之功能損失的方式增強受損或健康神經元之功能的藥劑可有助於治療此等病症及病狀。如本文所用之術語「神經營養劑」係指具有一些或全部此等特性之物質或藥劑。

根據本發明可潛在治療之神經退化性病症及病狀之實例包括(但不限於)巴金森氏病；亨廷頓氏病；癡呆，例如阿茲海默氏症、多梗塞癡呆、AIDS相關性癡呆及額顳葉性癡呆；與腦創傷有關之神經退化；與中風有關之神經退化、與腦梗塞有關之神經退化；低血糖症誘發性神經退化；與癲癇發作有關之神經退化；與神經毒素中毒有關之神經退化；及多發性全身性萎縮症。

在本發明之一個實施例中，神經退化性病症為巴金森氏病或阿茲海默氏症。

在本發明之一個實施例中，神經退化性病症或病狀包含哺乳動物(包括人類)之紋狀體中型多棘神經元之神經退化。

在本發明之另一個實施例中，神經退化性病症或病狀為亨廷頓氏病。

本發明亦提供醫藥組合物，其係用於潛在治療精神障礙、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症、運動障礙、情緒障礙、神經退化性病症、肥胖及藥癮，其包含有效治療該病症或病狀之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦提供一種潛在治療選自以下之病症的方法：精神障礙、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症、運動障礙、肥胖、情緒障礙及神經退化性病症，該方法包含投與有效治療該病症之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦提供式(I)或(IA)化合物，其係用於潛在治療選自以下之病症：精神障礙、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症、運動障礙、肥胖、情緒障礙及神經退化性病症。

本發明亦提供一種潛在治療病症之方法，該等病症係選自由以下組成之群：癡呆、阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關性癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷有關之癡呆、與亨廷頓氏病或巴金森氏病有關之癡呆，或AIDS相關性癡呆；譫妄；遺忘症；創傷後壓力症；心智遲滯；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力不足/過動症；年齡相關性認知力下降、輕度、中度或重度類型之重性抑鬱發作；躁狂或混合情緒發作；輕度躁狂情緒發作；具有非典型特徵之抑鬱發作；具有憂鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張特徵之抑鬱發作；產後開始之情緒發作；中風後抑鬱症；重性抑鬱症；情感低落症；輕度抑鬱症；月經前煩躁症；精神分裂症之精神病後抑鬱症；重性抑鬱症附加精神障礙，包含妄想症或精神分裂症；躁鬱症，包含I型躁鬱症、II型躁鬱症、循環性精神病、巴金森氏病；亨廷頓氏病；額顳葉性癡呆；與腦創傷有關之神經退化；與中風有關之神經退化；與腦梗塞有關之神經退化；低血糖症誘發性神經退化；與癲癇發作有關之神經退化；與神經毒素中毒有關之神經退化；多發

性全身性萎縮症；類偏狂型、紊亂型、緊張型、未分型或殘餘型；精神分裂症樣病症；妄想型或抑鬱型情感性精神分裂症；妄想症；物質誘發性精神障礙、酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、致幻劑、肥胖、吸入劑、類鴉片物質或苯環利定誘發之精神病；類偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙，該方法包含投與有效治療該等病症之量的式(I)或(IA)化合物。本發明因此亦提供式(I)或(IA)化合物，其係用於治療上述句子中提及之疾病。

本發明亦提供一種潛在治療精神障礙、妄想症及藥物誘發性精神病；焦慮症、運動障礙、情緒障礙、神經退化性病症、肥胖及藥癮的方法，該方法包含投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明亦提供一種潛在治療視網膜疾病的方法，該方法包含投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。「視網膜疾病」意謂使視網膜、其周圍組織或眼之正常功能減弱的任何視網膜病狀。此等疾病包括黃斑變性、近視性視網膜變性、糖尿病性視網膜病變、脈絡膜新生血管、黃斑水腫(亦稱為囊樣黃斑水腫及黃斑腫脹)、視網膜前膜(黃斑皺褶)、黃斑裂孔、視網膜炎(諸如色素性視網膜炎)、黃斑營養不良(諸如斯特格氏青少年黃斑變性(Stargardt's juvenile macular degeneration)、貝斯特氏卵黃樣營養不良(Best's vitelliform dystrophy)、視錐細胞營養不良及視網膜色素上皮之圖案狀營養不良)、視網膜剝離、視網膜創傷、視網膜腫瘤及與其有關之視網膜疾病、視網膜色素上皮之先天性肥大、急性後部多灶性鱗狀色素上皮病變、急性視網膜色素上皮炎及葡萄膜炎(包括虹膜炎、睫狀體平坦部炎、脈絡膜炎、視網膜炎及脈絡膜視網膜炎)。

根據一個特定態樣，本發明係關於式(I)化合物或包含式(I)或(IA)化合物之組合物，其係用於潛在治療以下之方法中：I型或II型糖尿

病、葡萄糖耐受性異常、空腹葡萄糖異常、代謝症候群、代謝相關病症(包括肥胖患者之體重過度或體脂肪過度)、精神障礙、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發性精神障礙、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥癮、運動障礙、巴金森氏病、腿不寧症候群、認知力不足症、阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液惡性腫瘤、腎細胞癌及乳癌、疼痛、眼科疾病，諸如黃斑變性/視網膜變性，包括濕性年齡相關性黃斑變性(ARMD)、乾性ARMD、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管、血管疾病/滲出性疾病、視網膜病變，包括糖尿病性視網膜病變、葡萄膜炎/視網膜炎/脈絡膜炎、斯塔戈氏疾病(Stargard's disease)、黃斑水腫、視網膜剝離、創傷、伴有視網膜營養不良之全身性病症、視錐細胞營養不良、視網膜色素上皮營養不良、近視性視網膜變性、急性視網膜色素上皮炎、視網膜腫瘤及與腫瘤有關之視網膜疾病。

本發明進一步係關於一種潛在治療以下之方法：I型或II型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹葡萄糖異常、代謝症候群、代謝相關病症(包括肥胖患者之體重過度或體脂肪過度)、精神障礙、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發性精神障礙、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥癮、運動障礙、巴金森氏病、腿不寧症候群、認知力不足症、阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病、多發性硬化

症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液惡性腫瘤、腎細胞癌及乳癌、疼痛、眼科疾病，諸如黃斑變性/視網膜變性，包括濕性年齡相關性黃斑變性(ARMD)、乾性ARMD、地圖狀萎縮、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管、血管疾病/滲出性疾病、視網膜病變，包括糖尿病性視網膜病變、葡萄膜炎/視網膜炎/脈絡膜炎、斯塔戈氏疾病、黃斑水腫、視網膜剝離、創傷、伴有視網膜營養不良之全身性病變、視錐細胞營養不良、視網膜色素上皮營養不良、近視性視網膜變性、急性視網膜色素上皮炎、視網膜腫瘤及與腫瘤有關之視網膜疾病，該方法包含投與有效抑制PDE10A之量的式(I)或(IA)化合物。

本發明進一步係關於一種潛在治療以下之方法：I型或II型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹葡萄糖異常、代謝症候群、代謝相關病症(包括肥胖患者之體重過度或體脂肪過度)、精神障礙、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發性精神障礙、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥癮、運動障礙、巴金森氏病、腿不寧症候群、認知力不足症、阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病變、亨廷頓氏病、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液惡性腫瘤、腎細胞癌及乳癌、疼痛、眼科疾病，諸如黃斑變性/視網膜變性，包括濕性年齡相關性黃斑變性、乾性ARMD、地圖狀萎縮、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管、血管疾病/滲出性疾病、視網膜病變，包括糖尿病性視網膜病變、葡萄膜炎/視網膜炎/脈絡膜炎、斯塔戈氏疾病、黃斑水腫、視網膜剝離、創傷、伴有視網膜營養不良之全身性病變、視錐細胞營養不良、視網膜色素上皮營養不良、近視性視網膜變性、急性視網膜色素上皮炎、視網膜腫瘤及與腫瘤有關之視網膜疾病，該方法包含投與有

效該等病症之量的式(I)或(IA)化合物。

如「治療病症之方法」中之術語「治療」係指逆轉、緩解或抑制此術語所應用之病症之進程，或該病症之一或多種症狀。如本文所用，視患者之狀況而定，該術語亦涵蓋預防病症，包括防止病症或與其相關之任何症狀發作，以及在發作前降低病症或其任何症狀之嚴重程度。如本文所用之「治療」亦指防止病症復發。

以下實例說明本發明。然而，應瞭解本發明不限於此等實例中所提供之細節。

實例

實例1：製備本發明化合物

概述

^1H -NMR及 ^{13}C -NMR譜圖係在周圍溫度下以Advance 300 (Bruker)光譜儀記錄。

化合物係使用裝備有Waters 2525泵、Waters 2696光電二極體陣列偵測器的Waters自動純化系統、藉由逆相高效液相層析(HPLC)分析。方法A (10 min)係使用XTerra™管柱(5 μm ，C18，4.5 $\times$ 50 mm，型號186000482)或XBridge™管柱(5 μm ，C18，4.5 $\times$ 50 mm，型號186003113)進行。溶劑A為 H_2O + 0.05% TFA且溶劑B為 CH_3CN + 0.05% TFA。使用1.0 mL min $^{-1}$ 實現含5% B之A (0.0-1.0 min)、含5% B之A至含100% B之A (1.0-7.0 min)、含100% B之A至含5% B之A (7.0-7.5 min)、含5% B之A (7.5-10.0 min)的10 min梯度運作。使用1.0 mL min $^{-1}$ 實現含5% B之A (0.0-0.25 min)、含5% B之A至含100% B之A (0.25-3.0 min)、含100% B之A至含5% B之A (3.0-4.0 min)、含5% B之A (4.0-5.0 min)的5 min梯度運作。

使用Büchi B-545熔點裝置量測熔點且未校正。在Biotage Initiator 60 EXP微波反應器中進行微波反應。

為分離反應產物，使用真空旋轉蒸發器藉由蒸發來移除溶劑，除非另外指明，否則水浴溫度不超過40℃。

1,2-二甲氧基苯(藜蘆醚)之弗雷德-克拉夫茨醯化之通用程序：製備化合物 **TTA 24178A**、**TTA 24178B**、**SSA 48078**、**SSA 48050**、**SSA 48090**、**SSA 48054**及**SSA 48046**

在100 mL圓底燒瓶中，在-4℃，將AlCl₃溶解於無水CH₂Cl₂中且逐份添加所要醯基氯化物(參見表1中之條件)。添加完成之後，混合物在-4℃、在氮氣氛圍下攪拌5分鐘且歷經15分鐘緩慢地逐滴添加藜蘆醚於無水CH₂Cl₂中之溶液(參見表1中之條件)。反應混合物在0℃攪拌1小時(參見表1中之條件)且傾注入3 N HCl溶液(通常為15 mL)中且添加CH₂Cl₂ (通常為180 mL)。萃取之後，合併所分離之有機層，用鹽水(通常為50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，在進一步乾燥後得到所要醯化化合物。必要時，醯化化合物藉由管柱層析法(SiO₂，參見表1中之條件)純化。

製備亞胺基乙縮醛之通用程序：製備化合物 **LPO 22100**、**ANP 31058A**、**TTA 24128A**、**SSA 39096**、**SSA 39100**、**SSA 48080**、**SSA 48058**、**SSA 48092**、**SSA 48064**、**SSA 48052**、**ECO 33094**、**ECO 33114**、**ECO 33122**、**ECO 33134**、**TTA 24150A**、**TTA 24156A**及**TTA 46082A**

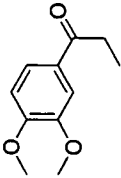
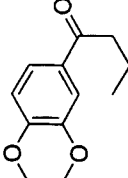
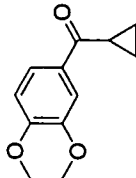
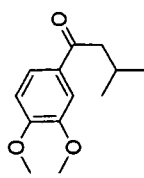
將芳族醛或酮及胺基乙醛二乙縮醛置放於500 mL圓底燒瓶中且添加甲苯(參見表1中之條件)。混合物在迪恩-斯達克裝置中、在回流下加熱(約4小時，參見表1中之條件)直至水完全分離。接著蒸發甲苯，乾燥後得到幾乎定量產量的所要亞胺基乙縮醛。亞胺基乙縮醛 **ANP 31058A**係由3,4-二甲氧基苯甲胺(23.2 mmol)及丙酮醛二甲縮醛(35.5 mmol)使用相同通用程序(參見表1中之條件)製備。

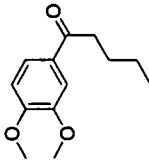
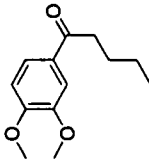
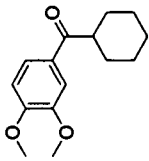
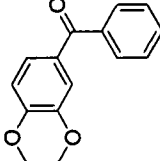
亞胺基乙縮醛還原為胺基乙縮醛之通用程序：製備化合物 **LPO**

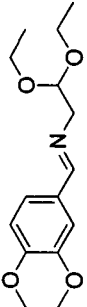
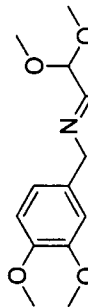
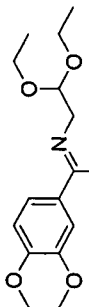
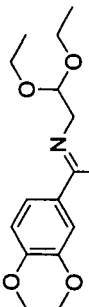
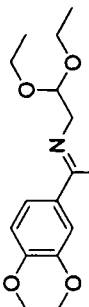
22102、ANP 31060A、TTA 24128B、SSA 39098、SSA 39102、SSA 48084、SSA 48066、SSA 48100、SSA 48072、SSA 48060、ECO 33100、ECO 33118、ECO 33124、ECO 33138、TTA 24150B、TTA 24156B及TTA 46082B

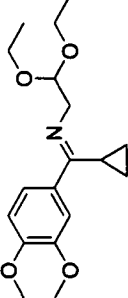
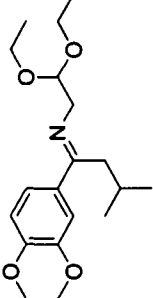
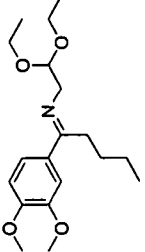
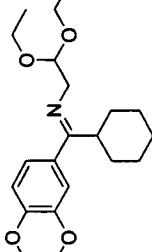
將所要亞胺基乙縮醛溶解於EtOH中且歷時0.5小時逐份添加NaBH₄且反應混合物回流1小時(參見表2中之條件)。反應混合物在減壓下濃縮且所得殘餘物傾注入水(通常為250 mL)中。此混合物使用CH₂Cl₂ (通常為3×100 mL)萃取且合併之有機層用H₂O (通常為2×150 mL)、鹽水(通常為50 mL)洗滌，經Mg₂SO₄乾燥且蒸發，在真空中進一步乾燥之後，得到所要胺基乙縮醛。

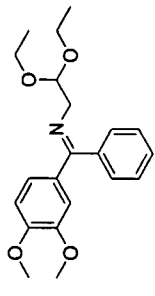
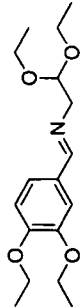
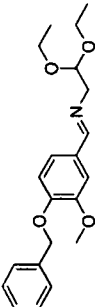
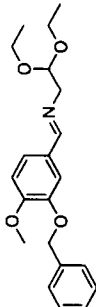
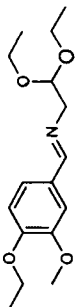
表 1

化合物	化學式	弗雷德-克拉夫茨醃化條件	處理及純化	分析
TTA 24178A		AlCl ₃ (17.4 g, 130 mmol); CH ₂ Cl ₂ (50 mL); 丙醃氯(6.5 mL, 75.0 mmol); 含藜蘆醚(8.5 g, 62 mmol)之CH ₂ Cl ₂ (20 mL); 40 min, -5°C, 接著為20 min, 0°C。	反應物在-10°C 經由緩慢添加3 N HCl (60 mL) 加以淬滅。	1-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-酮 (11.8 g); MW: 194.23; 產率: 98%; 白色固體, Mp (°C): 58.8; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.22 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₃), 2.97 (q, 2H, J = 7.3 Hz, CH ₂), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 3H, OMe), 6.89 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.54 (d, 1H, J = 1.9 Hz, ArH), 7.60 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 1.9 Hz, ArH) ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 8.4, 31.1, 55.8, 55.9, 109.9, 110.0, 122.4, 130.0, 148.9, 153.0, 199.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 195.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.64 min, 峰面積98%。
TTA 24178B		AlCl ₃ (17.4 g, 130 mmol); CH ₂ Cl ₂ (50 mL); 丁醃氯(7.8 mL, 75 mmol); 含藜蘆醚(8.5 g, 62 mmol)之CH ₂ Cl ₂ (20 mL); 40 min, -5°C, 接著為20 min, 0°C。	反應物在-10°C 經由緩慢添加3 N HCl (60 mL) 加以淬滅。	1-(3,4-二甲氧基苯基)丁-1-酮 (12.6 g); MW: 208.25; 產率: 93%; 白色固體, Mp (°C): 67.7; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.11 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH ₃), 1.76 (六重峰, 2H, J = 7.4 Hz, CH ₂), 2.91 (t, 2H, J = 7.4 Hz, COCH ₂), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 3H, OMe), 6.88 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.54 (d, 1H, J = 1.7 Hz, ArH), 7.59 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 1.5 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 13.9, 18.1, 40.0, 55.9, 56.0, 109.9, 110.0, 122.6, 130.3, 148.9, 153.0, 199.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 209.1 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.10 min, 峰面積98%。
SSA 48078		AlCl ₃ (4 g, 30 mmol); CH ₂ Cl ₂ (18 mL) 環丙烷甲醃氯(1.40 mL, 15.4 mmol); 含藜蘆醚(1.85 mL, 15.4 mmol)之CH ₂ Cl ₂ (4 mL); 15 min, -4°C, 接著為0°C維持1 h。	反應物在-10°C 經由緩慢添加3 N HCl (15 mL) 加以淬滅。	環丙基(3,4-二甲氧基苯基)甲酮 (3.15 g); MW: 106.24; 產率: 定量; 淺黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.01-1.04 (m, 2H, CH ₂), 1.19-1.24 (m, 2H, CH ₂), 2.62-2.67 (m, 1H, CH), 3.95 (d, 6H, J = 7.0 Hz, 2xOMe), 6.91 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.54 (d, 1H, J = 2.0 Hz, ArH), 7.69 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 11.3, 16.6, 56.0, 76.6, 110.3, 120.8, 122.6, 131.2, 149.0, 153.1, 199.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 207.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.63 min, 峰面積97%。
SSA 48050		AlCl ₃ (4 g, 30 mmol); CH ₂ Cl ₂ (18 mL); 異戊醃氯(1.88 mL, 15.4 mmol); 含藜蘆醚(1.85 mL, 15.4	反應物在-10°C 經由緩慢添加3 N HCl (15 mL)	1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基丁-1-酮 (3.37 g); MW: 222.29; 產率: 定量; 淺黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.99 (dd, 6H, J = 7.0 Hz & J = 2.0 Hz, 2xCH ₃), 2.21-2.33 (m, 1H, CH), 2.78 (d, 2H, J = 7.0 Hz, CH ₂), 3.94 (s, 6H, 2xOMe), 6.86-6.92 (m, 1H, ArH), 7.53-7.59 (m, 2H,

			mmol，1 eq)之CH ₂ Cl ₂ (4 mL)；15 min，4℃,接著為0℃維持1 h.	加以淬滅。	2xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 22.8, 25.5, 56.0, 109.9, 110.3, 122.8, 130.7, 149.0, 153.1, 198.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 223.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.39 min, 峰面積95%。
SSA 48090		AlCl ₃ (4 g，30 mmol)；CH ₂ Cl ₂ (18 mL)；戊醯氯 (1.84 mL，15.4 mmol)；含藜蘆醚(1.85 mL，15.4 mmol)之CH ₂ Cl ₂ (4 mL)；15 min，-4℃,接著為0℃維持1 h.	反應物在-10℃經由緩慢添加3 N HCl (15 mL)加以淬滅。		1-(3,4-二甲氧基苯基)戊-1-酮 (3.45 g); MW: 222.29; 產量: 定量; 淺黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.94 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₃), 1.38-1.47 (六重峰, 2H, J = 7.0 Hz, CH ₂), 1.58-1.77 (五重峰, 2H, J = 7.0 Hz, CH ₂), 2.93 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH ₂), 3.94 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 3H, OMe), 6.90 (s, 1H, ArH), 7.54 (d, 1H, J = 2.0 Hz, ArH), 7.60 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 13.6, 22.2, 26.8, 37.9, 56.0, 110.3, 120.8, 122.7, 130.4, 149.1, 153.1, 199.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 207.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.63 min, 峰面積97%。
SSA 48054		AlCl ₃ (4 g，30 mmol)；CH ₂ Cl ₂ (18 mL)；環己烷甲醯氯(2.07 mL，15.4 mmol)；含藜蘆醚(1.85 mL，15.4 mmol)之CH ₂ Cl ₂ (4 mL)；15 min，-4℃,接著為0℃維持1 h.	反應物在-10℃經由緩慢添加3 N HCl (15 mL)加以淬滅。		環己基(3,4-二甲氧基苯基)甲酮 (3.95 g); MW: 248.32; 產量: 定量; 淺黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.38-1.54 (m, 6H, 3xCH ₂), 1.73-1.96 (m, 4H, 2xCH ₂), 3.19-3.28 (m, 1H, CH), 3.94 (s, 6H, 2xOMe), 6.88-6.93 (m, 1H, ArH), 7.43 (d, 1H, J = 2.0 Hz, ArH), 7.57 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 25.3, 25.9, 28.8, 29.7, 45.2, 56.0, 110.0, 110.7, 122.6, 129.5, 149.1, 153.1, 180.7, 202.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 249.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.88 min, 峰面積92%。
SSA 48046		AlCl ₃ (4 g，30 mmol)；CH ₂ Cl ₂ (18 mL)；苯甲醯氯(1.78 mL，15.4 mmol)；含藜蘆醚(1.85 mL，15.4 mmol)之CH ₂ Cl ₂ (4 mL)；15 min，-4℃,接著為0℃維持1 h15.	反應物在-10℃經由緩慢添加3 N HCl (15 mL)加以淬滅。 層析： (SiO ₂ ，環己烷:EtOAc = 10:0至8:2)。		(3,4-二甲氧基苯基)(苯基)甲酮 (932 mg); MW: 242.28; 產率: 27%; 黃色油狀物; R _f : 0.25 (EtOAc:環己烷 = 85:15); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.95 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 6.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.38 (dd, 1H, J = 8.0, J = 2.0 Hz, ArH), 7.48-7.55 (m, 3H, 3xArH), 7.57-7.59 (m, 1H, ArH), 7.75-7.81 (m, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 56.0, 56.1, 109.8, 112.2, 125.5, 128.2, 128.5, 129.7, 130.2, 130.3, 131.9, 138.3, 149.1, 153.1, 195.6; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 243.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.24 min, 峰面積98%。

化合物	化學式	胺化條件	分析
LPO 22100		3,4-二甲氧基-苯甲醛 (10 g , 59.58 mmol) ; 甲苯 (120mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (13.5 mL , 90.99 mmol) ; 150°C維持4 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3,4-二甲氧基苯基)-2,2-二乙氧基乙胺 (16.02 g); MW: 281.35; 產率: 100%; 米色固體; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 282.2 ([MH] ⁺ , 23), 236.2 (100). ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.21 (7, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH ₃), 3.53-3.64 (m, 2H, OCH ₂), 3.69-3.92 (m, 2H, OCH ₂ & CH ₂), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 3.92 (s, 3H, OCH ₃), 4.79 (t, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, CH), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz, ArH), 7.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz & 1.9 Hz, ArH), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 1.9 Hz, ArH), 8.20 (s, 1H, CH=N). ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 15.34 (2xC), 55.92 (2xC), 62.36, 62.58, 64.42, 102.25, 108.92, 110.46, 123.12, 129.57, 149.33, 151.42, 162.86。
ANP 31058A		3,4-二甲氧基-苯甲胺 (4 g , 23.20 mmol) ; 甲苯 (50 mL) ; 丙酮醛二甲縮醛 (4.20 mL , 35.52 mmol) ; 150°C維持4 h。	(<i>E</i>)-1-(3,4-二甲氧基苯基)- <i>N</i> -(1,1-二甲氧基丙-2-亞基)甲胺 (5.74 g); MW: 267.32; 產率: 92%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.93 (s, 3H, CH ₃), 4.43 (s, 6H, 2xCH ₃), 3.88 (s, 6H, 2xCH ₃), 4.48 (s, 2H, CH ₂), 4.54 (s, 1H, CH), 6.84-6.88 (m, 3H, 3xArH)。
TTA 24128A		1-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酮 (2.0 g , 11.0 mmol) ; 甲苯 (20mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (4.4 g , 33.0 mmol) ; 170°C維持6 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(1-(3,4-二甲氧基苯基)亞乙基)-2,2-二乙氧基乙胺 (3.2 g); MW: 295.37; 產量: 定量; 褐色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.25 (t, 6H, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2xCH ₃), 2.22 (s, 3H, CH ₃), 3.62-3.83 (m, 6H, 2xOCH ₂ & NCH ₂), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.91 (t, 1H, <i>J</i> = 5.5 Hz, CH), 6.84 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, ArH), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 2.00 Hz, ArH)。
SSA 39096		TTA 24178A (2.0 g , 10 mmol) ; 甲苯 (30 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (4.1 g , 30 mmol) ; 170°C維持2 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(1-(3,4-二甲氧基苯基)亞丙基)-2,2-二乙氧基乙胺 (4.06 g); MW: 309.41; 產量: 定量; 淺黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.13 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH ₃), 1.21 (t, 6H, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2xCH ₃), 3.51 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH ₂), 3.60 (m, 2H, CH ₂), 3.69 (q, 4H, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2xCH ₂), 3.91 (s, 6H, 2xCH ₃), 4.92 (t, 1H, <i>J</i> = 5.5 Hz, CH), 6.84 (m, 1H, ArH), 7.28 (m, 1H, ArH), 7.51 (m, 1H, ArH)。
SSA 39100		TTA 24178B (2.1 g , 10 mmol) ; 甲苯 (30 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (4.1 g , 30 mmol) ; 180°C維持2 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(1-(3,4-二甲氧基苯基)亞丁基)-2,2-二乙氧基乙胺 (3.63 g); MW: 323.44; 產量: 定量; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.00 (t, 3H, <i>J</i> = 7.0 Hz, CH ₃), 1.21 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.55 (六重峰, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz, CH ₂), 3.55 (m, 2H, CH ₂), 3.68 (m, 4H, 2xCH ₂), 3.83 (m, 2H, CH ₂), 3.93 (m, 6H, 2xCH ₃), 4.90 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz, CH), 6.89 (m, 1H, ArH), 7.28 (m, 1H, ArH), 7.51 (m, 1H, ArH)。

			1H, ArH), 7.59 (m, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 13.6, 15.3 (2xC), 15.4, 20.5, 55.6, 55.8 (2xC), 62.3, 62.9, 102.9, 109.7, 110.0, 119.7, 132.9, 148.9, 150.3, 169.1。
SSA 48080		SSA 48078 (3.12 g, 15.1 mmol); 甲苯 (40 mL); 胺基乙醛二乙缩醛 (6.60 mL, 45.4 mmol); 170℃維持4 h。	(E)-N-(環丙基(3,4-二甲氧基苯基)亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(4.52 g); MW: 321.42; 產率: 94%; 褐色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.78-0.81 (m, 2H, CH ₂), 1.00-1.03 (m, 2H, CH ₂), 1.20 (m, 6H, 2xCH ₃), 2.61-2.68 (m, 1H, CH), 2.80 (d, 2H, J = 5.1 Hz, CH ₂), 3.49-3.60 (m, 2H, OCH ₂), 3.62-3.76 (m, 2H, OCH ₂), 3.86 (d, 6H, J = 8 Hz, 2xOCH ₃), 4.75 (t, 1H, J = 5.1 Hz, CH), 6.69 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 6.84-6.93 (m, 2H, 2xArH)。
SSA 48058		SSA 48050 (3.37 g, 15.1 mmol); 甲苯 (45 mL); 胺基乙醛二乙缩醛 (6.61 mL, 45.4 mmol); 170℃維持4 h。	(E)-N-(1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基亞丁基)-2,2-二乙氧基乙胺(6.59 g); MW: 337.46; 產量: 定量; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.90 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2xCH ₃), 1.17-1.27 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.91-2.05 (m, 1H, CH), 2.61 (d, 2H, J = 7.4 Hz, CH ₂), 3.49-3.60 (m, 2H, OCH ₂), 3.63-3.74 (m, 2H, OCH ₂), 3.76-3.84 (m, 2H, CH ₂), 3.88 (q, 6H, J = 7.1 Hz, 2xOCH ₃), 4.90 (t, 1H, J = 5.5 Hz, CH), 6.84-6.91 (m, 2H, 2xArH), 7.49 (d, 1H, J = 2 Hz, ArH)。
SSA 48092		SSA 48090 (3.42 g, 15.4 mmol); 甲苯 (45 mL); 胺基乙醛二乙缩醛 (6.71 mL, 46.2 mmol); 170℃維持4 h。	(E)-N-(1-(3,4-二甲氧基苯基)亞戊基)-2,2-二乙氧基乙胺(7.65 g); MW: 337.46; 產量: 定量; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.90 (m, 2H, CH ₂), 1.16-1.27 (m, 9H, 3xCH ₃), 1.31-1.76 (m, 4H, 2xCH ₂), 2.79 (d, 2H, J = 5.5 Hz, CH ₂), 3.41-3.59 (m, 2H, OCH ₂), 3.60-3.75 (m, 2H, OCH ₂), 3.68-3.95 (m, 6H, 2xOCH ₃), 4.93 (t, 1H, J = 5.4 Hz, CH), 6.69-6.90 (m, 3H, 3xArH)。
SSA 48064		SSA 48054 (3.95 g, 15.9 mmol); 甲苯 (50 mL); 胺基乙醛二乙缩醛 (6.94 mL, 47.7 mmol); 170℃維持4 h。	(E)-N-(環己基(3,4-二甲氧基苯基)亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(7.08 g); MW: 363.50; 產量: 定量; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.21 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.28-1.84 (m, 10H, 5xCH ₂), 2.40-2.51 (m, 1H, CH), 3.36 (d, 2H, J = 5.5 Hz, CH ₂), 3.49-3.60 (m, 2H, OCH ₂), 3.62-3.76 (m, 2H, OCH ₂), 3.86 (s, 6H, OCH ₃), 3.88 (s, 6H, OCH ₃), 4.80 (t, 1H, J = 5.6 Hz, CH), 6.62-6.91 (m, 3H, 3xArH)。

SSA 48052		SSA 48046 (932 mg , 3.85 mmol) ; 甲苯 (12 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (1.68 mL , 11.55 mmol) ; 170°C維持4 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -((3,4-二甲氧基苯基)(苯基)亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(1.56 g); MW: 357.45; 產量: 定量; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.21 (m, 6H, 2xCH ₃), 3.52-3.74 (m, 6H, CH ₂ & 2xOCH ₂), 3.88 (q, 6H, <i>J</i> = 7.1 Hz, OCH ₃), 4.91 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, CH), 6.68-6.74 (m, 2H, ArH), 7.16 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8 & <i>J</i> = 2.2 Hz, ArH), 7.34-7.44 (m, 3H, 3xArH), 7.56 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, ArH), 7.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.0 & <i>J</i> = 2.0 Hz, ArH).
ECO 33094		3,4-二乙氧基苯甲醛 (4.11 g , 30.9 mmol) ; 甲苯 (45 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (4.37 mL , 20.6 mmol) ; 150°C維持4 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3,4-二乙氧基苯亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(6.31 g); MW: 311.42; 產率: 98%; 褐色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ) : 1.22 (t, 6H, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2xCH ₃), 1.49 (t, 6H, <i>J</i> = 19.0 Hz, 2xCH ₃), 2.75 (d, 2H <i>J</i> = 5.6 Hz, CH ₂ CH), 3.48-3.78 (m, 4H, 2xCH ₂ O), 3.75 (s, 2H, CH ₂ N), 4.13 (q, 4H, <i>J</i> = 14 Hz & <i>J</i> = 7.0 Hz , 2xCH ₂ O), 4.65 (t, 1H, <i>J</i> = 5.4 Hz, CH(OEt) ₂), 6.76-6.95 (m, 3H, 3xArH), 8.2 (s, 1H, CH=N); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 312.4 ([MH] ⁺ , 15), 220.3 (55), 179.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.29 min, 峰面積98%。
ECO 33114		4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛 (5.00 g , 20.6 mmol) ; 甲苯 (100 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (4.50 mL , 31.0 mmol) ; 150°C維持4 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(7.94 g); MW: 357.45; 產量: 定量; 褐色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.22 (t, 6H, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2xCH ₃), 3.52-3.63 (m, 2H, CH ₂ N), 3.67-3.78 (m, 4H, 2xCH ₂ O), 3.94 (d, 3H <i>J</i> = 2.3 Hz, CH ₃ O), 4.76-4.80 (m, 1H, CH(OEt) ₂), 5.20 (s, 2H, ArCH ₂ O), 6.86-6.90 (m, 1H, ArH), 7.07-7.11 (m, 1H, ArH), 7.25-7.44 (m, 6H, 6xArH), 8.17 (s, 1H, CH=N)。
ECO 33122		3-(苯甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛 (5.00 g , 20.6 mmol) ; 甲苯 (100 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (4.50 mL , 31.0 mmol) ; 150°C維持4 h。	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3-(苯甲氧基)-4-甲氧基苯亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(8.19 g); MW: 357.45; 產量: 定量; 褐色油狀物; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 358.3 ([MH] ⁺ , 52), 312.2 (100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.30 min。
ECO 33134		4-乙氧基-3-甲氧基苯甲醛 (5.00 g , 27.7 mmol) ; 甲苯 (100 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (6.00 mL , 41.6 mmol) ; 150°C維持4 h。	(<i>E</i>)-2,2-二乙氧基- <i>N</i> -(4-乙氧基-3-甲氧基苯亞甲基)乙胺(10.23 g); MW: 295.38; 產量: 定量; 淺黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.18-1.25 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.47-1.51 (m, 3H, CH ₃), 3.52-3.77 (m, 6H, 3xCH ₂ O), 3.93 (s, 3H, CH ₃ O), 4.14 (q, 2H, <i>J</i> = 14 Hz & <i>J</i> = 7.0 Hz, CH ₂ N), 4.80 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, CHO), 6.86-6.89 (m, 1H, ArH), 7.13-7.16 (m, 1H, ArH), 7.42 (m, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, CH=N)。

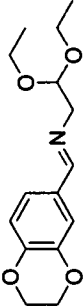
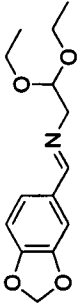
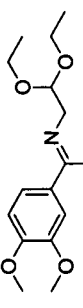
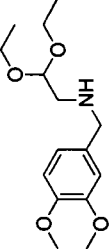
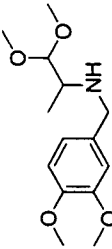
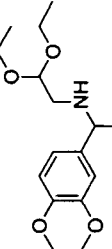
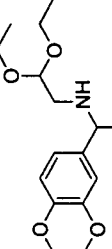
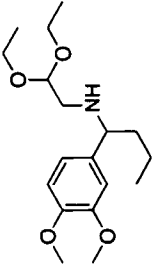
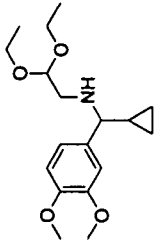
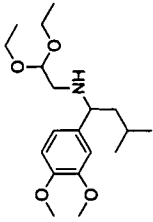
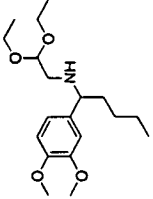
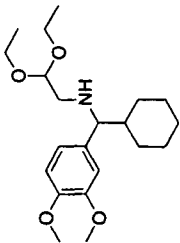
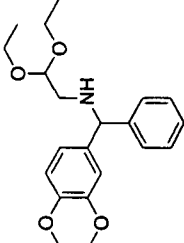
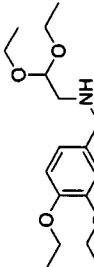
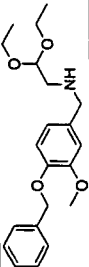
TTA 24150A		2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-甲醛 (3.00 g, 18.3 mmol) ; 甲苯 (80 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (3.65 g, 27.4 mmol); 170°C 維持 4 h	(E)-N-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺 (5.10 g); MW: 279.33; 產量: 定量; 淺黃色油狀物; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.20 (t, 6H, J = 7.0 Hz, 2xCH₃), 3.55-3.63 (m, 2H, CH₂N), 3.68-3.74 (m, 4H, 2xCH₂O), 4.25-4.30 (m, 4H, 2xCH₂O), 4.77 (t, 1H, J = 5.4 Hz, CH(OEt)₂), 6.88, (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.22 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz, ArH), 7.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz, ArH), 8.15 (s, 1H, CH=N); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 15.4, (2xC), 62.7 (2xC), 64.2, 64.5 (2xC), 102.3, 116.8, 117.3, 121.9, 130.2, 143.7, 145.9, 162.5。
TTA 24156A		TTA 24152B (885 mg, 5.9 mmol) ; 甲苯 (35 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (1.18 g, 8.8 mmol) ; 170°C 維持 4 h。	(E)-N-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基亞甲基)-2,2-二乙氧基乙胺 (1.55 g); MW: 265.30; 產率: 99%; 淺黃色油狀物; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.18-1.25 (m, 6H, 2xCH₂CH₃), 3.53-3.63 (m, 2H, CH₂N), 3.68-3.78 (m, 4H, 2xCH₂O), 4.77 (t, 1H, J = 5.4 Hz, CH(OEt)₂), 6.00 (s, 2H, OCH₂O), 6.81-6.86 (m, 1H, ArH), 7.10-7.15 (m, 1H, ArH), 7.35-7.37 (m, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, CH=N); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 15.3 (2xC), 62.7 (2xC), 64.3, 101.4, 102.2, 106.6, 108.0, 124.4, 131.1, 148.2, 149.9, 162.4。
TTA 46082A		在迪恩-斯達克裝置中: 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲氧基乙酮 (1.92 g, 9.13 mmol) ; 甲苯 (50 mL) ; 胺基乙醛二乙縮醛 (3.70 g, 24.70 mmol) ; 150°C 維持 6 h。	(E)-N-(1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲氧基亞乙基)-2,2-二乙氧基乙胺 (3.00 g); MW: 325.40; 產率: 98%; 褐色油狀物 ; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17-1.26 (m, 6H, CH₃); 2.90-2.92 (m, 4H, 2xCH₂); 3.36-4.91 (m, 14H, NCH₂, CH(OEt)₂, OCH₂, 3xOCH₃); 6.93-6.95 (m, 1H, ArH), 7.35 (dd, 1H, J = 8.4 Hz & 2.0 Hz, ArH), 7.48 (d, 1H, J = 1.9 Hz, ArH)。

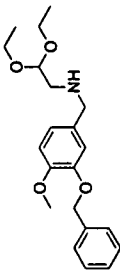
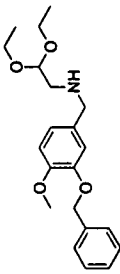
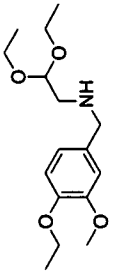
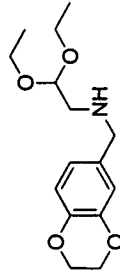
表2

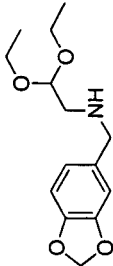
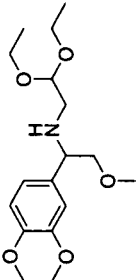
化合物	化學式	還原條件	分析
LPO 22102		LPO 22100 (16.02 g, 56.93 mmol); EtOH (100 mL); NaBH ₄ (4.30 g, 113.88 mmol); 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	N-(3,4-二甲氧基苯基)-2,2-二乙氧基乙胺(14.0 g); MW: 283.37; 產率: 87%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.17-1.25 (t, 6H, 2xCH ₃), 1.57 (s, 1H, NH), 2.75 (d, 2H, J = 5.6 Hz, ArCH ₂ N), 3.48-3.58 (m, 2H, CH ₂), 3.64-3.74 (m; 2H, CH ₂), 3.75 (s, 2H, CH ₂), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 4.61-4.64 (m, 1H, CH); 6.80-6.89 (m, 3H, 3xArH); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 284.3 ([MH] ⁺ , 23), 151.1 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.9 min, 峰面積99.9%。
ANP 31060A		ANP 31058A (5.74 g, 21.47 mmol); EtOH (35 mL); NaBH ₄ (1.62 g, 42.94 mmol) 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	N-(3,4-二甲氧基苯基)-1,1-二甲氧基丙-2-胺; MW: 269.34; 產率: 84%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.10 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH ₃), 2.81-2.86 (m, 1H, NCH), 3.36 (s, 3H, CH ₃), 3.39 (s, 3H, CH ₃), 3.64 (d, 1H, J = 12.9 Hz, NCH ₂); 3.86 (d, 1H, J = 16.8 Hz, NCH ₂); 3.87 (s, 3H, CH ₃); 3.89 (s, 3H, CH ₃); 4.14 (d, 1H, J = 6.3 Hz, OCH ₂); 6.83-6.88 (m, 3H, 3xArH)。
TTA 24128B		TTA 24128A (3.2 g, 11.0 mmol); EtOH (35 mL); NaBH ₄ (0.79 g, 20.9 mmol); 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	N-(1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)-2,2-二乙氧基乙胺(2.9 g); MW: 297.39; 產率: 90%; 褐色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.16-1.24 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.35 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH ₃), 2.52-2.67 (m, 2H, NCH ₂), 3.46-3.75 (m, 5H, 2xOCH ₂ & NCH), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.56 (t, 1H, J = 5.5 Hz, OCH), 6.83 (m, 2H, 2xArH), 6.89 (d, 1H, J = 1.0 Hz, ArH). MS-ESI m/z (% rel. Int.): 298.3 ([MH] ⁺ , 20), 165.1 (100)。
SSA 39098		SSA 39096 (4.06 g, 10 mmol); EtOH (35 mL); NaBH ₄ (0.72 g, 19 mmol); 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	N-(2,2-二乙氧基乙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-胺(3.5 g); MW: 311.42; 產率: 87%; 淺黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz CH ₃), 1.11-1.22 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.52-1.76 (m, 2H, CH ₂), 2.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz, CH), 3.35-3.70 (m, 4H, 2xCH ₂), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 4.52 (t, 1H, J = 5.4 Hz, CH), 6.77 (s, 2H, 2xArH), 6.83 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 10.7, 15.3, 31.0, 44.6, 49.8, 55.7, 61.7, 62.2, 64.7, 102.0, 103.9, 109.8, 110.7, 119.7, 136.5, 147.8, 149.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 312 ([MH] ⁺ , 10), 220 (10), 179.1 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.82 min, 峰面積99.9%。



SSA 39102		SSA 39100 (3.63 g , 10 mmol) ; EtOH (35 mL) ; NaBH ₄ (0.72 g , 19 mmol) ; 室溫維持0.5 h , 接 著為100°C維持1 h 。	N-(2,2-二乙氧基乙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)丁-1-胺(3.62 g); MW: 325.45; 產量: 定量; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.86 (m, 3H, CH ₃), 1.21 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.15 (m, 3H, CH ₃), 1.67-1.56 (m, 2H, CH ₂), 2.52 (t, 1H, J = 5.0 Hz, CH), 3.51-3.43 (m, 4H, 2xCH ₂), 3.69-3.56 (m, 2H, CH ₂), 3.89 (m, 6H, 2xCH ₃), 4.54 (t, 1H, J = 5.0 Hz, CH), 6.78 (s, 2H, 2xArH), 6.85 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 13.9, 15.2 (2xC), 19.4, 40.5, 49.7, 55.7 (2xC), 61.7, 62.2, 62.8, 102.0, 109.7, 110.7, 119.6, 136.8, 147.8, 149.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 326.2 ([MH] ⁺ , 8), 194.1 (20), 193.1 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.02 min, 峰面積 99.9%。
SSA 48084		SSA 48080 (4.51 g , 14 mmol) ; EtOH (25 mL) ; NaBH ₄ (0.80 g , 21.1 mmol) ; 室溫維持0.5 h , 接 著為100°C維持1 h 。	N-(環丙基(3,4-二甲氧基苯基)甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(4.13 g); MW: 323.44; 產率: 91%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.34-0.63 (m, 4H, 2xCH ₂), 1.15-1.24 (m, 6H, 2xCH ₃), 2.51-2.68 (m, 1H, CH), 2.77 (d, 2H, J = 5.0 Hz, CH ₂), 3.43-3.54 (m, 2H, CH ₂), 3.56-3.69 (m, 2H, CH ₂), 3.87 (m, 6H, 2xOMe), 3.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz, CH), 4.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz, CH), 6.82-7.00 (m, 3H, 3xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.8, 4.9, 15.4, 19.1, 49.9, 55.8, 62.2, 62.9, 68.3, 102.1, 110.1, 110.9, 120.5, 136.6, 149.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.) : 324.4 ([MH] ⁺ , 8), 191.2 (100)。
SSA 48066		SSA 48058 (6.58 g , 19.5 mmol) ; EtOH (40 mL) ; NaBH ₄ (1.40 g , 37.0 mmol) ; 室溫維 持0.5 h , 接著為100°C維持1 h 。	N-(2,2-二乙氧基乙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基丁-1-胺(4.24 g); MW: 339.48; 產量: 定量; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.85 (d, 3H, J = 6.0 Hz, CH ₃), 0.91 (d, 3H, J = 6.0 Hz, CH ₃), 1.14-1.23 (m, 6H, 2xCH ₃), 1.46-1.50 (m, 1H, CH), 1.52-1.57 (m, 2H, CH ₂), 2.74 (t, 2H, J = 4.0 Hz, CH ₂), 3.43-3.48 (m, 2H, CH ₂), 3.50-3.54 (m, 1H, CH), 3.62-3.69 (m, 2H, CH ₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz, CH), 6.80-6.89 (m, 3H, 3xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 15.3, 22.3, 22.5, 24.8, 47.6, 49.7, 55.7, 60.9, 61.6, 62.2, 102.0, 109.1, 110.9, 119.6, 137.0, 149.1; MS-ESI m/z (% rel. Int.) : 340.3 ([M+H] ⁺ , 14), 207.2 (100)。
SSA 48100		SSA 48092 (7.65 g , 22.7 mmol) ; EtOH (40 mL) ; NaBH ₄ (1.29 g , 34 mmol) ; 室溫維持 0.5 h , 接著為100°C維持1 h 。	N-(2,2-二乙氧基乙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)戊-1-胺(5.33 g); MW: 339.48; 產率: 69%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.84 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH ₂), 1.15-1.27 (m, 9H, 3xCH ₃), 1.51-1.74 (m, 4H, 2xCH ₂), 2.55 (t, 2H, J = 5.4 Hz, CH ₂), 3.41-3.59 (m, 3H, CH & OCH ₂), 3.60-3.75 (m, 2H, OCH ₂), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.55 (t, 1H, J = 5.4 Hz, CH), 6.79-6.92 (m, 3H, 3xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 14.0, 15.4, 22.7,

			28.6, 38.1, 44.7, 49.9, 55.9, 61.8, 62.3, 63.2, 102.2, 109.9, 110.9, 119.7, 147.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 340.4 ([MH] ⁺ , 10), 207.2 (100)。
SSA 48072		SSA 48064 (7.08 g , 19.5 mmol) ; EtOH (40 mL) ; NaBH ₄ (1.40 g , 37.0 mmol) ; 室溫維持 0.5 h , 接著為100°C維持1 h 。	N-(環己基(3,4-二甲氧基苯基)甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(4.76 g); MW: 365.52; 產率: 68%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.72-1.03 (m, 2H, CH ₂), 1.07-1.24 (m, 8H, 2xCH ₃ & CH ₂), 1.31-1.40 (m, 2H, CH ₂), 1.42-1.56 (m, 1H, CH), 1.60-1.93 (m, 4H, 2xCH ₂), 2.48 (d, 2H, J = 5.0 Hz, CH ₂), 3.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz, CH), 3.43-3.54 (m, 2H, CH ₂), 3.56-3.69 (m, 2H, CH ₂), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 4.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz, CH), 6.74-6.90 (m, 3H, 3xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 15.4, 26.3, 26.5, 29.9, 30.3, 44.3, 50.0, 55.8, 62.2, 62.9, 63.6, 102.1, 110.6, 110.7, 120.5, 135.6, 148.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 366.3 ([MH] ⁺ , 20), 233.2 (100)。
SSA 48060		SSA 48052 (1.56 g , 4.36 mmol) ; EtOH (9 mL) ; NaBH ₄ (414 mg , 10.93 mmol) ; 室溫維持0.5 h , 接著為100°C維持1 h 。	N-((3,4-二甲氧基苯基)(苯基)-2,2-二乙氧基乙胺(1.20 g); MW: 359.47; 產率: 76%; 綠色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.21 (t, 6H, J = 7.0 Hz, 2xCH ₃), 2.74 (d, 2H, J = 6.0 Hz, CH ₂), 3.47-3.57 (m, 2H, CH ₂), 3.62-3.72 (m, 2H, CH ₂), 3.84 (d, 6H, J = 2.0 Hz, 2xOMe), 4.65 (t, 1H, J = 6.0 Hz, CH), 4.78 (s, 1H, CH), 6.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 6.90-6.95 (m, 2H, 2xArH), 7.18-7.23 (m, 1H, ArH), 7.27-7.33 (m, 2H, 2xArH), 7.40 (d, 2H, J = 7.0 Hz, 2xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 15.4, 50.4, 55.9, 62.2, 66.9, 90.1, 102.1, 110.5, 111.1, 119.5, 127.0, 127.2, 128.4, 140.2, 149.1; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360.3 ([MH] ⁺ , 4), 227.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.13 min, 峰面積92%。
ECO 33100		ECO 33094 (6.74 g , 20.6 mmol) ; EtOH (50 mL) ; NaBH ₄ (1.47 g , 39.1 mmol) ; 室溫維持 0.5 h , 接著為100°C維持1 h 。	N-(3,4-二乙氧基苯基)-2,2-二乙氧基乙胺(6.31 g); MW: 311.42; 產率: 98%; 褐色油狀物 ; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.22 (t, 6H, J = 7.0 Hz, 2xCH ₂ CH ₃), 1.49 (t, 6H, J = 19 Hz, CH ₃ CH ₂ O), 2.75 (d, 2H J = 5.6 Hz, CH ₂ CH), 3.48-3.78 (m, 4H, 2xCH ₃ CH ₂ O), 3.75 (s, 2H, CH ₂ N), 4.13 (q, 4H, J = 14 Hz, J = 7.0 Hz, CH ₃ CH ₂ O), 4.65 (t, 1H, J = 5.4 Hz, CH(OEt) ₂), 6.76-6.95 (m, 3H, 3xArH); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 312.4 ([MH] ⁺ , 15), 220.3 (55), 179.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.29 min, 峰面積98%。
ECO 33118		ECO 33114 (9.60 g , 20.6 mmol) ; EtOH (60 mL) ; NaBH ₄	N-(4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯基)-2,2-二乙氧基乙胺(6.75 g); MW: 359.47; 產率: 91 % , 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.20 (m, 6H,

		(1.48 g, 31.9 mmol); 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	2xCH ₂ CH ₃ , 2.74 (d, 2H <i>J</i> = 5.5 Hz, NCH ₂), 3.52-3.60 (m, 4H, 2xCH ₂ O), 3.74 (s, 2H, PhCH ₂ O), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.00 (s, 2H, CH ₂ N), 4.08 (m, 2H, CH ₂ N), 4.61 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, CHO), 5.14 (s, 2H, CH ₂ O), 6.75-6.91 (m, 3H, 3xArH), 7.25-7.36 (m, 5H, 5xArH); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 360.3 ([MH] ⁺ , 30%); 268.2 (100%); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.04 min, 峰面積99.9%。
ECO 33124		ECO 33122 (8.19 g, 22.9 mmol); EtOH (60 mL); NaBH ₄ (1.65 g, 43.5 mmol); 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	<i>N</i> -(3-(苯甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2,2-二乙氧基乙胺 (6.78 g); MW: 359.47; 產率: 82%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.20 (t, 6H <i>J</i> = 7.0 Hz, 2xCH ₂ CH ₃), 2.71 (d, 2H <i>J</i> = 5.5 Hz, NCH ₂), 3.49-3.70 (m, 6H, 2xCH ₂ O & CH ₂ N), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.61 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, CHO), 5.15 (s, 2H, PhCH ₂ O), 6.85-6.92 (m, 3H, 3xArH), 7.29-7.46 (m, 5H, 5xArH); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 360.3 ([MH] ⁺ , 46), 227.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.17 min, 峰面積99.9%。
ECO 33138		ECO 33134 (8.50 g, 28.7 mmol); EtOH (60 mL); NaBH ₄ (2.07 g, 54.61 mmol); 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	2,2-二乙氧基- <i>N</i> -(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)乙胺 (7.08 g); MW: 297.40; 產率: 82%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.18 (m, 6H, 2xCH ₂ CH ₃), 1.45 (m, 3H, CH ₃ CH ₂ O), 2.75 (d, 2H <i>J</i> = 5.5 Hz, NCH ₂), 3.48-3.71 (m, 4H, 2xCH ₂ O), 3.75 (s, 2H, CH ₂ N), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.09 (q, 2H, <i>J</i> = 14 Hz, <i>J</i> = 7 Hz, CH ₂ O), 4.61 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, CHO), 6.81 (s, 2H, 2xArH), 6.89 (s, 1H, ArH); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 298.3 ([MH] ⁺ , 60%), 165.2 (100%); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.47 min, 峰面積99.9%。
TTA 24150B		TTA 24150A (5.1 g, 18.3 mmol); EtOH (60 mL); NaBH ₄ (1.31 g, 34.8 mmol); 室溫維持0.5 h, 接著為100°C維持1 h。	<i>N</i> -((2,3-二氫苯并[<i>b</i>][1,4]二氧雜環己烯-6-基)甲基)-2,2-二乙氧基乙胺 (4.9 g); MW: 281.35; 產率: 95%; 黃色油狀物; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.20 (t, 6H, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2xCH ₂ CH ₃), 1.53 (s, 1H, NH), 2.73 (d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz, NCH ₂), 3.48-3.58 (m, 2H, CH ₂ O), 3.63-3.73 (m, 4H, CH ₂ O & CH ₂ N), 4.24 (s, 4H, OCH ₂), 4.61 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, CH(OEt) ₂), 6.76-6.83 (m, 3H, 3xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 15.4 (2xC), 51.5, 53.3, 62.3 (2xC), 64.3 (2xC) 102.2, 116.9, 117.0, 121.1, 133.6, 142.5, 143.4; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 282.2 ([MH] ⁺ , 20), 190.1 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.64 min, 峰面積96%。

TTA 24156B 	TTA 24156A (1.55 g , 5.8 mmol) ; EtOH (30 mL) ; NaBH₄ (440 mg , 11.7 mmol); 室溫維持0.5 h , 接著爲100°C維持1 h。	N-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基甲基)-2,2-二乙氧基乙胺(1.33 g); MW: 267.32; 產率: 86%; 淺黃色油狀物; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.21 (t, 6H, J = 7.1 Hz, 2xCH₂CH₃), 1.56 (s, 1H, NH); 2.72 (d, 2H, J = 5.6 Hz, NCH₂), 3.48-3.58 (m, 2H, CH₂O), 3.64-3.74 (m, 4H, CH₂O & CH₂N), 4.60 (t, 1H, J = 5.6 Hz, CH(OEt)₂), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.75-6.83 (m, 3H, 3xArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 15.4 (2xC), 51.4, 53.6, 62.3 (2xC), 100.8, 102.2, 108.0, 108.6, 121.2, 134.3, 146.5, 147.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 268.2 ([MH]⁺, 10), 176.1 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.65 min, 峰面積96%。
TTA 46082B 	TTA 46082A (3.00 g , 9.13 mmol) ; EtOH (70 mL) ; NaBH₄ (691 mg , 18.20 mmol) ; 室溫維持0.5 h , 接著爲100°C維持1 h。	N-(2,2-二乙氧基乙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲氧基乙胺(2.90 g); MW: 327.42; 產率: 97 %; 褐色油狀物; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.17-1.26 (m, 6H, 2xCH₃), 2.90-2.92 (m, 4H, 2xCH₂), 3.36-4.91 (m, 14H, NCH₂, CH(OEt)₂, OCH₂, 3xOCH₃); 6.93-6.95 (m, 1H, ArH), 7.35 (dd, 1H, J = 8.4 Hz & 2.0 Hz, ArH), 7.48 (d, 1H, J = 1.9 Hz, ArH). MS-ESI m/z (% rel. Int.): 328.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.81 min, 峰面積88.2%。

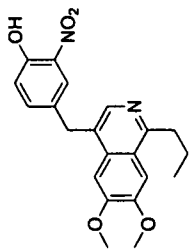
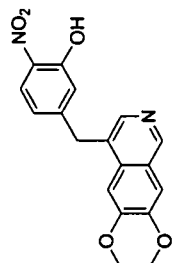
製備化合物1至169

製備化合物1-20、22、25、26、28-31、33、34、36-40、43-45、47-54、57-72、74、78-83、95、102-105、109、110、117、119、123、124、131、132、137、143、155、161-163、168、169以及化合物SSA 48042、LPO 55070B、ANP 49174B、ANP 53134及ANP 53006A之通用程序A

將37% HCl水溶液添加至相應芳族醛(或經掩蔽之醛)與胺基乙醛二乙縮醛於絕對EtOH中之混合物中(參見表3及7中之條件)。反應混合物根據表3及7中所述條件在高壓力管(Aldrich)中攪拌。反應混合物在4°C立即冷卻且在減壓下濃縮至乾燥。將EtOAc (通常為200 mL)添加至殘餘物中且將此混合物傾注入1 M K₂CO₃水溶液(通常為50 mL)中。所分離之有機層用鹽水(通常為20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，得到殘餘物。此殘餘物係藉由管柱層析法(SiO₂，參見表3及7中之確切條件)純化。蒸發之後，若需要鹽酸鹽，則將所得游離鹼(1當量)溶解於MeOH (2 mL)中且添加1.75 N HCl之MeOH溶液(2.1當量× 鹼性氮數目)(參見表3及7中之條件)。在真空中進一步乾燥之後，獲得呈游離鹼或鹽酸鹽形式之所要異喹啉。

5

5

		EtOH (6 mL) ; 90°C維持25 min。		ArH, <i>J</i> = 2.2 Hz), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.98 (s, 1H, ArH); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 341.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.98 min, 峰面積97.2%。
ANP 53134		A LPO 22102 (2.0 g , 6.14 mmol) ; 4-羥基-3-硝基苯甲醛 (1.03 g , 6.14 mmol) ; 37% HCl水溶液 (15 mL) ; EtOH (15 mL) ; 90°C維持25 min。	於MeOH中沈澱 ; 層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至99:	4-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-2-硝基苯酚(1.00 g) MW: 382.41; 產率: 43%; 黃色固體; <i>R</i> _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH= 99:1); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 383.3 ([MH] ⁺ , 100), 384.3 (22), 385.4 (4); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.64 min, 峰面積95.5%。
ANP 53006A		A LPO 22102 (2.0 g , 6.14 mmol) ; 3-羥基-4-硝基苯甲醛 (500 mg , 5.9 mmol) ; 37% HCl水溶液 (14 mL) ; EtOH (14 mL) ; 90°C維持25 min。	層析SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-硝基苯酚(293 mg); MW: 340.33; 產率 : 14%; 黃色固體 ; <i>R</i> _f : 0.30 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 4.03 (s, 3H, OCH ₃), 4.36 (s, 2H, CH ₂), 6.86 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.7 Hz), 6.96 (m, 2H, 2xArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 8.03 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.23 (s, 1H, ArH), 8.96 (s, 1H, ArH); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 341.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.03 min, 峰面積99.5%。

製備化合物 21、23、24、27、32、41、46、55、73、107、112、116、120、125、126、128、130、133、134、135、138、139、143、148、164 及 165 以及化合物 LPO 55070A、LPO 50156C、LPO 50172C、LPO 50040C、LPO 50164C、ANP 49102A 及 LPO 50192C 之通用程序 B

a) 使用 Cs_2CO_3 或 K_2CO_3 進行 *O*-烷基化(化合物 23、27、32、41、46、55、73、107、112、116、120、125、126、128、130、133、134、135、138、139、143、148、164 及 165 以及化合物 LPO 55070A、LPO 50156C、LPO 50172C、LPO 50040C、LPO 50164C、ANP 49102A 及 LPO 50192C)

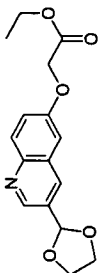
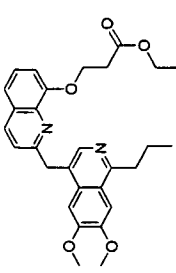
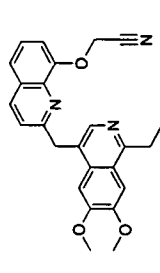
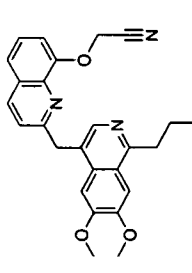
向羥基喹啉衍生物、作為鹼之 Cs_2CO_3 或 K_2CO_3 、及作為溶劑之丙酮、乙腈或 DMF 之經攪拌混合物中添加所要鹵代衍生物(參見表 4 及 7 中之條件)。所得混合物在室溫至 90°C 攪拌 1 小時至 40 小時或在微波照射下加熱(參見表 4 及 7 中之條件)。冷卻後，將反應混合物分配於 EtOAc (通常為 200 mL) 與 1 M K_2CO_3 溶液(通常為 30 mL)之間。分離有機層，用 H_2O (通常為 30 mL)、鹽水(通常為 30 mL)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析法純化(SiO_2 ，參見表 4 及 7 中之條件)。蒸發溶劑之後，若需要鹽酸鹽，則將所得游離鹼(1 當量)溶解於 MeOH (1 mL) 中且添加 1.75 N HCl 之 MeOH 溶液(2.1 當量 $\times$ 鹼性氮數目)。在真空中進一步乾燥之後，獲得呈游離鹼或鹽酸鹽形式之所要 *O*-烷基化異喹啉衍生物。

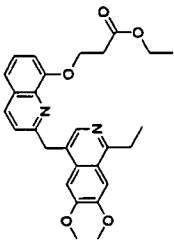
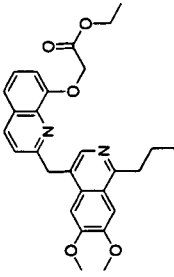
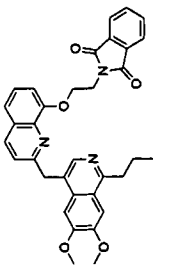
b) 使用含 KOH 之 H_2O /DME 進行 *O*-烷基化(化合物 21 及 24)

向羥基喹啉衍生物及 KOH 於 H_2O 與 DME 之混合物中之經攪拌混合物中添加所要鹵代衍生物(參見表 7 中之條件)。所得混合物在室溫下攪拌 24 小時至 55 小時，接著分配於 EtOAc (200 mL) 與 1 M K_2CO_3 溶液(30 mL)之間。分離有機層，用 H_2O (30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經

MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析法純化(SiO₂，參見表7中之條件)。蒸發溶劑之後，將所得游離鹼(1當量)溶解於MeOH (1 mL)中且添加1.75 N HCl之MeOH溶液(2.1當量 × 鹼性氮數目)。蒸發所有揮發物，在真空中進一步乾燥之後，得到呈鹽酸鹽形式之所要O-烷基化異喹啉衍生物**21**或**24** (參見表7)。

表 4

化合物	化學式	O-烷基化之通用程序及條件	處理及純化	分析
LPO 55070A		B (a) LPO 55016 (800 mg, 3.68 mmol); Cs ₂ CO ₃ (1.32 g, 4.05 mmol); 2-溴乙酸乙酯 (820 µL, 7.37 mmol); 丙酮 (36 mL); 85°C 維持 2 h。	未純化	2-((3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)喹啉-6-基)氧基)乙酸乙酯 (969 mg); MW: 303.31; 粗產率: 86%; 褐色固體; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 304.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法 A, 偵測 UV 254 nm, RT = 3.76 min, 峰面積 85.7%。
LPO 50156C		B (a) 45 (245 mg, 0.63 mmol); Cs ₂ CO ₃ (308 mg, 0.95 mmol); Et ₃ N (185 µL, 1.33 mmol); 3-溴丙酸乙酯 (88.5 µL, 0.69 mmol); DMF (4 mL); 150°C 維持 35 min (微波)。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0 至 50:50	3-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)丙酸乙酯 (144 mg); MW: 488.57; 粗產率: 46%; 黃色固體; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 489.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法 A, 偵測 UV 254 nm, RT = 4.85 min, 峰面積 60.2%。
LPO 50172C		B (a) 83 (200 mg, 0.53 mmol); Cs ₂ CO ₃ (191.4 mg, 0.59 mmol); Et ₃ N (185 µL, 1.33 mmol); 2-氯乙腈 (67.8 µL, 1.07 mmol); 丙酮 (10 mL); 80°C 維持 15 h。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 50:50 至 0:100	2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)乙腈 (161 mg); MW: 413.47; 產率: 69%; 黃色固體; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.45 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH ₃), 3.24 (q, 2H, J = 7.5 Hz, OCH ₂), 3.91 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 5.17 (s, 2H, OCH ₂), 7.25-7.31 (m, 3H, 3xArH), 7.34-7.49 (m, 2H, 2xArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.96 (d, 1H, J = 8.40 Hz, ArH), 8.42 (s, 1H, ArH); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 414.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法 A, 偵測 UV 254 nm, RT = 4.03 min, 峰面積 90.6%。
LPO 50040C		B (a) 45 (300 mg, 0.77 mmol); Cs ₂ CO ₃ (277 mg, 0.85 mmol); 2-氯乙腈 (98 µL, 1.54 mmole); 丙酮 (18 mL); 56°C 維持 15 h。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 50:50 至 20:80	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)乙腈 (305 mg); MW: 427.50; 產率: 92%; 褐色固體; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.07 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.35 Hz), 1.9 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.6 Hz), 3.18 (t, 2H, CH ₂ , J = 7.6 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 5.17 (s, 2H, CH ₂), 7.26-7.31 (m, 3H, 3xArH), 7.96 (d, 1H, ArH), 8.42 (s, 1H, ArH); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 414.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法 A, 偵測 UV 254 nm, RT = 4.03 min, 峰面積 90.6%。

		持1 h。		7.42-7.53 (m, 3H, 3xArH), 7.99 (d, 1H, ArH, $J = 8.55$ Hz), 8.41 (s, 1H, ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3, δ): 14.37, 22.58, 37.52, 41.32, 55.51, 55.88, 56.02, 103.53, 104.15, 113.83, 115.25, 122.06, 122.84, 123.12, 125.63, 125.90, 128.33, 132.19, 136.81, 139.67, 141.57, 149.51, 151.74, 152.32, 159.30, 160.52; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 428.2 ($[\text{MH}]^+$, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.22 min, 峰面積99.5%。
LPO 50164C		B (a) 83 (200 mg, 0.53 mmol); Cs_2CO_3 (261 mg, 0.80 mmol), Et_3N (246.6 μL, 1.76 mmol); 3-溴丙酸乙酯 (75 μL, 0.59 mmol); DMF (4 mL); 150°C 維持45 min (微波)。	層析: SiO_2 , 環己烷:EtOAc = 50:50至30:70	3-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)丙酸乙酯 (199 mg); MW: 474.55; 產率: 78%; 黃色固體; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 475.3 ($[\text{MH}]^+$, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.74 min, 峰面積50.2%。
ANP 49102A		B (a) 45 (322 mg, 0.83 mmol); Cs_2CO_3 (780 mg, 2.40 mmol); 溴乙酸乙酯 (129 μL, 1.16 mmol); DMF (5 mL); 40°C 維持7 h。	層析: SiO_2 , 環己烷:EtOAc = 90:10至0:100	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)乙酸乙酯 (200 mg); MW: 474.55; 產率: 51%; 黃色固體; R_f: 0.25 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, δ): 1.07 (t, 3H, CH_3, $J = 7.4$ Hz), 1.31 (t, 3H, CH_3, $J = 7.1$ Hz), 1.90 (六重峰, 2H, CH_2, $J = 7.8$ Hz), 3.17 (q, 2H, CH_2, $J = 7.7$ Hz), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (q, 2H, OCH_2, $J = 7.1$ Hz), 4.70 (s, 2H, CH_2), 4.97 (s, 2H, OCH_2), 6.96-6.99 (m, 1H, ArH), 7.24-7.30 (m, 2H, 2xArH), 7.36-7.38 (m, 2H, 2xArH), 7.66 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 1H, ArH, $J = 7.50$ Hz), 8.42 (s, 1H, ArH); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 475.1 ($[\text{MH}]^+$, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.37 min, 峰面積99.0%。
LPO 50192C		B (a) 45 (300 mg, 0.77 mmol); Cs_2CO_3 (377.3 mg, 1.16 mmol); <i>N</i>-(2-溴乙基)鄰苯二甲酰亞胺(392.4 mg, 1.55 mmol);	層析: SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 100:0至98:2	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮 (58.3 mg); MW: 561.63; 產率: 13%; 白色固體, $R_f = 0.30$ (CH_2Cl_2:MeOH = 98:2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, δ): 1.08 (t, 3H, CH_3, $J = 7.4$ Hz), 1.91 (sext, 2H, CH_2, $J = 7.4$ Hz), 3.18 (t, 2H, CH_2, $J =$

		DMF (3 mL) ; 150°C維持10 min (微波)。		7.7 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.29 (t, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 6.6 Hz), 4.55 (t, 2H, OCH ₂ , <i>J</i> = 6.6 Hz), 4.61 (s, 2H, OCH ₂), 7.16-7.41 (m, 6H, 6xArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.69-7.73 (m, 2H, 2xArH), 7.84-7.89 (m, 3H, 3xArH), 8.38 (s, 1H, ArH); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 562.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.01 min, 峰面積95.2%。
--	--	-------------------------------------	--	---

製備化合物**56**、**76**、**136**、**140**、**141**、**158**、**93**、**106**、**111**、**147**之通用程序C

a) 製備**56**、**76**、**136**、**140**、**141**、**158** (使用乙酸酐或醯基氯化物進行之醯化)

將胺基衍生物**LPO 43180**、**LPO 50016B**、**LPO 55010B**；**45**、**83**或**LPO 55056D**之游離鹼及三乙基胺、DMAP或吡啶溶解於無水THF或CH₂Cl₂中，且緩慢添加乙酸酐(或乙醯氧基乙醯氯，對於**158**) (參見表7中之條件)。添加完成之後，反應混合物在氮氣氛圍下攪拌(參見表7中之條件)。將反應混合物傾注入1 M K₂CO₃水溶液(通常10 mL)中且添加二氯甲烷(通常100 mL)。所分離之有機層用鹽水(通常為20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，得到粗*N*-乙醯化胺衍生物。此粗化合物藉由管柱層析法(SiO₂，參見表7中之條件)純化且蒸發溶劑。若需要鹽酸鹽，則將所得游離鹼(1當量)溶解於MeOH (1 mL)中且添加1.75 N HCl之MeOH溶液(2.1當量 × 鹼性氮數目)。在真空泵下進一步乾燥之後，獲得呈游離鹼或二鹽酸鹽形式之*N*-乙醯化胺衍生物**56**、**76**、**136**、**140**、**141**或**158** (參見表7)。

b) 製備草醯胺**93**及**98**

2-胺基-2-側氧基乙醯氯**RBO 56082**

在裝備有磁性攪拌器的50 mL圓底燒瓶中，向草胺酸(500 mg，5.61 mmol)於無水CH₂Cl₂ (20 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (4.07 mL，56.10 mmol)，隨後添加1滴DMF且混合物在回流下攪拌3小時，接著冷卻至25℃。在真空中、在40℃濃縮至乾燥之後，殘餘物用CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋，隨後再濃縮至乾燥(進行兩次)，得到633 mg淺黃色固體2-胺基-2-側氧基乙醯氯**RBO 56082** (定量粗物質產量)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

草醯胺**93**及**98**

在裝備有磁性攪拌器的50 mL圓底燒瓶中，向胺基喹啉 **RBO 51118B**或**86**於THF中之溶液中添加 Et_3N ，隨後添加2-胺基-2-側氧基乙醯氯 **RBO 56082**（參見表7中之條件）。混合物在25°C攪拌隔夜。在40°C、在真空中蒸發所有揮發物且殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (30 mL)中且溶液用 H_2O (3×5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在40°C、在真空中濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，參見表7中之條件)純化，蒸發且乾燥之後，得到草醯胺**93**或**98**（參見表7）。

c) 使用1,1'-羰基二咪唑製備苯并噁唑啉酮106、111及147

在0°C-4°C、在氮氣下，向2-胺基苯酚衍生物(**ANP 49188A**、**ANP49184A**或**ANP 53156A**)於無水 CH_2Cl_2 中之溶液中添加三乙基胺及含1,1'-羰基二咪唑之無水 CH_2Cl_2 （參見表7中之條件）。反應混合物在0°C-4°C攪拌且接著置於室溫下5小時或隔夜(參見表7中之條件)。將所出現之沈澱物過濾且乾燥，得到所要苯并噁唑啉酮**106**。在未觀測到沈澱物的情況下，將反應混合物蒸發且殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2 ，參見表7中之條件)純化，得到苯并噁唑啉酮**111**或**147**（參見表7）。

d) 使用烷基磺醯氯製備磺醯胺86及99

在裝備有磁性攪拌器的20 mL微波小瓶中，向**RBO 51118B**於 CH_2Cl_2 中之溶液中添加吡啶，隨後添加甲烷磺醯氯或乙烷磺醯氯(參見表7中之條件)。混合物在微波照射下、在70°C加熱(參見表7中之條件)。冷卻至室溫後，混合物接著用水(3×5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中、在40°C濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，參見表7中之確切條件)純化，蒸發且乾燥之後，得到磺醯胺**86**或**99**（參見表7）。

e) 製備脲87

在裝備有磁性攪拌器的50 mL圓底燒瓶中，向**RBO 51118B** (100

mg, 0.27 mmol)於AcOH (10 mL)中之溶液中添加氰酸鉀(21.9 mg, 0.27 mmol)於H₂O (1 mL)中之溶液且混合物在40℃攪拌3小時。接著在40℃、在減壓下移除AcOH且將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (20 mL)中，隨後用飽和NaHCO₃水溶液中中和。所形成之沈澱物藉由過濾分離且進一步用戊烷(2×10 mL)洗滌。在真空中乾燥之後，獲得48 mg呈白色固體狀之1-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)脲**87** (43%) (參見表7)。

製備化合物TTA 46118B、42、75、142、149、151、154及166之通用程序D

a) 製備化合物TTA 46118B、42、75、142、151、154、166

將相應酯衍生物TTA 46118A、41 (游離鹼)、ANP 49102A、115、ANP 53192A、ANP 53174B或165溶解於MeOH或tBuOH或THF及NaBH₄中，或在室溫下添加LiAlH₄於THF中之溶液(參見表5及7中之條件)。反應混合物在0℃至室溫或140℃攪拌(參見表5及7中之條件)。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物傾注入水(通常100 mL)中且用CH₂Cl₂ (通常200 mL)萃取。所分離之有機層用水(通常2×30 mL)、鹽水(通常30 mL)洗滌，經Mg₂SO₄乾燥，過濾且蒸發，得到粗化合物。此粗化合物藉由管柱層析法(SiO₂，參見表5及7中之條件)純化。蒸發溶劑之後，若需要鹽酸鹽，則將所得游離鹼(1當量)溶解於MeOH (1 mL)中且添加1.75 N HCl之MeOH溶液(2.1當量 × 鹼性氮數目)。在真空中進一步乾燥之後，獲得呈游離鹼或二鹽酸鹽形式之醇衍生物TTA 46118B、42、75、142、151、154或166 (參見表7)。

b) 製備化合物149及LPO 43180

在室溫下，在氫氣氛圍下，向ANP 53142B或55於MeOH中之溶液中添加10% Pd/C (參見表7及5中之條件)。反應混合物根據表7或5中所述之條件攪拌。混合物經矽藻土過濾且濾液濃縮至乾燥。

對於涉及**55**之反應，在進一步乾燥之後獲得粗**LPO 43180** (參見表5)且不經進一步純化即用於下一步驟。

對於涉及**ANP 53142B**之反應，殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2 ，參見表7中之條件)純化，蒸發且進一步乾燥之後，得到胺基苯基衍生物**149** (參見表7)。

c) 製備化合物**SSA 48104**、**LPO 55016**及**ECO 55108C**

在100 mL圓底燒瓶中，將2-氯-3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-7-甲基-喹啉、**LPO 55012B**或**ECO 55098**、10% Pd/C及 K_2CO_3 溶解於MeOH中 (參見表5中之條件)。反應混合物根據表5中所述之條件在氫氛圍下攪拌。反應混合物經矽藻土過濾且矽藻土餅進一步用MeOH (5 mL)洗滌。將所得濾液蒸發，得到粗產物。此粗產物藉由管柱層析法(參見表5中之條件)純化，蒸發且進一步乾燥之後，得到化合物**SSA 48104**、**LPO 55016**或**ECO 55108C** (參見表5)。

d) 製備化合物**RBO 51194**

在裝備有磁性攪拌器的50 mL圓底燒瓶中，在 -78°C ，向化合物**90** (872 mg, 2.27 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H (於THF中之1.0 M溶液，9.00 mL, 9.00 mmol)。添加完成之後，混合物在 -78°C 攪拌20分鐘，接著在 -40°C 攪拌30分鐘且接著在室溫下攪拌1小時。接著在 -78°C 添加另一份DIBAL-H (於THF中之1.0 M溶液，6.80 mL, 6.80 mmol)且混合物進一步攪拌3小時，使介質緩慢達到室溫。冷卻至 0°C 後，混合物小心地用 H_2O (6 mL)及飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)水解，隨後在室溫下攪拌3天。將所形成之固體濾出且濾液在 40°C 、在真空中濃縮至乾燥。殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (60 mL)中且用 H_2O (3×15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中、在 40°C 濃縮。藉由管柱層析法(SiO_2 ，溶離劑 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=100:0$ 至90:10)純化，蒸發且進一步乾燥之後，得到呈黃色固體狀之**RBO**

51194 (參見表5)。

製備化合物35、91及SAO 33058之程序E

a) 製備化合物35

在室溫下，在氮氛圍下，向4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉**10** (600 mg, 1.62 mmol)於CH₂Cl₂ (40 mL)中之溶液中添加mCPBA (336 mg, 1.95 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜且接著將此混合物分配於CH₂Cl₂ (200 mL)與1 M K₂CO₃水溶液(50 mL)之間。所分離之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，得到呈黃色固體狀之2-氧化4-二苯并呋喃-2-基甲基-6,7-二甲氧基-異喹啉**35** (645 mg, 定量產量) (參見表7)。

b) 製備化合物91

在裝備有磁性攪拌器的25 mL圓底燒瓶中，向喹啉甲腈**90** (0.78 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加35% H₂O₂ (236 µL, 2.74 mmol)，隨後添加0.5 M NaOH水溶液(1.57 mL, 0.78 mmol)。混合物在回流下加熱3天，接著冷卻至室溫。蒸發揮發物之後，殘餘物再溶解於CH₂Cl₂ (20 mL)中且用水(3×5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在40°C、在真空中濃縮。藉由管柱層析法(SiO₂，參見表7中之確切條件)純化，蒸發且進一步乾燥之後，得到所要喹啉甲醯胺**91** (參見表7)。

c) 製備化合物SAO 33058

在室溫下，在氮氣下，將(4-氯-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-甲醇SAO 33034 (359 mg, 1.70 mmol)溶解於無水CH₂Cl₂ (50 mL)中。在4°C緩慢逐份添加戴斯馬丁高碘烷(755 mg, 1.78 mmol)。反應混合物在4°C攪拌1小時，接著在室溫下攪拌隔夜。濾出固體且將CH₂Cl₂ (200 mL)添加至混合物中。分離之後，有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，得到呈灰白色固體狀之4-氯-1-乙

基-1H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-5-甲醛 **SAO 33058** (711 mg, 100%) (參見表 5)。

製備化合物 **108**、**118**、**122**、**145**、**146**、**150**及**160**之程序F

a) 製備化合物 **108**、**118**、**122**、**145**、**146**及**160** (使用 **KOH**、**NaOH**或 **LiOH**將酯皂化)

在室溫下，向 **KOH**、**NaOH**或 **LiOH**於 **MeOH:H₂O**或 **THF:H₂O** (1:1) 中之溶液中添加酯衍生物於 **MeOH**或 **THF**中之溶液(參見表7中之條件)。反應混合物根據表7中所述之條件攪拌。

為獲得羧酸鈉(**118**、**122**)或羧酸鉀(**145**)：將溶劑蒸發且殘餘物藉由管柱層析法(**RP 18**；梯度 **H₂O:CH₃CN**=10:0至7:3)純化，蒸發且進一步乾燥之後，得到所要鹽 **118**、**122**或**145** (參見表7)。

為所得羧酸 **108**或**146**或2-羥基乙醯胺 **160**：將溶劑蒸發且殘餘物溶解於 **CH₂Cl₂** (75 mL)中且添加 2 N **HCl**溶液直至 **pH**=7-8。有機層接著用鹽水(20 mL)洗滌，經 **MgSO₄**乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析法(**SiO₂**，參見表7中之條件)純化，蒸發且進一步乾燥之後，得到所要化合物(**108**、**146**或**160**之游離鹼)。為獲得二鹽酸鹽 **108**，將 **108**之游離鹼(0.08 mmol)溶解於 **MeOH**中且在 4°C 添加 1.76 N **HCl**之甲醇溶液(100 μ L, 0.17 mmol)。此溶液在 4°C 攪拌 10分鐘且接著濃縮。在真空中進一步乾燥之後，獲得二鹽酸鹽 **108** (參見表7)。

b) 製備化合物 **150**

將衍生物 **LPO 55070A** (120 mg, 0.28 mmol)溶解於 37% **HCl**水溶液(1 mL)及 **AcOH** (1 mL)中。反應混合物在 110°C 攪拌 4小時。冷卻後，將溶劑蒸發且將殘餘物傾注入 *n*-**BuOH** (60 mL)中且添加 1 M **K₂CO₃**溶液(30 mL)。所分離之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 **MgSO₄**乾燥，過濾且蒸發。粗產物藉由管柱層析法(**SiO₂**，參見表7中之條件)純化，蒸發且在真空中進一步乾燥之後，得到酸 **150** (參見表7)。

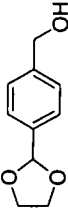
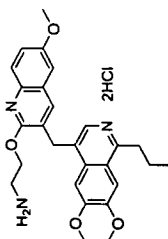
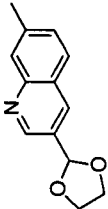
製備化合物 **ANP 57032A**、**ANP 53184A**、**RBO 51116**、**LPO 55036C**、**ECO 59060**、**RBO 56020**、**LPO 50012**及**LPO 50042C**之程序G

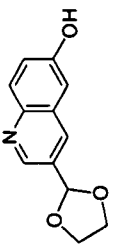
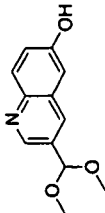
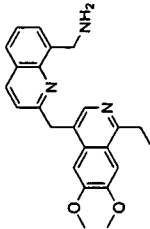
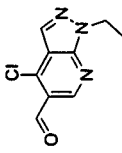
a) 製備三氟甲磺酸酯**ANP 57032A**、**ANP 53184A**、**RBO 51116**、**LPO 55036C**、**ECO 59060**及**RBO 56020**

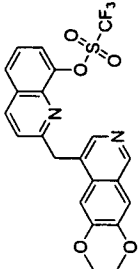
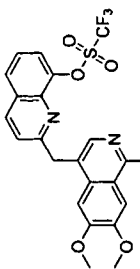
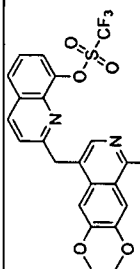
向相應羥基喹啉衍生物7游離鹼**131**、**83**、**45**、**163**或**95**於DMF (20 mL)中之溶液中添加*N*-苯基雙-三氟甲烷磺醯亞胺及三乙基胺(參見表5中所述之條件)。反應混合物根據表5中所述之條件攪拌。在真空中、在70°C移除DMF。殘餘物於CH₂Cl₂ (通常100 mL)中稀釋，用H₂O (通常3×30 mL)、鹽水(通常20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在40°C、在減壓下濃縮。粗產物藉由管柱層析法(SiO₂，參見表5中之條件)純化，蒸發且在真空中進一步乾燥之後，得到三氟甲磺酸酯**ANP 57032A**、**ANP 53184A**、**RBO 51116**、**LPO 55036C**、**ECO 59060**或**RBO 56020** (參見表5)。

b) 製備化合物**LPO 50012**及**LPO 50042C**

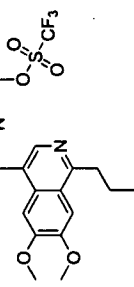
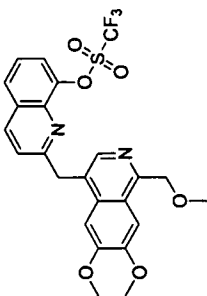
2-羥基喹啉衍生物(**49**或**SSA 48042**之游離鹼)於三氯化磷鹽中、於高壓力管(Aldrich)中、在100-110°C攪拌2小時(參見表5中之條件)。冷卻後，混合物傾注入冰(10 g)中且添加1 M K₂CO₃水溶液(5 mL)及EtOAc (150 mL)。所分離之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。粗產物藉由管柱層析法(SiO₂，溶離劑環己烷:EtOAc=70:30至50:50)純化，蒸發且在真空泵下進一步乾燥之後，得到2-氯喹啉衍生物**LPO 50012**或**LPO 50042C** (參見表5)。

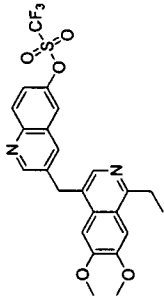
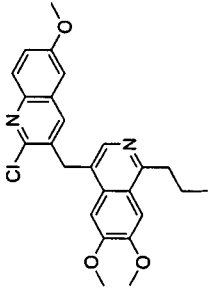
化合物	化學式	通用程序及條件	處理及純化	分析
TTA 46118B		D (a) TTA 46118A (4.8 g, 23.0 mmol); LiAlH ₄ (3.5 g, 92.0 mmol); THF (130 mL); 0°C至RT維持4 h。	未純化	(4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)甲醇 (3.4 g); MW: 180.20; 產率: 82%; 無色油狀物; <i>R</i> _f : 0.15 (環己烷: EtOAc = 80:20); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.22 (t, 1H, <i>J</i> = 5.85 Hz, OH), 3.98-4.13 (m, 4H, 2xCH ₂), 4.63 (d, 1H, <i>J</i> = 5.64 Hz, CH ₂), 5.79 (s, 1H, CH), 7.33 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2xArH), 7.44 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 64.61, 65.26 (2xC), 103.58, 126.62 (2xC), 129.78 (2xC), 136.92, 142.20; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 181.1 ([MH] ⁺ , 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.19 min, 峰面積90.0%。
LPO 43180		D (b) 55 (50 mg, 0.109 mmol); MeOH (5 mL); 37% HCl水溶液 (63 μL, 0.76 mmol); H ₂ Pd/C 10% (12.8 mg, 0.12 mmol); RT維持3 h。	經矽藻土過濾	2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-基)氧基)乙胺二鹽酸鹽 (70.5 mg); MW: 534.47; Crude 產量: 定量, 黃色油狀物; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 462.4 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.78 min, 峰面積80%。
SSA 48104		D (c) 2-氯-3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-7-甲基-喹啉 (1.33 g, 6.18 mmol); MeOH (15 mL); K ₂ CO ₃ (1.2 g, 8.68 mmol); H ₂ ; Pd/C 10% (225 mg, 0.20 mmol); 在室溫下5天。	經矽藻土過濾， 接著層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至90:10	3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-7-甲基喹啉 (595 mg); MW: 215.25; 產率: 45%; 灰白色固體; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.57 (s, 3H, CH ₃), 4.07-4.13 (m, 2H, CH ₂), 4.15-4.21 (m, 2H, CH ₂), 6.01 (s, 1H, CH), 7.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0 & 8.0 Hz, ArH), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, ArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 8.19 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz, ArH), 9.96 (d, 1H, <i>J</i> = 3.0 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 21.9, 65.4 (2xC), 102.4, 125.5, 127.7, 128.3, 129.2, 130.3, 133.8, 140.4, 148.7, 149.0; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 216.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.22 min, 峰面積94%。

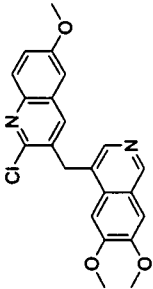
LPO 55016		D (c) LPO 55012B (435 mg, 1.73 mmol); MeOH (5 mL); K ₂ CO ₃ (359 mg, 2.60 mmol); H ₂ ; Pd/C 10% (184 mg, 0.17 mmol); RT維持3 h。	經矽藻土過濾	3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)喹啉-6-酚(248.9 mg); MW: 217.22; 產率: 66%; 淺綠色固體; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 218.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 2.88 min, 峰面積90.8%。
ECO 55108C		D (c) ECO 55098 (1.0 g, 3.95 mmol); MeOH (20 mL); K ₂ CO ₃ (819 mg, 5.93 mmol); H ₂ ; Pd/C 10% (420 mg, 0.39 mmol); RT維持4.5 h。	經矽藻土過濾， 接著層析：SiO ₂ ， CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至50:50	3-(二甲氧基甲基)喹啉-6-酚(609 mg); MW: 219.24; 產率: 69%; 淺黃色固體。 ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.38 (s, 6H, 2xCH ₃ O), 5.89 (s, 1H, CHO), 7.21 (d, 1H, ArH), 7.39 (dd, 1H, ArH), 8.00 (d, 1H, ArH), 8.52 (s, 1H, ArH), 8.81 (s, 1H, ArH); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 220.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.32 min, 峰面積95.8%。
RBO 51194		D (d) 90 (872 mg, 2.27 mmol); THF (20 mL); DIBAL-H (1.0 M於THF中, 9.00 mL, 9.00 mmol); 20 min, -78°C, 接著為30 min, -40°C及1 h至RT; 接著在-78°C添加DIBAL-H (1.0 M於THF中, 6.80 mL, 6.80 mmol)且混合物攪置3 h以緩慢達到室溫。	層析：SiO ₂ ，溶離劑CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至90:10	(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)甲胺(467 mg); MW: 387.47; 產率: 53%; 黃色固體; ¹ H-NMR (CD ₃ OD δ): 1.41 (t, J = 6.0 Hz, 3H, CH ₃), 3.26 (q, J = 6.0 Hz, 2H, CH ₂), 3.78 (s, 3H, CH ₃), 3.97 (s, 3H, CH ₃), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 4.73 (s, 2H, CH ₂), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.46-7.52 (m, 3H, 3xArH), 7.66-7.69 (m, 1H, ArH), 7.84 (dd, 1H, J = 1.5 Hz & J = 9.0 Hz, ArH), 8.20-8.23 (m, 2H, 2xArH); MS-ESI m/z (% rel. int.): 388 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.12 min, 峰面積95.0%。
SAO 33058		E (c) SAO 33034 (359 mg, 1.70 mmol); CH ₂ Cl ₂ (50 mL); 戴斯馬丁高碘烷 (755 mg, 1.78 mmol); 1 h, 4°C, 接著在室溫隔夜。	過濾	4-氯-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲醛 (711 mg); MW: 209.64; 粗產量: 定量; 灰白色固體; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.56 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₃), 3.57-4.64 (q, 2H, J = 7.26 Hz, CH ₂), 8.25 (s, 1H, ArH), 9.00 (s, 1H, ArH), 10.55 (s, 1H, HC=O); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 210.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.44 min, 峰面積97%。

ANP 57032A		G (a) 7 (游離鹼, 1.15 g, 3.33 mmol); <i>N</i>-苯基雙-三氟甲烷磺醯亞胺(1.8 g, 5.04 mmol); Et₃N (931 μL, 6.66 mmol); DMF (5 mL); 40°C維持15 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基三氟甲烷磺酸酯 (840 mg); MW: 478.44; 產率: 53%; 黃色固體.; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.71 (s, 2H, CH₂), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.39 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.6 Hz), 7.49-7.62 (m, 3H, 3xArH), 7.78 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.1 Hz), 8.04 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.6 Hz), 8.53 (s, 1H, ArH), 8.98 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 41.28, 55.97, 56.32, 102.65, 105.66, 116.86 (q, CF₃, <i>J</i> = 327.5 Hz), 121.06, 122.67, 124.87, 125.34, 125.58, 127.01, 127.93, 128.31, 131.83, 136.35, 140.12, 142.44, 145.79, 150.23, 153.24, 162.05. MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 479.2 ([MH]⁺, 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.25 min, 峰面積98.5%。
ANP 53184A		G (a) 131 (1.00 g, 2.77 mmol); <i>N</i>-苯基雙-三氟甲烷磺醯亞胺(1.50 g, 4.16 mmol); Et₃N (776 μL, 5.55 mmol); DMF (4 mL); 40°C維持15 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基三氟甲烷磺酸酯 (768 mg); MW: 492.47; 產率: 56%; 白色固體; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.89 (s, 3H, CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (s, 2H, CH₂), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.37 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.6 Hz), 7.50 (t, 1H, ArH, <i>J</i> = 7.9 Hz), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.59-7.61 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.0 Hz, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.75-7.78 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.1 Hz), 8.01 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.6 Hz), 8.42 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.58, 41.32, 55.89, 56.23, 116.86, 121.02, 122.64, 123.32, 125.49, 125.59, 127.92, 128.31, 131.83, 136.25, 140.09, 141.52, 145.79, 149.61, 152.60, 155.80, 162.44; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 493.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.20 min, 峰面積99.6%。
RBO 51116		G (a) 83 (2.12 g, 5.61 mmol); <i>N</i>-苯基雙-三氟甲烷磺醯亞胺(3.03 g, 8.41 mmol); Et₃N (1.57	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc = 100:0至50:50	2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基三氟甲烷磺酸酯 (2.53 g); MW: 506.49; 產率: 80%; 淺黃色固體; Mp (°C): 189.1-191.6; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 3.24 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H,



			mL , 11.2 mmol) ; DMF (20 mL) ; 16 h , 25°C 。		CH ₂), 3.93 (s, 3H, CH ₃), 3.98 (s, 3H, CH ₃), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.38 (d, 1H, J = 8.7, ArH), 7.51 (d, 1H, J = 7.8, ArH), 7.60 (m, 2H, 2xArH), 7.77 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 8.1 Hz, ArH), 8.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 8.46 (s, 1H, ArH). ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 13.19, 28.49, 41.30, 55.85, 56.18, 103.44, 103.97, 116.88, 120.99, 121.12, 122.52, 122.67, 125.40, 125.44, 127.88, 128.30, 132.17, 136.21, 140.08, 141.57, 145.77, 149.66, 152.56, 160.29, 162.41; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 507.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.00 min, 峰面積97.5 %
LPO 55036C		G (a) 45 (游離鹼 , 2.00 g , 5.14 mmol) ; <i>N</i>-苯基雙-三氟甲烷磺醯亞胺(2.8 g , 7.72 mmol) ; Et₃N (1.44 mL , 10.03 mmol) ; DMF (8 mL) ; 40°C 隔夜,接著為<i>N</i>-苯基三氟甲烷磺醯亞胺 (700 mg , 1.93 mmol) ; Et₃N (600 μL , 4.30 mmol) ; 40°C 再維持5 h 。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至50:50	2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基三氟甲烷磺醯酯 (1.92 g); MW: 520.52; 產率: 85%; 淺黃色固體; Mp (°C): 171.0; <i>R</i> _f : 0.30 (CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 5:5); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.08 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH ₃), 1.91 (六重峰, 2H, J = 7.5 Hz, CH ₂), 3.18 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH ₂), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.67 (s, 2H, CH ₂), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.39 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.57-7.61 (m, 2H, 2xArH), 7.77 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 1.3 Hz, ArH), 8.02 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.45 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 14.4, 22.6, 37.5, 41.4, 55.9, 56.2, 103.4, 104.1, 116.9, 121.0, 122.7, 122.8, 125.4, 125.5, 127.9, 128.3, 132.2, 136.3, 140.1, 141.6, 145.8, 149.6, 152.5, 159.4, 162.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 521.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.36 min, 峰面積99% 。	
ECO 59060		G (a) 163 (840 mg , 2.15 mmol) ; <i>N</i>-苯基雙-三氟甲烷磺醯亞胺 (1.15 g , 3.23 mmol) ; Et₃N (601 μL , 4.30 mmol) ; DMF (6 mL) ; 37°C 維持15 h 。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基三氟甲烷磺醯酯 (525 mg); MW: 522.49; 產率: 47%; 淺黃色固體; Mp (°C): 171.9; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.47 (s, 3H, CH ₃ O), 3.94 (s, 3H, CH ₃ O), 3.98 (s, 3H, CH ₃ O), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 5.00 (s, 2H, CH ₂), 7.33 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.49 (t, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.57 (m,	

RBO 56020 	G (a) 95 (1.10 g , 2.94 mmol) ; DMF (15 mL) ; <i>N</i>-苯基雙-三氟甲磺酰亞胺 (1.57 g , 4.39 mmol) ; NEt₃ (0.79 mL , 5.68 mmol) ; 隔夜 , RT	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:EtOAc = 100:0至50:50	2H, 2xArH), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 7.96 (d, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz, ArH), 8.49 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 41.3, 55.8, 56.2, 58.3, 75.4, 102.5, 104.0, 116.8, 118.9 (<i>J</i> = 320.3 Hz, CF₃), 121.0, 122.6, 123.3, 125.5, 127.4, 127.9, 128.2, 132.5, 136.3, 140.0, 141.2, 145.7, 149.9, 152.8, 154.2, 162.0; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 523.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.90 min 峰面積90.7 %。 3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (1.20 g); MW: 506.49; 產率: 80%; 灰白色固體; <i>R</i>_f: 0.2 (CH₂Cl₂:EtOAc = 50:50); ¹H NMR (CD₃OD, δ): 1.43 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.22-3.29 (m, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (s, 2H, CH₂), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.69-7.72 (m, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH), 8.14-8.23 (m, 3H, 3xArH), 8.98 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 14.3, 29.1, 34.3, 56.4, 56.5, 103.7, 105.8, 120.0, 120.6 (q, <i>J</i> = 250.6 Hz), 123.9, 124.2, 127.9, 129.8, 132.2, 133.3, 136.7, 136.8, 141.5, 146.3, 148.9, 151.7, 154.2, 154.7, 161.9; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 507 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 5.22 min, 峰面積97.9%。
LPO 50012 	G (b) 49 (游離鹼 , 316 mg , 0.76 mmol) ; POCl₃ (915 μL , 9.81 mmol) ; 100°C維持2 h。	層析 : SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 70:30至50:50	2-氨基-3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉 (241 mg); MW: 436.93; 產率: 73%; 淺黃色固體; Mp (°C): 213.4; <i>R</i>_f: 0.15 (環己烷:EtOAc = 70:30); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.12 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz, CH₃), 1.93-2.01 (六重峰, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz, CH₂), 3.24 (t, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz, CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.50 (s, 2H, CH₂), 6.78 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz, ArH), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz, <i>J</i> = 9.2 Hz, ArH), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.88 (d, 2H, <i>J</i> = 9.2 Hz, ArH), 8.31 (s, 1H, 9.2 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.4, 22.5, 33.4, 37.5, 55.5, 55.9, 56.0,

				102.4, 104.5, 104.7, 122.8, 122.9, 125.0, 128.5, 129.5, 131.7, 132.1, 136.7, 142.2, 142.6, 148.1, 149.7, 152.7, 158.2, 159.5. MS-ESI m/z (% rel. Int.): 437.4/439.4 ([MH] ⁺ , 100/40); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.69 mn, 峰面積99%。
LPO 50042C		G (b) SSA 48042 (312 mg, 0.83 mmol); POCl ₃ (1.0 mL, 10.77 mmol); 110°C維持2 h。	層析：SiO ₂ ，環己烷:EtOAc = 50:50 至0:100	2-氨基-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉 (191 mg); MW: 394.85; 白色固體; 產率: 58%; R _f = 0.30 (EtOAc); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 395.3/397.3 ([MH] ⁺ , 100/33); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.33 min, 峰面積99.5%。

製備化合物**77**、**113**、**129**、**RBO 51118B**、**LPO 55056D**、**152**、**157**、**167**、**92**、**96**、**97**及**90**之程序**H** (使用鈹)

a) 製備化合物**LPO 50016**、**77**、**113**及**129**

將2-氯喹啉**LPO 50012**或**LPO 50042C**、2-(二-第三丁基膦基聯苯)、乙-1,2-二胺或2 N EtNH₂或MeNH₂之THF溶液、乙酸鈹(II)及*t*BuOK之混合物溶解於無水甲苯中(參見表6及7中之條件)。根據表6及7中所述之條件攪拌反應混合物。將溶劑蒸發且將殘餘物分配於CH₂Cl₂ (通常175 mL)與1 M K₂CO₃溶液(通常5 mL)之間。所分離之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。粗產物藉由管柱層析法(SiO₂，參見表6及7中之條件)純化，蒸發且在真空中進一步乾燥之後，得到胺基衍生物**LPO 50016**、**77**、**113**或**129**。

b) 製備化合物**RBO 51118B**、**LPO 55056D**、**152**、**157**及**167**

向相應三氟甲磺酸酯**RBO 51116**、**LPO 55036C**、**ANP 53184A**、**ANP 57032A**或**ECO 59060**於甲苯中之溶液中添加Pd₂(dba)₃、(+/-)-2,2-雙(二苯膦基)-1,1-聯萘(BINAP)、苯甲酮亞胺及Cs₂CO₃ (參見表6及7中之條件)。根據表6及7中所述之條件攪拌混合物。冷卻後，混合物經由矽藻土過濾且所得濾餅用EtOAc (通常20 mL)洗滌。所有揮發物蒸發之後，殘餘物用EtOAc (通常30 mL)稀釋，用鹽水(通常3×10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在40°C、在真空中蒸發。所得粗產物在THF (通常20 mL)中用5 N HCl溶液(通常2 mL)處理且在室溫下攪拌4小時，接著反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液中和至pH=7。在減壓下移除溶劑且所得水層使用CH₂Cl₂ (通常3×75 mL)萃取。合併有機層，接著用H₂O (通常3×20 mL)、鹽水(通常3×20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發。所得殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂，參見表6及7中之條件)純化，在真空泵下進一步乾燥之後，得到胺基喹啉**RBO 51118B**、**LPO 55056D**、**152**、**157**或**167**。

c) 製備化合物**92**、**96**、**97**及**152**

在室溫下，在氮氣流動下，向相應三氟甲磺酸酯**RBO 51116**、**RBO 56020**或**ANP 53184A**於1,4-二噁烷中之溶液中添加胺基甲酸第三丁酯或吡咯啉酮、碳酸銨、Xantphos及Pd₂dba₃ (參見表7中之條件)。反應混合物根據表7中所述之條件攪拌。冷卻後，反應混合物經矽藻土過濾且移除溶劑，得到殘餘物。此殘餘物藉由管柱層析法純化，蒸發且乾燥之後，得到胺基甲酸第三丁酯中間物(SiO₂，溶離劑：CH₂Cl₂:MeOH=100:0至98:2)或吡咯啉酮**152** (SiO₂，溶離劑：CH₂Cl₂:EtOAc=100:0至0:100)。

所得胺基甲酸第三丁酯接著藉由與TFA (1 mL)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液一起在室溫下攪拌1小時而脫除保護基。濃縮至乾燥之後，殘餘物再溶解於EtOAc (150 mL)中且添加1 M K₂CO₃溶液(50 mL)。所分離之有機層用H₂O (3×20 mL)、鹽水(3×20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發，得到殘餘物。此殘餘物藉由急驟層析法(SiO₂，參見表7中之條件)純化，蒸發之後，在真空中進一步乾燥之後，得到胺基喹啉**92**、**96**或**97** (參見表7)。

d) 製備腓**90**

在裝備有磁性攪拌器的20 mL微波小瓶中，向三氟甲磺酸酯**RBO 51116**於DMF中之溶液中添加Zn(CN)₂，隨後添加Pd(PPh₃)₄ (參見表7中之確切條件)。混合物在微波照射下、在180°C加熱15分鐘，接著冷卻至25°C。反應混合物接著在室溫下用2 M H₂SO₄水溶液(10 mL)水解20分鐘。混合物經矽藻土過濾且濾餅用CH₂Cl₂ (3×50 mL)洗滌。濃縮至乾燥之後，殘餘物再溶解於CH₂Cl₂ (50 mL)中且用飽和NaHCO₃水溶液中和(直至pH=9)。所分離之有機層用水(3×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析法(SiO₂，參見表7中之確切條件)純化，蒸發且進一步真空乾燥之後，得到腓**90** (參見表

7)。

製備磺醯胺**84**、**85**、**94**、**100**、**119**、**156**、**159**之程序I

向相應胺基衍生物**RBO 51118B**、**LPO 55056D**、**RBO 51194**、**96**、**167**、**152**或**157**於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加磺醯胺。混合物根據表7中所述之條件加熱。冷卻至室溫後，在50°C、在減壓下移除揮發物，得到殘餘物，藉由急驟層析法(SiO_2 ，參見表7中之確切條件)純化，蒸發且在真空中進一步乾燥之後，得到磺醯胺**84**、**85**、**94**、**100**、**119**、**156**或**159** (參見表7)。

製備苯并噁唑**LPO 55056D**、**ANP 53142B**、**ANP 53192A**、**114**、**115**、**153**及**170**之程序J

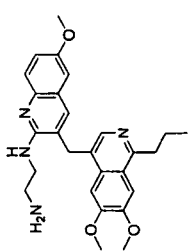
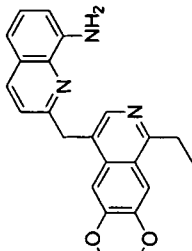
在室溫下，在高壓力管中，向**ANP 49184A**或**ECO 59064**於MeOH中之溶液中添加相應醛(參見表6及7中之醛及條件)。根據表6及7中所述之條件攪拌反應混合物。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中且添加DDQ (參見表7中之確切條件)。此反應混合物在室溫下攪拌30分鐘且添加 CH_2Cl_2 (100 mL)及1 M K_2CO_3 水溶液(20 mL)。所分離之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2 ，參見表6及7中之確切條件)純化，蒸發且在真空中進一步乾燥之後，得到苯并噁唑**LPO 55056D**、**ANP 53142B**、**ANP 53192A**、**114**、**115**、**153**或**170** (參見表7)。

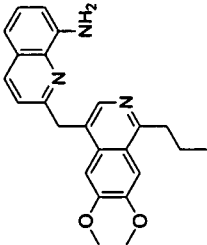
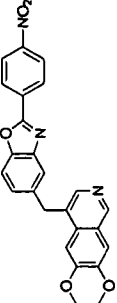
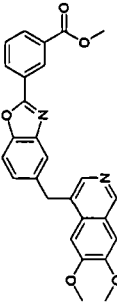
製備四唑**121**及**127**之程序K

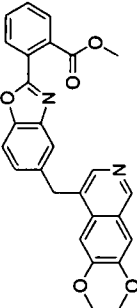
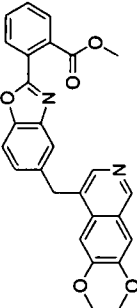
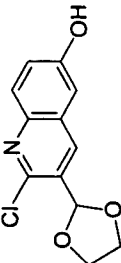
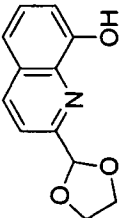
在室溫下，在高壓力管中，向腈**LPO 50040C**或**LPO 50172C**於DMF中之溶液中添加氯化銨及疊氮化鈉(參見表7中之條件)。反應混合物根據表7中所述之條件攪拌。冷卻至室溫後，蒸發溶劑且添加2 N HCl溶液(2.5 mL)。此溶液在室溫下攪拌30分鐘，用1 M K_2CO_3 水溶液(35 mL)中和且用正丁醇(70 mL)萃取。所分離之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發。殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2 ，

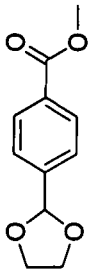
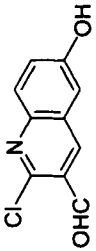
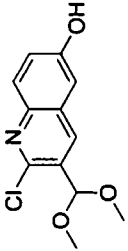
參見表7中之條件)純化，蒸發且在真空中進一步乾燥之後，得到四唑
121或**127** (參見表7)。

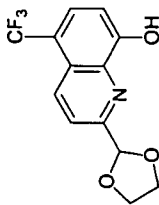
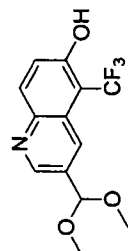
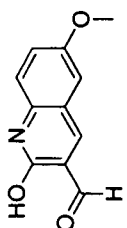
表 6

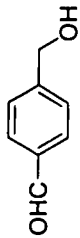
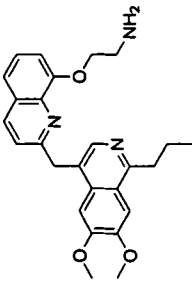
化合物	化學式	通用程序及條件	處理及純化	分析
LPO 50016		H (a) LPO 50012 (120 mg , 0.28 mmol) ; 2-(二-第三丁基磷基聯苯) (0.8 mg , 2.75 μmol) ; 乙烷-1,2-二胺(27.6 μL , 0.41 mmol) ; Pd(OAc) ₂ (0.6 mg , 2.75 μmol) ; <i>t</i> BuOK (43.2 mg , 0.38 mmol) ; 甲苯 (1.5 mL) ; 100°C 維持 8 h (微波)。	未純化	<i>N</i> -(3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-基)乙烷-1,2-二胺(); MW: 460.57; 產量: 定量; 褐色固體; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 461.4 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.36 min, 峰面積 80%。
RBO 51118B		H (b) RBO 51116 (500 mg , 0.99 mmol) ; THF (15 mL) ; Pd ₂ dba ₃ (53 mg , 0.058 mmol) ; BINAP (123 mg , 0.20 mmol) ; 苯甲酮亞胺 (364 μL , 2.17 mmol) ; Cs ₂ CO ₃ (643 mg , 1.97 mmol) ; 在回流下隔夜 (115°C)。	層析SiO ₂ EtOAc:CH ₂ Cl ₂ = 100:0至50:50	2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺(300 mg); MW: 373.45; 產率: 80%; 淺黃色固體; Mp (°C): 231.3-233.8 ; ¹ H NMR (CDCl ₃ , δ): 1.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H, CH ₃), 3.24 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, CH ₂), 3.87 (s, 3H, CH ₃), 3.98 (s, 3H, CH ₃), 4.60 (s, 2H, CH ₂), 4.99 (bs, 2H, NH ₂), 6.91 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 7.5 Hz, ArH), 7.06 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 7.21 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, ArH), 7.26 (m, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH); ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 13.23, 28.51, 41.26, 55.87, 56.03, 103.70, 103.92, 110.22, 115.90, 121.31, 122.56, 126.20, 126.84, 127.21, 132.30, 136.62, 137.36, 141.53, 143.45, 149.48, 152.18, 157.83, 159.98; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 374.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.94 min, 峰面積 97.1%

LPO 55056D 	H (b) LPO 55036C (500 mg , 0.96 mmol) ; 1,4-二噁烷 (20 mL) ; Pd₂dba₃ (53 mg , 0.058 mmol) ; BINAP (120 mg , 0.192 mmol) ; 苯甲酮亞胺(355 μL , 2.11 mmol) ; Cs₂CO₃ (626.2 mg , 1.92 mmol) ; 在回流下隔夜 (115°C) 。	層析 : SiO₂ EtOAc:CH₂Cl₂ = 100:0至50:50	2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺(244 mg); MW: 387.47; 產率: 65%; 褐色固體; Mp (°C): 208.8; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:EtOAc = 5:5); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₃), 1.91 (六重峰, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 3.18 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.99 (s, 2H, CH₂), 6.91 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz, ArH), 7.1 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 1.1 Hz, ArH), 7.20-7.31 (m, 4H, 4xArH), 7.52 (s, 1H, ArH), ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.4, 8.5 Hz, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.4, 22.6, 37.5, 41.3, 55.9, 56.1, 103.6, 104.1, 110.2, 115.9, 121.3, 122.9, 126.2, 126.9, 127.2, 132.3, 136.6, 137.3, 141.5, 143.4, 149.4, 152.2, 157.8, 159.1; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 388.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.72 min, 峰面積99%。
ANP 53142B 	J ANP 49184A (300 mg , 0.97 mmol) ; 4-硝基苯甲醛 (146 mg , 0.97 mmol) ; MeOH (30 mL) ; 60°C維持15 h 。接著蒸發溶劑且將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (30 mL)中且添加DDQ (241 mg , 1.06 mmol) ; RT維持3 h 。	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-(4-硝基苯基)苯并[d]噁唑 (63.5 mg); MW: 441.44; 產率: 14%; 黃色固體; Mp (°C): 279.5-280.8; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (s, 2H, CH₂), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.31 (dd, 1H, ArH, J = 1.61 Hz, J = 8.43 Hz), 7.53 (d, 1H, ArH, J = 8.43 Hz), 7.63 (s, 1H, ArH), 8.34-8.39 (m, 5H, 5xArH), 9.0 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 36.63, 55.93, 56.03, 101.89, 106.0, 110.82, 120.22, 124.20 (2xC), 124.91, 126.88, 128.13, 128.34 (2xC), 131.29, 132.71, 137.36, 142.36, 142.81, 149.41, 149.64, 149.75, 150.07, 152.94, 161.10; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 442.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.01 min, 峰面積97.3%。
ANP 53192A 	J ANP 49184A (200 mg , 0.64 mmol) ; 3-甲鹽基苯甲酸甲酯 (105 mg , 0.64 mmol) ; MeOH (10 mL) ; 60°C維持	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至97:3	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸甲酯 (108.4 mg); MW: 454.47; 產率: 29%; 淺黃色固體; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.84 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.46 (s, 2H, CH₂), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.22-7.27 (m, 2H, 2xArH), 7.51 (d, 1H, ArH, J = 8.44 Hz), 7.57-7.63 (m, 2H,

ANP 53174B 	15 h. 接著蒸發溶劑且將殘餘物溶解於CH ₂ Cl ₂ (20 mL) 且添加DDQ (161 mg, 0.71 mmol); RT維持1 h。		2xArH), 8.18-8.21 (td, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.35 Hz, <i>J</i> = 8.02 Hz), 8.35 (s, 1H, ArH), 8.38-8.41 (dt, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.29 Hz, <i>J</i> = 7.83 Hz), 8.87 (s, 1H, ArH), 9.0 (s, 1H, ArH); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 455.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.14 min, 峰面積85.2%。
J ANP 49184A 	J ANP 49184A (300 mg, 0.97 mmol); 2-甲醯基苯甲酸甲酯 (135 μL, 0.97 mmol); MeOH (15 mL); 60°C 維持 15 h。接著蒸發溶劑且將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (30 mL) 且添加DDQ (241 mg, 0.97 mmol); RT維持1 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至90:10	2-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[<i>d</i>]噁唑-2-基)苯甲酸甲酯 (193 mg); MW: 454.47; 產率: 43%; 淺黃色固體; Mp (°C): 84; <i>R</i> _f : 0.25 (EtOAc:CH ₂ Cl ₂ = 9:1); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.83 (s, 3H, CH ₃), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 4.01 (s, 3H, OCH ₃), 4.46 (s, 2H, CH ₂), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.22-7.25 (m, 2H, ArH), 7.46 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.34 Hz), 7.58-7.64 (m, 3H, 3xArH), 7.78 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 6.54 Hz), 8.02 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 5.94 Hz), 8.34 (s, 1H, ArH), 9.0 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 36.67, 52.65, 55.93, 56.02, 102.02, 105.99, 110.45, 120.04, 124.90, 125.87, 126.42, 128.38, 129.21, 130.00, 130.94, 131.04, 131.36, 132.62, 136.62, 142.31, 142.76, 149.54, 149.69, 150.06, 152.91, 162.49, 168.45; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 455.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.72 min, 峰面積 99.1%。
LPO 55012B 	L LPO 50188A (388 mg, 1.87 mmol); PTSA (18 mg, 0.09 mmol); 乙烷-1,2-diol (511 μL, 9.16 mmol); 甲苯 (8 mL); 150°C 維持3 h。	未純化	2-氯-3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)噁唑-6-酚(435 mg); MW: 251.67; 粗產率: 92 %; 黃色固體; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 252.2/254.2 ([MH] ⁺ , 100/33); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.32 min, 峰面積61.1%。
TTA 46034 	L 8-羥基噁唑-2-甲醛 (1.00 g, 5.77 mmol); PTSA (60 mg, 0.29 mmol); 乙烷-1,2-diol (1.8 g, 29 mmol);	未純化	2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)噁唑-8-酚(1.17 g) MW: 217.22; 產率: 94%, 淡粉紅色固體. ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 4.12-4.27 (m, 4H, 2xCH ₂ O), 5.99 (s, 1H, CH), 7.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz & 1.2 Hz, ArH), 7.33 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz & 1.1 Hz, ArH), 7.47 (t, 1H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz,

TTA 46118A		甲苯 (30 mL) : 150°C維持4 h。		ArH), 8.12 (信號, 1H, OH), 8.21 (s, 1H, J = 8.5 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 65.81 (2xC), 104.16, 110.37, 117.73, 118.83, 128.23, 128.63, 137.16, 137.30, 152.33, 155.18; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 218.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.17 min, 峰面積95.9%。
		L 4-甲醯基苯甲酸甲酯 (4.00 g, 24.0 mmol) : PTSA (300 mg, 1.2 mmol) ; 乙烷-1,2-diol (7.6 g, 120 mmol) ; 甲苯 (130 mL) : 160°C維持4 h。	未純化	4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯 (4.8 g) MW: 208.21; 產率: 96%; 無色油狀物; R _f : 0.30 (環己烷:EtOAc = 80:20); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.92 (s, 3H, CH ₃), 4.05-4.13 (m, 4H, 2xCH ₂), 5.86 (s, 1H, CH), 7.55 (d, 2H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.05 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 52.11, 65.33 (2xC), 102.94, 126.44 (2xC), 129.61 (2xC), 130.76, 142.82, 166.69; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 209.0 ([MH] ⁺ , 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.71 min, 峰面積82.3%。
LPO 50188A		M 2-氯-6-甲氧基喹啉-3-甲醛 (1.0 g, 4.5 mmol) ; CH ₂ Cl ₂ (10 mL) ; 1 M BBr ₃ 之CH ₂ Cl ₂ 溶液(13.5 mL, 13.5 mmol) ; -78°C維持10 min, 接著RT維持2 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	2-氯-6-羥基喹啉-3-甲醛 (396 mg); MW: 207.61; 產率: 42%; 黃色固體; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 208.1/210.0 ([MH] ⁺ , 100/33); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.32 min, 峰面積88.5%。
ECO 55098		M 2-氯-6-甲氧基喹啉-3-甲醛 (4.5 g, 20.3 mmol) ; CH ₂ Cl ₂ (76 mL) ; 1 M BBr ₃ 之CH ₂ Cl ₂ 溶液(60 mL, 60.9 mmol) ; -78°C維持2h, 接著RT維持3 h。接著0.78 N HCl之MeOH溶液(26 mL) ; RT維持1 h。接著為7 N NH ₄ OH之MeOH溶液(3.7	鹽於 CH ₂ Cl ₂ :MeOH=9:1 (30 mL)中沈澱且過濾; 蒸發濾液, 得到標題化合物; 未進一步純化。	2-氯-3-(二甲氧基甲基)喹啉-6-酚(4.7g); MW: 253.05; 產率: 91%, 褐色固體; ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.44 (s, 6H, CH ₃ O), 5.67 (s, 1H, CHO), 7.20 (d, 1H, ArH), 7.36-7.45 (dd, 1H, ArH), 8.26 (d, 1H, ArH), 8.44 (s, 1H, ArH). MS-ESI m/z (% rel. Int.): 254.1/256.1 ([MH] ⁺ , 100/33); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, TR = 4.72 min, 峰面積99.1%。

LPO 50180C 	mL) ; 0°C維持10 min直至 pH = 7。 N (a) TTA 46034 (500 mg , 2.30 mmol) ; 70%第三丁基氫過氧化物之水溶液(1.5 g , 16.11 mmol) ; 三氟甲烷亞磺酸鈉 (1.8 g , 11.51 mmol) ; CH₃CN (5 mL) ; H₂O (2.5 mL) ; RT維持1.5 h。	層析 : SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0 至50:50 ; 接著層析 : RP18 , CH₃CN:H₂O 100:0 至50:50	2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-酚(50.3 mg); MW: 285.22; 產率: 6%; 白色固體; Mp (°C): 102.7; R_f: 0.3 (環己烷:EtOAc = 5:5); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.10-4.28 (m, 4H, 2xCH₂), 5.99 (s, 1H, CH), 7.17 (d, 1H, ArH, J = 8.1 Hz), 7.79 (d, 1H, ArH, J = 8.9 Hz), 7.85 (dd, 1H, ArH, J = 0.8 Hz, J = 8.1 Hz), 8.53 (dd, 1H, ArH, J = 1.8 Hz, J = 8.9 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 103.67, 108.51, 116.60 (q, CCF₃, J = 31.3 Hz), 120.28, 124.4 (q, CF₃, J = 272.2 Hz), 125.0, 127.46 (q, CH_{Ar}, J = 5.74 Hz), 134.34, 137.22, 155.52, 156.02; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 286.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.54 min, 峰面積98.2%。
ECO 55152 	N (b) ECO 55108C (609 mg) ; Ir(dF.ppy)₃ (7.3 mg , 9.56 μmol) ; K₂HPO₄ (250 mg , 1.44 mmol) ; 三氟甲烷磺醯氯 (203 μL , 1.91 mmol) ; CH₃CN (4.5 mL) ; 28W壓緊型螢光燈管(1746流明) , 33°C , 在氬氣下維持20 h。	層析 : SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至50:50	3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚(442 mg); MW: 287.23; 產率: 40%; 橙色固體; Mp (°C): 154.4; ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.41(s, 3H, CH₃O), 5.67 (s, 1H, CHO), 7.46 (d, 1H, J = 9.3Hz, ArH), 8.07 (d, 1H, J = 9.3 Hz, ArH), 8.57 (s, 1H, ArH), 8.77 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 53.5 (2xC), 102.8, 107.9 (q, J = 29.5 Hz, CCF₃), 124.3, 126.5 (q, J = 274 Hz, CF₃), 127.4, 131.5, 134.1, 135.1, 143.7, 147.6, 157.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 288.0 ([MH]⁺ : 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.37 min, 峰面積99.5%。
SSA 48036 	O 2-氯-6-甲氧基-喹啉-3-甲醛 (1.5 g , 6.77 mmol) ; H₂O (30 mL) ; 37% HCl (60 mL) ; 100°C維持6 h , 接著為RT維持15 h。	過濾沈澱物	2-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲醛 (1.15 g); MW: 239.66; 產率: 71 %; 黃色固體; Mp (°C): 287.4; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 3.79 (s, 3H, OCH₃), 7.31 (td, 2H, J = 8.8 Hz & 2.1 Hz, ArH), 7.46 (d, 1H, J = 2.1 Hz, ArH), 8.43 (s, 1H, ArH), 10.24 (s, 1H, CHO), 12.15 (信號, 1H, Ar-OH); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 204.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.69 min, 峰面積98%。

TTA 46118C		O TTA 46118B (3.4 g , 18.9 mmol) ; 1.5 N HCl (64 mL) ; MeOH (40 mL) ; 30°C維持1 h。	未純化	4-(羥基甲基)苯甲醛 (2.0 g); MW: 136.15; 粗產率: 79%; 白色固體; R_f: 0.12 (環己烷:EtOAc = 80:20); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, δ): 2.03 (t, 1H, J = 5.11 Hz, OH), 4.63 (d, 1H, J = 5.14 Hz, CH_2), 7.53 (d, 2H, J = 8.01 Hz, ArH), 7.87 (d, 2H, J = 8.20 Hz, ArH), 10.0 (s, 1H, CHO); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3, δ): 64.40, 126.95 (2xC), 130.00 (2xC), 135.53, 148.04, 192.25; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 137.1 ($[\text{MH}]^+$, 100). HPLC: 方法 A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.08 min, 峰面積94.2%。
LPO 55010B		P LPO 50192C (58 mg , 0.10 mmol) ; EtOH (1 mL) ; 水合肼 (100 μL , 2.06 mmol) ; 80°C維持2 h。	未純化	MW: 431.53; 粗產量: 定量; 黃色固體; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 432.4 ($[\text{MH}]^+$, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.67 min, 峰面積90%。

製備縮醛LPO 55012B、TTA 46034及TTA 46118A之程序L

將醛(LPO 50188A、8-羥基喹啉-2-甲醛或4-甲醯基苯甲酸甲酯)於乙二醇中之溶液及單水合對甲苯磺酸(PTSA)置放於250 mL圓底燒瓶中且添加甲苯(參見表6中之條件)。混合物在迪恩-斯達克裝置中、在回流下加熱(根據表6中所述之條件)直至實現水完全分離。蒸發甲苯，接著添加EtOAc (300 mL)及1 M NaHCO₃水溶液(20 mL)。所分離之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。在真空中進一步乾燥之後，獲得縮醛LPO 55012B、TTA 46034或TTA 46118A (參見表6)。

製備化合物LPO 50188A及ECO 55098之程序M

在-78°C向2-氯-6-甲氧基喹啉-3-甲醛於CH₂Cl₂中之溶液中逐滴添加1 M BBr₃之CH₂Cl₂溶液(參見表6中之條件)。反應混合物在-78°C至室溫下攪拌(參見表6中之條件)。反應混合物用冰淬滅且在室溫下再攪拌30分鐘，接著緩慢添加飽和NaHCO₃溶液(400 mL)且水層用CH₂Cl₂ (3×350 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發溶劑，得到粗LPO 50188A。粗產物藉由管柱層析法(SiO₂，參見表6中之條件)純化，蒸發且在真空泵下進一步乾燥之後，得到呈黃色固體狀之LPO 50188A。

將粗LPO 50188A溶解於0.78 N HCl之MeOH溶液(26 mL)中。此反應混合物在室溫下攪拌1小時。在0°C，緩慢添加7 N NH₄OH之MeOH溶液(3.7 mL) (直至pH=7)且蒸發溶劑。添加CH₂Cl₂:MeOH=9:1之混合物(30 mL)且濾出沈澱物且用CH₂Cl₂:MeOH=9:1之混合物(70 mL)洗滌。蒸發濾液且在真空中乾燥，得到粗ECO 55098 (參見表6)。

製備化合物LPO 50180C及ECO 55152之程序N

a) 製備化合物LPO 50180C

在圓底燒瓶中，將2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)喹啉-8-酚TTA

46034 (500 mg, 2.30 mmol)、第三丁基氫過氧化物(70%水溶液, 1.5 mL, 16.11 mmol)及三氟甲烷亞磺酸鈉(1.8 g, 11.51 mmol)溶解於CH₃CN (5 mL)及H₂O (2.5 mL)中。此反應混合物在室溫下攪拌1.5小時, 接著添加H₂O (10 mL)及1 M NaHCO₃水溶液(5 mL)且此混合物用CH₂Cl₂ (3×70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發。粗產物經過兩次連續管柱層析(SiO₂, 溶離劑: 環己烷:EtOAc=100:0至50:50, 接著為RP18 CH₃CN:H₂O=100:0至50:50)純化, 蒸發且在真空中、在P₂O₅存在下進一步乾燥之後, 得到2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-酚 **LPO 50180C** (參見表6)。

b) 製備化合物 **ECO 55152**

向8個Wheaton小瓶中饋入Ir(dFppy)₃ (7.3 mg, 9.56 μmol)及K₂HPO₄ (250 mg, 1.44 mmol)及含3-(二甲氧基甲基)喹啉-6-酚 **ECO 55108C** (105 mg, 0.48 mmol)之CH₃CN (4.5 mL)。此反應混合物在-78℃冷卻且在真空中除氣, 接著在室溫下用氬氣(3倍)吹掃。添加三氟甲烷磺醯氯(203 μL, 1.91 mmol)且密封小瓶且曝露於光照下(28W緊密型螢光燈管(1746流明(lumens)))。反應混合物在34℃攪拌20小時, 接著用H₂O (80 mL)淬滅且用CH₂Cl₂ (3×70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發。粗產物藉由管柱層析法(SiO₂, 環己烷:EtOAc=100:0至50:50)純化, 蒸發且進一步乾燥之後, 得到 **ECO 55152** (參見表6)。

製備化合物 **SSA 48036**及 **TTA 46118C**之程序O

將2-氯-6-甲氧基-喹啉-3-甲醛或 **TTA 46118B**溶解於H₂O或MeOH中, 接著添加HCl溶液(參見表6中之條件)。根據表6中所述之條件攪拌反應混合物。對於涉及2-氯-6-甲氧基-喹啉-3-甲醛之反應, 將所出現之沈澱物過濾且用最少量水洗滌, 在真空中且在P₂O₅存在下進一步

乾燥之後，得到**LPO 43136A** (參見表6)。對於涉及**TTA 46118B**之反應(參見表6)，將反應混合物蒸發。所得無色油狀物再溶解於CH₂Cl₂ (180 mL)中且所得溶液用H₂O (2×40mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到粗**TTA 46118C** (參見表6)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

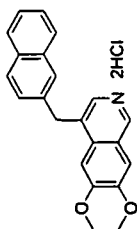
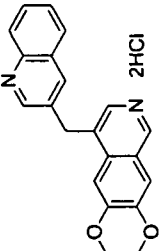
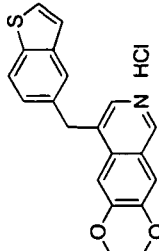
製備化合物**LPO 55010B**之程序P

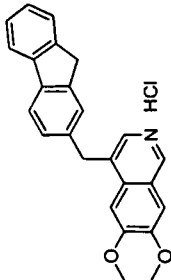
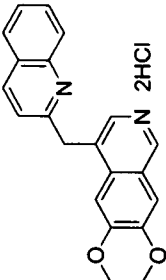
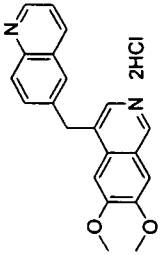
將鄰苯二甲醯胺衍生物**LPO 50192C** (58 mg, 0.103 mmol)溶解於EtOH (1 mL)中且添加水合肼(100 μL, 2.06 mmol)。反應混合物在N₂氛圍下、在80℃攪拌2小時。濾出鄰苯二甲醯肼，蒸發濾液，添加H₂O (10 mL)且所得溶液用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，蒸發，在真空中且在P₂O₅存在下進一步乾燥之後，得到呈黃色固體狀之2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙胺**LPO 55010B** (50.8 mg, 定量粗物質產量) (參見表6)。

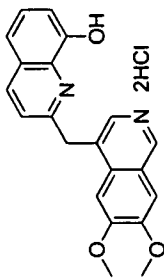
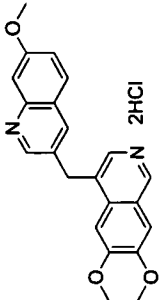
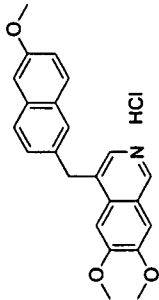
製備化合物**171**之程序Q

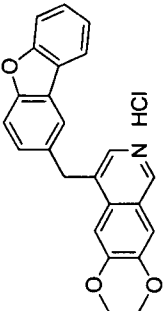
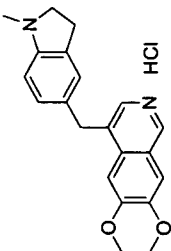
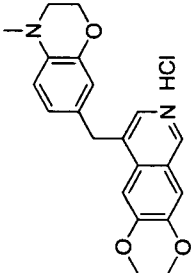
在裝備有磁性攪拌器的10 mL圓底燒瓶中，在4℃，向POCl₃ (252 μL, 2.70 mmol)與Et₃N (113 μL, 0.81 mmol)於無水THF (2.5 mL)中之混合物中逐滴添加3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚**143** (210 mg, 0.54 mmol)於無水THF (5 mL)中之懸浮液。混合物在4℃攪拌30分鐘，且在真空中濃縮至乾燥。殘餘物溶解於5 N NaOH水溶液(1.8 mL)中且在室溫下攪拌15分鐘，隨後濃縮至約1 mL體積。此殘餘物藉由逆相急驟層析法(RP18, 11.0 g, 25-40 μm, 溶離劑H₂O:CH₃CN =100:0至90:10)純化，濃縮且在真空中乾燥之後，得到呈白色固體狀之3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基磷酸鈉**171** (87 mg, 48%產率) (參見表7)。

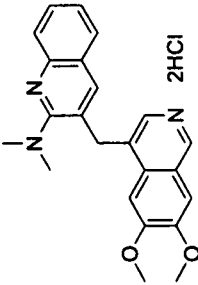
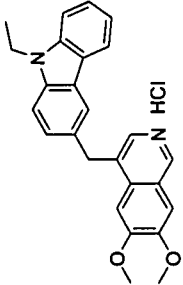
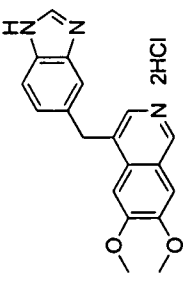
表 7

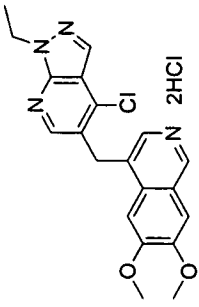
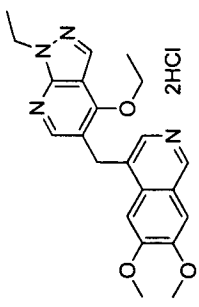
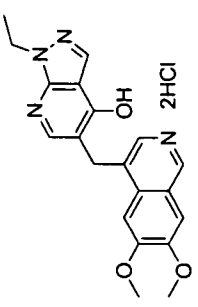
化合物 編號	化學式	通用程序	純化	分析
1		A LPO 22102 (561.5 mg, 1.98 mmol); 2-萘甲醛 (632 mg, 4.04 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持25 min。	層析: SiO ₂ , 環己烷:丙酮 = 80:20至 75:25	6,7-二甲氧基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽(253 mg); MW: 365.86; 產率: 39%; 黃色固體; Mp (°C): 165.5; R _f : 0.25 (環己烷:丙酮 = 75:25, 游離鹼). ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.96 (s, 3H, OMe), 4.04 (s, 3H, OMe), 4.72 (s, 2H, CH ₂), 7.42-7.47 (m, 3H, 3xArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.76-7.86 (m, 5H, 5xArH), 8.24 (s, 1H, ArH), 9.31 (s, 1H, ArH). ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 37.1, 57.0, 57.4, 104.2, 109.0, 125.6, 127.1, 127.5, 128.0, 128.6, 128.7, 129.8, 130.4, 133.9, 135.1, 135.9, 136.6, 137.4, 142.5, 154.3, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 330 ([MH] ⁺ , 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.97 min, 峰面積99%。
2		A LPO 22102 (1.08 g, 3.82 mmol); 喹啉-3-甲醛 (600 mg, 3.82 mmol); 37% HCl (3.4 mL); 110°C維持30 min。	過濾沈澱物	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(965 mg); MW: 403.3; 產率: 63%; 灰白色固體; Mp (°C): 242.9; R _f : 0.25 (環己烷:丙酮 = 6:4, 游離鹼). ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 4.07 (s, 3H, OMe), 4.08 (s, 3H, OMe), 5.05 (s, 2H, CH ₂), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH), 7.98 (t, 1H, J = 7.3 Hz, ArH), 8.18 (t, 1H, J = 7.0 Hz, ArH), 8.28 (d, 2H, J = 8.5 Hz, ArH), 8.43 (s, 1H, ArH), 9.13 (s, 1H, ArH), 9.38 (s, 1H, ArH), 9.43 (s, 1H, ArH). ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 33.4, 57.2, 57.9, 103.7, 109.5, 121.5, 125.8, 130.4, 130.6, 131.5, 131.7, 132.8, 134.4, 136.3, 137.2, 138.3, 143.4, 146.8, 147.7, 154.6, 160.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 331.2 ([MH] ⁺ , 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.55 min, 峰面積97%。
3		A LPO 22102 (1.05 g, 3.70 mmol); 苯并[b]噻吩-5-甲醛 (600 mg, 3.7 mmol); 37% HCl (3.4 mL); 110°C維持30 min。	層析: SiO ₂ , 環己烷:丙酮 = 80:20至 70:30	4-(苯并[b]thiophen-5-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽(498 mg); MW: 371.88; 產率: 36%; 褐色固體; Mp (°C): 191.1; R _f : 0.25 (環己烷:丙酮 = 7:3, 游離鹼). ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.98 (s, 3H, OMe), 4.04 (s, 3H, OMe), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 7.29-7.33 (m, 2H, 2xArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.79 (s, 2H, 2xArH), 7.87 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.30 (s, 1H, ArH). ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 36.9, 57.1, 57.4, 104.2, 109.0, 124.0, 124.7, 124.9, 125.6, 126.4, 128.6, 130.4, 135.3, 136.3, 137.4, 139.9, 141.8, 142.5, 154.3, 159.8; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 336.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.68

				min, 峰面積97%。
4		A LPO 22102 (515 mg, 1.82 mmol); 2-萘-甲醛 (353 mg, 1.82 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持25 min	層析：SiO ₂ , 環己烷:丙酮 = 80:20至 70:30	4-((9H-萘-2-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽(231 mg); MW: 403.91; 產率: 31%; 黃色固體; Mp (°C): 207.5; R_f: 0.1 (環己烷:丙酮 = 80:20, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.60 (s, 2H, CH₂), 7.25-7.36 (m, 3H, 3xArH), 7.49 (m, 2H, 2xArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.72-7.77 (m, 3H, 3xArH), 8.22 (s, 1H, ArH), 9.28 (s, 1H, ArH). ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 37.1, 37.6, 57.0, 57.4, 104.2, 109.0, 120.8, 121.2, 125.6, 126.1, 126.7, 127.9, 128.0, 128.8, 130.4, 136.3, 137.4, 137.7, 142.1, 142.4, 144.5, 145.5, 154.3, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 368.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.17 min, 峰面積99.9%。
5		A LPO 22102 (900 mg, 3.18 mmol); 喹啉-2-甲醛 (500 mg, 3.18 mmol); 37% HCl (2.8 mL); 100°C維持30 min。	層析：SiO ₂ , 環己烷:丙酮 = 50:50至 30:70	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(384 mg); MW: 402.09; 產率: 30%; 米色固體; Mp (°C): 211.1; R_f: 0.25 (環己烷:丙酮 = 3:7, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.08 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 5.38 (s, 2H, CH₂), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.82 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 7.98 (t, 1H, ArH, J = 8.1 Hz), 8.20 (t, 1H, J = 7.2 Hz, ArH), 8.31 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.46 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.56 (s, 1H, ArH), 9.05 (d, 1H, J = 8.74 Hz, ArH), 9.46 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 35.1, 57.2, 58.2, 103.5, 109.5, 121.6, 123.5, 125.7, 129.3, 129.7, 130.4, 131.1, 132.0, 136.5, 137.3, 139.8, 143.8, 148.4, 154.6, 157.6, 160.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 331.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.02 min, 峰面積99%。
6		A LPO 22102 (900 mg, 3.18 mmol); 喹啉-6-甲醛 (500 mg, 3.18 mmol); 37% HCl (2.8 mL); 100°C維持30 min。	層析：SiO ₂ , 環己烷:丙酮 = 50:50至 30:70	6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(664 mg); MW: 403.3; 產率: 52%; 淺黃色固體; Mp (°C): 280.0; R_f: 0.25 (環己烷:丙酮 = 3:7, 游離鹼). ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.01 (s, 3H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe), 4.95 (s, 2H, CH₂), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.87 (s, 1H, ArH), 8.08-8.13 (m, 1H, ArH), 8.25-8.30 (m, 3H, 3xArH), 8.40 (s, 1H, ArH), 9.15-9.22 (m, 2H, 2xArH), 9.40 (s, 1H, ArH). ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 36.4, 57.2, 57.6, 104.0, 109.4, 122.2, 123.5, 125.8, 129.9, 130.9, 131.2, 134.2, 137.3, 137.8, 138.3, 142.6, 143.1, 145.8, 148.5, 154.5, 160.2; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 331.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.55 min, 峰面積99%。

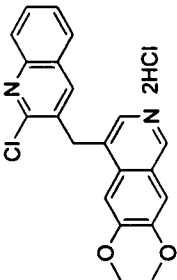
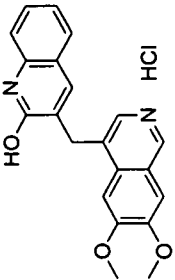
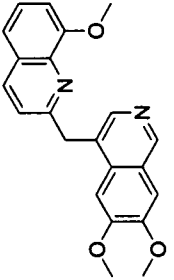
7		A LPO 22102 (819 mg , 2.89 mmol) ; 8-羟基喹啉-2-甲醛 (500 mg , 2.89 mmol) ; 37% HCl (2.8 mL) ; 100℃維 持30 min 。	層析：SiO ₂ , 環己烷:丙酮 = 70:30至 50:50	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚二鹽酸鹽(227 mg); MW: 419.3; 產率: 19%; 黃色固體; Mp (°C): 204.7; R _f : 0.25 (環己烷:丙酮 = 5:5, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 4.09 (s, 6H, 2xOMe), 5.34 (s, 2H, CH ₂), 7.54 (d, 1H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.70-7.83 (m, 3H, 3xArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH), 8.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 9.46 (s, 1H, ArH). ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 35.0, 57.2, 57.9, 103.5, 109.6, 118.0, 120.2, 124.0, 125.8, 130.3, 130.7, 131.0, 131.7, 132.0, 137.3, 143.9, 148.6, 149.5, 154.8, 156.8, 160.8; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 347.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.11 min, 峰面積 99%。
8		A LPO 22102 (515 mg , 1.82 mmol) ; 7-甲氧基喹啉-3-甲 醛 (340 mg , 1.82 mmol) ; 37% HCl (2 mL) ; 100℃維持 30 min 。	層析：SiO ₂ , 環己烷:丙酮 = 90:10至 70:30	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲氧基喹啉二鹽酸鹽(522 mg); MW: 433.33; 產率: 66%; 黃色固體; Mp (°C): 270.4; R _f : 0.25 (環己烷:丙酮 = 9:1, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 4.09 (s, 3H, OMe), 4.13 (s, 3H, OMe), 4.97 (s, 2H, CH ₂), 7.53-7.59 (m, 3H, 3xArH), 7.86 (s, 1H, ArH), 8.16 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.45 (s, 1H, ArH), 9.03 (s, 1H, ArH), 9.21 (d, 1H, J = 1.9 Hz, ArH), 9.40 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 32.7, 57.1 (2xC), 57.8, 99.2, 103.2, 109.1, 124.9, 125.3, 126.0, 130.9 (2xC), 131.4, 132.6, 136.7, 140.6, 142.8, 144.1, 146.8, 154.1, 160.0, 166.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 361.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.85 min, 峰面積99%。
9		A LPO 22102 (510 mg , 1.79 mmol) ; 6-甲氧基-2-蔡甲醛 (407 mg , 2.14 mmol) ; 37% HCl (3 mL) ; 100℃維持 30 min	層析：SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至 60:40	6,7-二甲氧基-4-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)異喹啉鹽酸鹽(211 mg); MW: 395.88; 產率: 30%; 白色固體; Mp (°C): 207.6; R _f : 0.15 (CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 7:3, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.87 (s, 3H, OMe), 3.96 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.66 (s, 2H, CH ₂), 7.09 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH); 7.18 (s, 1H, ArH), 7.37 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.64-7.77 (m, 4H, 4xArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.28 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 37.0, 55.8, 57.0, 57.3, 104.2, 106.7, 109.0, 120.3, 125.6, 128.4, 128.5, 128.7, 130.0, 130.4, 130.5, 134.2, 135.1, 136.2, 137.4, 142.5, 154.3, 159.3, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.19 min, 峰面積96%。

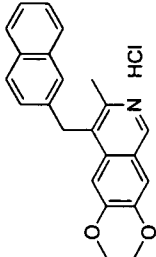
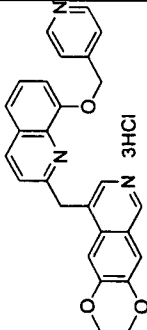
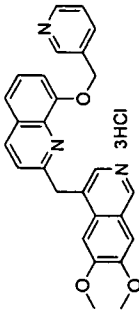
10		A LPO 22102 (355 mg, 1.25 mmol); 二苯并[<i>b,d</i>]呋喃-2-甲醛 (300 mg, 1.50 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C 維持20 min	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc = 100:0至70:30	4-((二苯并[<i>b,d</i>]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽(144 mg); MW: 405.87; 產率: 50%; 白色固體; Mp (°C): 347.1; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:EtOAc = 70:30, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.94 (s, 3H, OMe), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.64 (s, 2H, CH₂), 7.32 (t, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.41-7.56 (m, 5H, 5xArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, 1H, J = 7.3 Hz, ArH), 7.97 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.16 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 36.9, 56.8, 57.1, 103.9, 108.5, 112.6, 112.8, 121.7, 122.0, 124.0, 125.1, 125.9, 126.0, 128.6, 129.2, 134.2, 134.6, 134.8, 135.9, 144.9, 153.5, 156.5, 158.0, 158.2; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 370.3 [MH]⁺, 100; HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.30 min, 峰面積99.9%。
11		A LPO 22102 (879 mg, 3.10 mmol); 1-甲基呋啉-5-甲醛 (500 mg, 3.10 mmol); 37% HCl (2.8 mL); 90°C 維持20 min。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	6,7-二甲氧基-4-((1-甲基呋啉-5-基)甲基)異喹啉鹽酸鹽(71 mg); MW: 370.87; 產率: 6%; 黃色固體; Mp (°C): 75.4; R_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.78 (s, 3H, NCH₃), 2.91 (t, 2H, J = 7.9 Hz, CH₂), 3.30-3.35 (m, 2H, NCH₂), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.44 (s, 2H, CH₂), 6.64 (d, 1H, J = 7.9 Hz, ArH), 7.06-7.11 (m, 2H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, ArH), 9.28 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 29.5, 36.6, 37.7, 57.1, 57.4, 57.6, 104.3, 109.0, 110.4, 121.9, 123.4, 125.6, 126.3, 129.4, 130.2, 133.5, 136.9, 137.4, 142.4, 154.3, 159.6; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 335.4 [MH]⁺, 100; HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.07 min, 峰面積98%。
12		A LPO 22102 (400 mg, 1.41 mmol); 3,4-二氫-4-甲基-2H-苯并[<i>b</i>]1,4]噁嗪-7-甲醛 (250 mg, 1.41 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 90°C 維持20 min。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	7-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[<i>b</i>]1,4]噁嗪鹽酸鹽(95 mg); MW: 386.37; 產率: 17%; 黃色固體; Mp (°C): 99.4; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.84 (s, 3H, NCH₃), 3.22 (t, 2H, J = 4.4 Hz, NCH₂), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.22 (t, 2H, J = 3.5 Hz, OCH₂), 4.37 (s, 2H, CH₂), 6.61 (s, 1H, ArH), 6.68 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 6.77 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 9.25 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 36.4, 39.1, 50.3, 57.1, 57.4, 66.2, 104.4, 108.9, 114.3, 117.3, 122.9, 125.6, 128.8, 130.1, 136.9, 137.1, 137.5, 142.3, 146.3, 154.4, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 351.4 [MH]⁺, 100; HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.66 min, 峰面積98%。

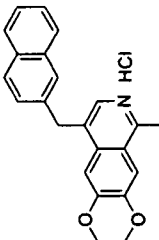
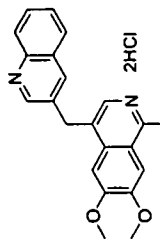
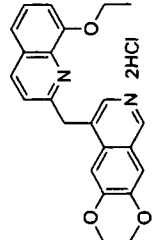
13		A LPO 22102 (354 mg, 1.25 mmol); 2-(二甲基胺基)喹啉-3-甲醛 (250 mg, 1.25 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 100°C維持30 min。	添加 EtOAc:EtOH = 8:2之混合物 (3 mL)且過濾 沈澱物	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-<i>N,N</i>-二甲基喹啉-2-胺二鹽酸鹽 (355 mg); MW: 446.37; 產率: 64%; 黃色固體; Mp (°C): 218.5; ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.50 (s, 6H, 2xNCH₃), 4.09 (s, 6H, 2xOMe), 4.91 (s, 2H, CH₂), 7.50-7.56 (m, 2H, 2xArH), 7.77-7.90 (m, 3H, 3xArH), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH), 9.42 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 34.3, 43.2 (2xC), 57.2, 57.7, 103.5, 109.5, 118.9, 123.6, 125.5, 125.7, 127.6, 129.5, 131.0, 133.5, 134.4, 137.1, 137.5, 143.4, 147.5, 154.7, 157.2, 160.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 374.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 235 nm, RT = 4.01 min, 峰面積98%。
14		A LPO 22102 (500 mg, 1.76 mmol); <i>N</i>-乙基-3-咪唑甲醛 (419 mg, 1.76 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持25min	層析: SiO₂, 環己烷:EtOAc = 60:40至 30:70	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-9-乙基-9<i>H</i>-咪唑鹽酸鹽 (131 mg); MW: 432.94; 產率: 17%; 黃色固體; Mp (°C): 206.4; <i>R</i>_f: 0.30 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.34 (t, 3H, <i>J</i> = 7.15 Hz, CH₃), 3.97 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 3H, CH₃), 4.31-4.38 (q, 2H, <i>J</i> = 7.17 Hz, CH₂), 4.67 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.17 (m, 1H, ArH), 7.37-7.47 (m, 4H, 4xArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.99 (d, 1H, <i>J</i> = 7.75 Hz, ArH); 8.05 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 9.23 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.0, 37.2, 38.4, 57.0, 57.4, 104.3, 108.9, 109.9, 110.3, 120.0, 121.2, 121.7, 123.8, 124.7, 125.5, 127.1, 127.7, 129.2, 130.1, 137.1, 137.4, 140.4, 141.7, 142.2, 154.3, 159.6; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 397.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.68 min, 峰面積99.9%。
15		A LPO 22102 (970 mg, 3.42 mmol)及 1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-甲醛 (500 mg, 3.42 mmol); 37% HCl (2.8 mL); 90°C維持30 min。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	4-((1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽 (394 mg); MW: 392.28; 產率: 29%; 黃色固體; Mp (°C): 195.2; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.04 (s, 3H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe), 4.84 (s, 2H, CH₂), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 7.86 (d, 3H, <i>J</i> = 8.1 Hz, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH), 9.38 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2xArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 36.7, 57.2, 57.6, 104.1, 109.3, 115.6, 115.9, 125.7, 129.3, 130.7, 131.0, 132.5, 135.3, 137.3, 138.9, 141.4, 142.9, 154.5, 160.0; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 320.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.45 min, 峰面積98%。

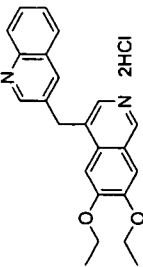
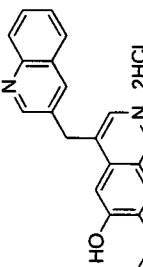
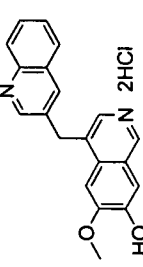
16		A LPO 22102 (473 mg, 1.67 mmol); SAO 33058 (350 mg, 1.67 mmol); 37% HCl (2.0 mL); 100°C維持30 min.	層析：SiO₂，CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至97:3	4-((4-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-<i>b</i>]吡啶-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽(27 mg); MW: 455.77; 產率: 4%; 黃色固體; Mp (°C): 91.6; <i>R</i>_f: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.50 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.13 (s, 3H, OMe), 4.57 (q, 2H, <i>J</i> = 14.5 Hz, CH₂CH₃), 4.85 (s, 2H, CH₂), 7.66 (s, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.96 (s, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, ArH), 8.52 (s, 1H, ArH), 9.32 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 15.2, 31.2, 43.6, 57.1, 57.7, 103.6, 109.3, 116.9, 125.1, 125.5, 130.0, 131.5, 134.3, 137.2, 138.6, 142.8, 151.1, 152.2, 154.6, 160.3; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 383.4 / 385.4 ([MH]⁺, 100 / 33); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.29 min, 峰面積96%。 4-((4-乙氧基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-<i>b</i>]吡啶-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽(63.2 mg); MW: 465.37; 產率: 8%; 黃色固體; Mp (°C): 144.9; <i>R</i>_f: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.41 (t, 3H, <i>J</i> = 6.9 Hz, CH₃CH₂O), 1.55 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.17 (s, 3H, OMe), 4.58 (q, 2H, <i>J</i> = 14.5 Hz, CH₂CH₃), 4.70 (s, 2H, CH₂), 4.90 (q, 2H, <i>J</i> = 14.0 Hz, CH₃CH₂O), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.61 (s, 1H, ArH), 8.64 (s, 1H, ArH), 9.33 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.6, 15.0, 28.8, 45.3, 57.2, 57.7, 72.0, 103.6, 109.3, 110.0, 116.3, 125.6, 130.5, 133.8, 135.6, 137.3, 142.6, 143.2, 146.1, 154.6, 160.2, 166.4; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 393.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.07 min, 峰面積97%。
17				
18				過濾沈澱物
				5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-<i>b</i>]吡啶-4-酚二鹽酸鹽(62.8 mg); MW: 437.32; 產率: 9%; 灰白色固體; Mp (°C): 225.6; ¹H-NMR (DMSO, δ): 1.37 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 4.44-4.46 (m, 4H, CH₂CH₃ & CH₂), 7.87 (s, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.35-8.38 (m, 2H, 2xArH), 9.41 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO, δ): 14.5, 26.3, 43.1, 56.2, 56.9, 103.1, 108.2, 110.0, 115.1, 123.4, 129.1, 133.6, 133.8, 134.9, 140.8 (2xC), 143.8, 151.8, 157.1, 166.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 365.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.65 min, 峰面積97%。



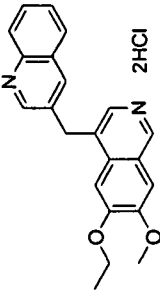
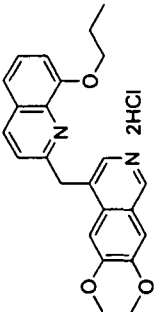
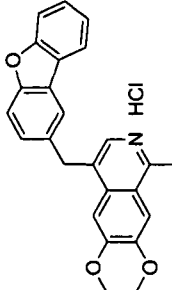
19 	A LPO 22102 (480 mg , 1.70 mmol)及 2-氯喹啉-3-甲醛 (380 mg , 1.94 mmol) ; 37% HCl (3.5 mL) ; 100°C 維 持25 min	層析 : SiO₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至95:5 (次要化合物)	2-氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(63.0 mg); MW: 437.75; 產率: 9%; 淺黃色固體; Mp (°C): 331.2; R_f: 0.5 (EtOAc:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.07 (s, 3H, OMe), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.84 (s, 2H, CH₂), 7.59-7.65 (m, 2H, 2xArH), 7.78-7.88 (m, 3H, 3xArH), 7.97 (d, 1H, J = 8.41 Hz, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.35 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 34.4, 57.1, 57.6, 103.6, 109.3, 125.6, 128.6, 128.8, 128.9, 128.9, 130.6, 131.0, 132.1, 133.8, 137.3, 141.1, 142.9, 148.1, 152.0, 154.6, 160.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 365.3/367.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.48 min, 峰面積96%。
20 		層析 : SiO₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至95:5 (主要化合物)	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-2-酚鹽酸鹽(190 mg); MW: 382.84; 產率: 30%; 黃色固體; R_f: 0.25 (EtOAc:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹H-NMR (DMSO d₆, δ): 3.98 (s, 3H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe), 4.64 (s, 2H, CH₂), 7.14 (t, 1H, J = 7.56 Hz, ArH), 7.34 (d, 1H, J = 8.12 Hz, ArH), 7.47 (t, 1H, J = 8.17 Hz, ArH), 7.56 (d, 1H, J = 7.66 Hz, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH), 8.48 (s, 1H, ArH), 9.44 (s, 1H, ArH), 12.04 (s, 1H, OH); ¹H-NMR (DMSO d₆, δ): 29.2, 56.2, 56.7, 103.1, 108.2, 114.9, 119.1, 121.9, 123.6, 127.5, 129.8, 129.9, 130.2, 133.1, 135.1, 138.0, 138.3, 141.1, 151.8, 157.1, 161.8; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 347.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.05 min, 峰面積97%。
21 	B (b) 7-之游離鹼 (350 mg , 0.83 mmol) ; MeI (57.2 μL , 0.92 mmol) ; KOH (171 mg , 2.5 mmol) , H₂O (3.5 mL)及 DME (5 mL) ; RT 隔夜.	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:EtOAc = 50:50至 0:100	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-甲氧基喹啉二鹽酸鹽(128 mg); MW: 433.33; 產率: 35%; 黃色固體; Mp (°C): 213.6; R_f: 0.25 (EtOAc, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.07 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.22 (s, 3H, OMe), 5.25 (s, 2H, CH₂), 7.60 (d, 1H, J = 7.7 Hz, ArH), 7.68-7.75 (m, 3H, 3xArH), 7.80 (d, 1H, J = 7.7 Hz, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.42 (s, 1H, ArH), 8.81 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 9.41 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 36.2, 57.2, 57.5, 57.9, 103.9, 109.5, 113.8, 121.3, 124.2, 125.8, 130.3, 131.1, 131.2, 131.5, 133.4, 137.4, 143.6, 146.7, 152.2, 154.7, 157.6, 160.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 361.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.07 min, 峰面積95%。

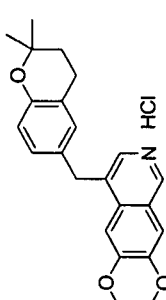
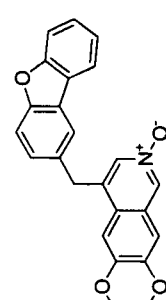
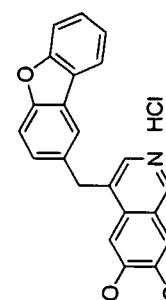
22		A ANP 31060A (527 mg, 1.96 mmol); 2-萘甲醛 (312 mg, 1.96 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持50 min	層析: SiO₂, 環己烷:EtOAc = 50:50至20:80	6,7-二甲氧基-3-甲基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽 (49 mg); MW: 379.88; 產率: 6%; 黃色固體; Mp (°C): 173.2; R_f: 0.30 (環己烷:EtOAc = 2:8, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.85 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.76 (s, 2H, CH₂), 7.39-7.43 (m, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.68-7.70 (m, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.80-7.82 (m, 2H, 2xArH), 9.24 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 17.8, 34.3, 57.0, 57.2, 104.0, 108.5, 124.7, 127.0, 127.5 (3xC), 128.5, 128.7, 129.8, 132.5, 133.8, 135.1, 136.7, 138.5, 140.9, 141.7, 153.9, 160.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 344.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.97 min, 峰面積95%。
23		B (a) 7-之游離鹼 (300 mg, 0.71 mmol); DMF (6 mL); Cs₂CO₃ (1.17 g, 3.58 mmol); 4-氯甲基吡啶鹽酸鹽 (129 mg, 0.79 mmol); 40 h, RT。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-(吡啶-4-基)喹啉三鹽酸鹽 (40.5 mg); MW: 546.87; 產率: 10%; 黃色固體; Mp (°C): 118.1; R_f: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.07 (s, 6H, 2xOCH₃), 5.32 (s, 2H, CH₂), 5.91 (s, 2H, OCH₂), 7.61 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.71-7.79 (m, 4H, 4xArH), 7.89 (s, 1H, ArH), 8.40 (d, 2H, J = 5.9 Hz, 2xArH), 8.50 (s, 1H, ArH), 8.78 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 8.94 (d, 2H, J = 6.1 Hz, 2xArH), 9.42 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 37.1, 57.2, 58.1, 70.3, 104.3, 109.4, 115.5, 122.9, 124.4, 125.8, 126.4 (2xC), 130.3, 130.5, 131.6, 131.8, 134.8, 137.6, 142.9 (2xC), 143.5, 145.4, 150.8, 154.6, 158.5, 159.7, 160.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 438.0 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.85 min, 峰面積98%。
24		B (b) 7-之游離鹼 (300 mg, 0.71 mmol)及3-氯甲基吡啶鹽酸鹽 (129 mg, 0.79 mmol); KOH (236 mg, 3.57 mmol); H₂O (3.5 mL)及DME (5 mL); 55 h, RT。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-(吡啶-3-基)喹啉三鹽酸鹽 (170 mg); MW: 546.87; 產率: 43%; 黃色固體; Mp (°C): 200.7; R_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.05 (s, 3H, OMe), 4.07 (s, 3H, OMe), 5.40 (s, 2H, CH₂), 5.80 (s, 2H, OCH₂), 7.69-7.83 (m, 5H, 5xArH), 7.89 (s, 1H, ArH), 8.21 (t, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 8.47 (s, 1H, ArH), 8.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.92-8.98 (m, 2H, 2xArH), 9.35 (s, 1H, ArH), 9.42 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 36.7, 57.2, 58.1, 68.8, 104.2, 109.4, 115.6, 122.7, 124.3, 125.8, 128.7, 130.4, 130.6, 131.5, 131.6, 134.1, 137.5, 138.5, 142.5, 142.6, 143.5, 146.0, 147.5, 150.7, 154.6, 158.4, 160.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 438.4 ([MH]⁺, 80), 93.1 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.88 min, 峰面積

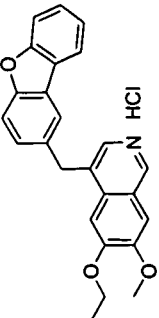
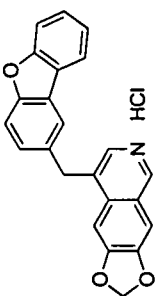
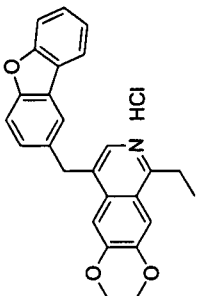
				98%。	6,7-二甲氧基-1-甲基-4-(蔡-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽(227 mg); MW: 379.88; 產率: 35%; 褐色固體; Mp (°C): 152.2; R _f : 0.30 (環己烷:EtOAc = 8:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.14 (s, 3H, CH ₃), 3.94 (s, 3H, OMe), 4.07 (s, 3H, OMe), 4.69 (s, 2H, CH ₂), 7.43-7.47 (m, 3H, 3xArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.76-7.86 (m, 4H, 4xArH), 8.12 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 18.1, 37.0, 57.0, 57.2, 104.8, 106.9, 124.3, 127.0, 127.5, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 129.5, 129.7, 133.9, 134.1, 135.0, 136.7, 136.9, 153.5, 153.9, 158.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 344.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.17 min, 峰面積99.9%。
25		A TTA 24128B (500 mg, 1.68 mmol); 2-蔡甲醛 (263 mg, 1.68 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持25 min。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 90:10至 80:20	3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(366 mg); MW: 417.33; 產率: 52%; 灰色固體; Mp (°C): 199.1; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 96:4, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.21 (s, 3H, CH ₃), 4.06 (s, 3H, OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 5.01 (s, 2H, CH ₂), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.77 (s, 1H, ArH), 7.96 (t, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.15 (t, 1H, J = 8.55 Hz ArH), 8.26-8.30 (m, 3H, 3xArH), 9.06 (s, 1H, ArH), 9.34 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 18.2, 33.3, 57.2, 57.6, 104.2, 107.4, 122.0, 124.5, 130.2, 130.4, 130.6, 131.1, 131.4, 134.5, 135.9, 136.3, 139.0, 146.9, 147.1, 154.2, 154.5, 159.6; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 345.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.23 min, 峰面積99.9%。	
26		A TTA 24128B (500 mg, 1.68 mmol); 3-喹啉-甲醛 (270 mg, 1.68 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持25 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至96:4	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-乙氧基喹啉二鹽酸鹽(74 mg); MW: 447.35; 產率: 26%; 淺黃色固體; Mp (°C): 208.1; R _f = 0.17 (EtOAc); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.66 (t, 3H, J = 6.89 Hz, CH ₃), 4.10 (s, 6H, 2xOMe), 4.56 (q, 2H, J = 7.03 Hz, OCH ₂), 5.41 (s, 2H, CH ₂), 7.64-7.76 (m, 3H, 3xArH), 7.84-7.93 (m, 3H, 3xArH), 8.38 (s, 1H, ArH), 9.01 (d, 1H, J = 6.89 Hz, ArH), 9.46 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.7, 35.1, 57.2, 57.9, 67.1, 103.6, 109.6, 115.4, 121.2, 124.4, 125.8, 130.5, 131.6, 131.7, 131.8 (2xC), 137.3, 143.8, 148.5, 150.4, 154.8, 157.3, 160.8; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 375.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.50 min, 峰面積99%。	
27		B (a) 7-之游離鹼 (310 mg, 0.74 mmol); DMF (3 mL); Cs ₂ CO ₃ (722 mg, 2.22 mmol); 溴乙烷 (62 μL, 0.81 mmol); 40°C維持7 h。	層析: SiO ₂ , EtOAc		

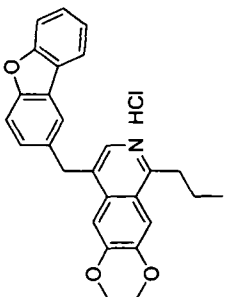
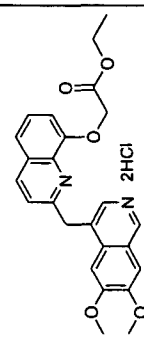
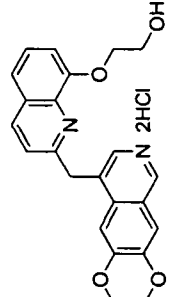
28		A ECO 33100 (500 mg, 1.61 mmol); 3-喹啉甲醛 (260 mg, 1.61 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持20 min。	層析：SiO₂，CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	3-((6,7-二乙氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 (468 mg); MW: 431.35; 產率: 67%; 灰白色固體; Mp (°C): 214.3; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.47 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.53 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃), 4.28-4.38 (m, 4H, J = 7.2 Hz, 2xCH₂), 5.02 (s, 2H, CH₂), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.95-8.01 (m, 1H, ArH), 8.15-8.21 (m, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH), 8.42 (s, 1H, ArH), 9.12 (s, 1H, ArH), 9.39 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.6, 14.8, 33.3, 66.4, 67.2, 104.1, 110.1, 121.4, 125.7, 130.4, 130.5, 131.3, 131.8, 132.4, 134.5, 136.4, 137.0, 138.2, 143.2, 146.6, 147.8, 153.9, 159.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 359.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.59 min, 峰面積99.9%。
29		A ECO 33118 (500 mg, 1.39 mmol); 3-喹啉-甲醛 (225 mg, 1.39 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持20 min。	層析：SiO₂，CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至96:4	7-甲氧基-4-(喹啉-3-基甲基)異喹啉-6-酚二鹽酸鹽 (50 mg); MW: 389.28; 產率: 9%; 黃色固體; Mp (°C): 238.2; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 94:6, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.13 (s, 3H, CH₃), 4.93 (s, 2H, CH₂), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.92 (s, 1H, ArH), 7.98 (t, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 8.18 (t, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH), 9.08 (s, 1H, ArH), 9.34 (s, 1H, ArH), 9.39 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 33.5, 57.2, 107.5, 110.0, 121.5, 125.1, 130.3, 130.5, 131.1, 131.6, 131.7, 134.5, 136.2, 137.4, 138.4, 143.5, 146.7, 147.5, 153.7, 159.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 317.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.75 min, 峰面積99.9%。
30		A ECO 33124 (500 mg, 1.39 mmol); 3-喹啉-甲醛 (225 mg, 1.39 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C維持20 min。	層析：SiO₂，CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	6-甲氧基-4-(喹啉-3-基甲基)異喹啉-7-酚二鹽酸鹽 (243 mg); MW: 389.28; 產率: 45%; 黃色固體; Mp (°C): 205.1; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.12 (s, 3H, OMe), 5.03 (s, 2H, CH₂), 7.62 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.98 (t, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.15 (t, 1H, J = 8.55 Hz, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 9.10 (s, 1H, ArH), 9.36 (m, 2H, 2xArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 33.3, 57.8, 103.7, 112.9, 121.5, 126.1, 130.3, 130.5, 130.6, 131.7, 132.8, 134.4, 136.2, 138.4, 143.3, 146.8, 147.6, 152.8, 159.8; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 317.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.85 min, 峰面積99.9%。

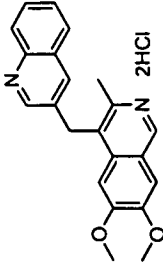
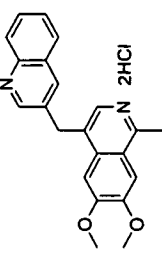
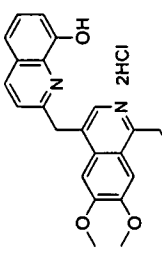


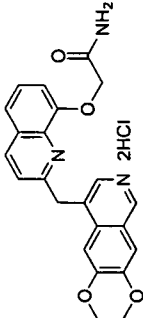
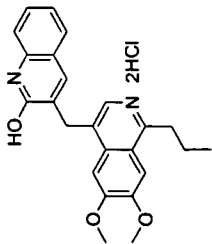
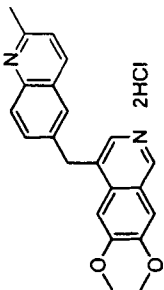
31		A ECO 33138 (200 mg, 0.67 mmol); 3-喹啉甲醛 (109 mg, 0.67 mmol); 37% HCl (3 mL); 100°C 維持20 min。	層析：SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至95:5	3-((6-乙氧基-7-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(211 mg); MW: 417.33; 產率：75%; 灰白色固體; Mp (°C): 234.2; R _f : 0.25 (EtOAc:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.47 (t, 3H, J = 6.95 Hz, CH ₃), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.34 (q, 2H, J = 6.95 Hz, CH ₂), 5.03 (s, 2H, CH ₂), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH), 7.94-7.99 (m, 1H, ArH), 8.13-8.18 (m, 1H, ArH), 8.26-8.29 (m, 2H, 2xArH), 8.43 (s, 1H, ArH), 9.05 (s, 1H, ArH), 9.35 (s, 1H, ArH), 9.41 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.5, 33.4, 57.1, 67.1, 104.1, 109.4, 122.0, 125.6, 130.2, 130.4, 131.37, 131.4, 132.7, 134.3, 135.9, 137.2, 139.0, 143.3, 146.9, 147.2, 154.6, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 345.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.30 min, 峰面積99.9%。
32		B (a) 7-之游離鹼 (300 mg, 0.71 mmol); DMF (3 mL); Cs₂CO₃ (350 mg, 1.07 mmol); Et₃N (300 μL, 2.14 mmol); 1-溴丙烷 (71.5 μL, 0.79 mmol); 7 min, 155°C, 在微波照射下 (150 W)。	層析：SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-propoxy喹啉二鹽酸鹽(116 mg); MW: 461.38; 產率：35%; 黃色固體; Mp (°C): 215.5; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.18 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH ₃), 2.06-2.13 (m, 2H, CH ₂), 4.11 (s, 6H, 2xOMe), 4.45 (m, 2H, OCH ₂), 5.42 (s, 2H, CH ₂), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.70-7.76 (m, 2H, 2xArH), 7.82-7.95 (m, 3H, 3xArH), 8.40 (s, 1H, ArH), 9.0 (d, 1H, J = 7.06 Hz, ArH), 9.47 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 10.7, 23.1, 35.3, 57.2, 57.9, 73.0, 103.6, 109.5, 115.4, 121.2, 124.4, 125.8, 130.5, 130.6, 131.6, 132.0, 137.4, 143.8, 148.3, 150.7, 154.7, 157.4, 160.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 389.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.96 min, 峰面積98%。
33		A TTA 24128B (200 mg, 0.67 mmol); 二苯并呋喃-2-甲醛 (136 mg, 0.67 mmol); 37% HCl (1.2 mL); 100°C 維持20 min。	層析：SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	4-((二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉鹽酸鹽(64 mg); MW: 419.90; 產率：22%; 黃色固體; Mp (°C): 130.0; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.12 (s, 3H, CH ₃), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe); 4.67 (s, 2H, CH ₂), 7.30-7.35 (m, 1H, ArH), 7.44-7.49 (m, 2H, 2xArH), 7.54-7.56 (m, 3H, 3xArH); 7.65 (s, 1H, ArH), 7.95 (d, 1H, J = 7.7 Hz, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 18.1, 36.7, 57.0, 57.2, 104.8, 106.9, 112.6, 112.9, 121.7, 122.1, 124.3, 125.0, 126.0, 128.7, 129.2, 129.4, 134.1, 134.5, 136.6, 153.5, 153.9, 156.5, 158.0, 158.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 384.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.01 min, 峰面積

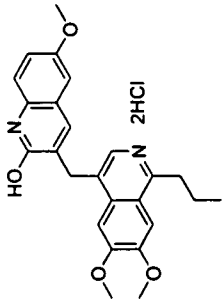
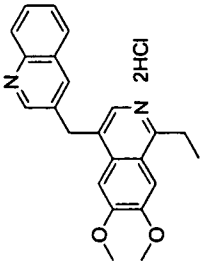
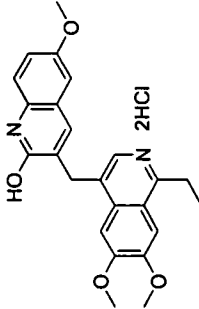
34		A ANP 27102 (200 mg, 0.71 mmol); 2,2-二甲基吡喃-6-甲酐 (134 mg, 0.71 mmol); 37% HCl (1.2 mL); 100°C 維持20 min。	層析：SiO₂，CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至97:3	99.9%。 4-((2,2-二甲基吡喃-6-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽(96 mg); MW: 399.91; 產率: 34%; 黃色固體, Mp (°C): 195.9; R_f: (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.30 (s, 6H, 2xCH₃), 1.79 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH₂), 2.74 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂), 4.04 (s, 3H, OMe), 4.07 (s, 3H, OMe), 4.45 (s, 2H, CH₂), 6.70 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.04 (s, 2H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 9.29 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 23.4, 27.0 (2xC), 33.7, 36.3, 57.0, 57.4, 75.3, 104.3, 108.9, 118.6, 122.8, 125.5, 128.9, 130.0, 130.1, 131.0, 136.8, 137.4, 142.3, 154.3, 154.4, 159.6; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 364.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.33 min, 峰面積99%。
35		E (a) 10之游離鹼 (173 mg, 0.47 mmol); DCM (20 mL) 3-氯過氧苯甲酸 (純度 70%, 139 mg, 0.56 mmol); RT維持24 h。	層析：SiO₂，CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至97:3	2-氧化4-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉 (123 mg); MW: 385.41; 產率 = 70%; 灰白色固體; Mp (°C): 245.2; R_f = 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.86 (s, 3H, OMe), 4.01 (s, 3H, OMe), 4.41 (s, 2H, CH₂), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.12 (s, 1H, ArH), 7.30-7.37 (m, 2H, 2xArH), 7.45 (td, 1H, J = 7.3 Hz, J = 8.2 Hz, J = 1.2 Hz, ArH), 7.54 (t, 1H, J = 8.9 Hz, J = 8.6 Hz, ArH), 7.75 (d, 1H, J = 1.4 Hz, ArH), 7.86 (d, 1H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.97 (d, 1H, J = 1.2 Hz, ArH), 8.59 (d, 1H, J = 1.0 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 36.5, 56.0, 56.2, 102.7, 103.9, 111.8, 112.0, 120.6, 120.7, 122.9, 123.7, 124.8, 125.0, 125.9, 127.5, 127.7, 132.0, 133.7, 133.9, 135.1, 151.8, 151.9, 155.2, 156.6; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 386.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.01 min, 峰面積98%。
36		A TTA 24150B (430mg, 1.53 mmol); 二苯并呋喃-2-甲酐 (300 mg, 1.53 mmol); 37% HCl (2.0 mL); 90°C 維持25 min。	層析：SiO₂，環己烷:EtOAc = 100:0至50:50	9-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-2,3-二氫-1,4-二氧雜環己烯并[2,3-g]異喹啉鹽酸鹽(115 mg); MW: 403.86; 產率: 19%; 黃色固體; Mp (°C): 278.2; R_f: 0.25 (環己烷:EtOAc = 5:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.45 (d, 2H, J = 4.8 Hz, OCH₂), 4.50 (d, 2H, J = 4.9 Hz, OCH₂), 4.64 (s, 2H, CH₂), 7.32-7.58 (m, 5H, 5xArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.89 (s, 1H, ArH), 7.96-7.99 (m, 2H, 2xArH), 8.16 (s, 1H, ArH), 9.34 (s, 1H, ArH). ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 36.7, 65.6, 66.6, 111.1, 112.6, 112.9, 116.9, 121.8, 122.0, 124.1, 125.0, 125.1, 126.1, 128.7, 129.2, 129.6, 133.8, 136.2, 136.5, 144.1, 149.2, 155.2, 156.6, 158.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 368.1 ([MH]⁺, 100);

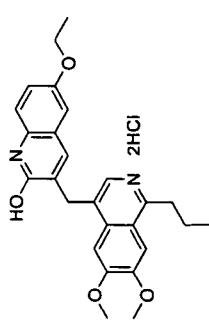
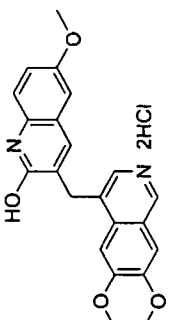
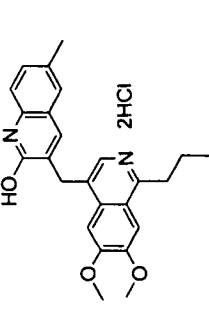
37  A ECO 33138 (600 mg, 2.02 mmol); 二苯并咪喃-2-甲醛 (396 mg, 2.02 mmol); EtOH (8 mL); 37% HCl (8 mL) 100°C, 在微波照射下 (150 W) 維持20 min。 層析：SiO₂，CH₂Cl₂:EtOAc = 100:0至50:50 HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.89 min, 峰面積99.9%。 4-(二苯并[b,d]咪喃-2-基甲基)-6-乙氧基-7-甲氧基異喹啉鹽酸鹽(426 mg); MW: 419.91; 產率: 47%; 黃色固體; Mp (°C): 210.1; R_f: 0.2 (CH₂Cl₂:EtOAc = 1:1, 游離鹼); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.32 (t, 3H, J = 6.7 Hz, CH₃), 3.95 (s, 3H, OMe), 4.29 (q, 2H, J = 6 Hz, CH₂O), 4.69 (s, 2H, CH₂), 7.37 (m, 1H, ArH), 7.51 (m, 2H, 2xArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.65 (m, 2H, 2xArH), 7.89 (s, 1H, ArH), 8.06 (d, 1H, J = 6 Hz, ArH), 8.12 (s, 1H, ArH), 8.46 (s, 1H, ArH), 9.42 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 14.4, 36.9, 57.0, 66.7, 104 (ArH), 109.0, 112.6, 113.0, 121.8, 122.2, 124.1, 125.0, 125.4, 126.1, 128.7, 129.2 (ArH), 130.3, 134.0, 136.1, 137.3, 142.4, 154.4, 156.6, 158.0, 159.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 384.2 [MH]⁺, 100; HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.22 min, 峰面積99%。	
38  A TTA 24156B (200 mg, 0.75 mmol); 二苯并咪喃-2-甲醛 (147 mg, 0.75 mmol); EtOH (8 mL); 37% HCl (8 mL); 100°C 在微波照射下 (150 W) 維持20 min。 層析：SiO₂，CH₂Cl₂:EtOAc = 100:0至50:50 HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.94 min, 峰面積99%。 8-(二苯并[b,d]咪喃-2-基甲基)-[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-g]異喹啉鹽酸鹽(84 mg); MW: 389.84; 產率: 29%; 黃色固體; Mp (°C): > 310; R_f: 0.5 (CH₂Cl₂:EtOAc = 1:1, 游離鹼); ¹H-NMR (MeOD, δ): 4.66 (s, 2H, CH₂), 6.31 (s, 2H, CH₂), 7.29-7.60 (m, 5H, 5xArH), 7.68 (d, 2H, J = 3 Hz, ArH), 7.96 (m, 2H, 2xArH), 8.23 (s, 1H, ArH), 9.26 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (MeOD, δ): 36.8, 102.0, 105.5, 106.3, 112.6, 112.9, 121.3, 122.0, 124.1, 125.0, 126.1, 127.2, 128.7, 129.2, 131.4, 133.8, 136.8, 139.7, 143.1, 152.9, 156.6, 158.0, 158.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 354.2 [MH]⁺, 100; HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.94 min, 峰面積99%。	
39  A SSA 39098 (210 mg, 0.67 mmol); 二苯并咪喃-2-甲醛 (132 mg, 0.67 mmol); 37% HCl (1.2 mL); 100°C 維持20 min。 層析：SiO₂，CH₂Cl₂:EtOAc = 90:10至50:50 HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.94 min, 峰面積99%。 4-(二苯并[b,d]咪喃-2-基甲基)-1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽(38 mg); MW: 433.93; 產率: 13%; 橙色固體; Mp (°C): 154.4; R_f: 0.25 (環己烷:EtOAc = 5:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.12 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃), 3.52 (q, 2H, J = 7.48 Hz, CH₂), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe), 4.67 (s, 2H, CH₂), 7.31-7.35 (m, 1H, ArH), 7.46-7.53 (m, 5H, 5xArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.96 (d, 1H, J = 7.6 Hz, ArH), 7.97 (s, 1H, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 13.8, 25.9, 36.8 (CH₃), 57.1, 57.3, 104.9, 106.5, 112.6, 112.9, 121.8, 122.1, 123.4, 124.1, 125.0, 126.0, 128.7, 129.3, 129.7, 134.0, 134.6, 137.1, 154.1, 156.5, 157.9 (2xC), 158.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 398.0 [MH]⁺, 100; HPLC: 方法A, 偵	

				測UV 254 nm, RT = 5.22 min, 峰面積99.9%。
40		A SSA 39102 (212 mg, 0.65 mmol); 二苯并呋喃-2-甲醛 (128 mg, 0.65 mmol); 37% HCl (1.2 mL); 100°C 維持20 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 90:10至60:40	4-(二苯并[<i>b,d</i>]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉鹽酸鹽 (61 mg); MW: 447.95; 產率: 22%; 黃色固體; Mp (°C): 144.9; <i>R</i> _f : 0.25 (環己烷:EtOAc = 6:4, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.54 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH ₃), 1.93-1.98 (m, 2H, CH ₂), 3.48 (t, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH ₂), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.07 (s, 3H, OMe); 4.68 (s, 2H, CH ₂), 7.33-7.36 (m, 1H, ArH), 7.45-7.58 (m, 5H, 5xArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.96 (d, 1H, <i>J</i> = 7.74 Hz, ArH), 8.02 (s, 1H, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 24.1, 34.0, 36.8, 57.1, 57.3, 104.9, 106.6, 112.6, 112.9, 121.8, 122.2, 123.7, 124.1, 125.0, 126.0, 128.7, 129.3, 129.8, 134.0, 134.6, 137.1, 154.0, 156.5, 156.6, 158.0, 159.0; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 412.0 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.40 min, 峰面積98%。
41		B (a) 7-之游離鹼 (200 mg, 0.58 mmol); DMF (3 mL); Cs ₂ CO ₃ (564 mg, 1.73 mmol); 2-溴乙酸乙酯 (91 μL, 0.81 mmol). 40°C 維持24 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯二鹽酸鹽 (59 mg); MW: 505.39; 產率: 20%; 黃色固體; Mp (°C): 122.4; <i>R</i> _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 99:1, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.35 (t, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH ₃), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.31-4.38 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH ₂), 5.28 (s, 3H, CH ₂), 5.39 (s, 2H, CH ₂), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.71-7.74 (m, 1H, ArH), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz, ArH), 7.90-7.94 (m, 3H, 3xArH), 8.49 (s, 1H, ArH), 9.05 (d, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz, ArH), 9.48 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.4, 35.3, 57.22, 58.0, 63.2, 67.5, 103.51, 109.6, 116.6, 122.7, 124.5, 125.8, 130.2, 130.5, 131.4, 131.8, 137.3, 143.8, 148.4, 149.6, 154.8, 157.8, 160.8, 170.5. MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 433.1 ([MH] ⁺ , 100), 455.1 (30), 887.3 (4); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.07 min, 峰面積99.9%。
42		D (a) 41 -之游離鹼 (264 mg, 0.61 mmol); <i>t</i> -BuOH (19 mL); MeOH (750 μL); NaBH ₄ (25.4 mg, 0.67 mmol). 140°C 維持2 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇二鹽酸鹽 (86 mg); MW: 463.35; 產率: 61%; 黃色固體; Mp (°C): 211.9; <i>R</i> _f : 0.15 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 4.10 (s, 3H, OMe), 4.11 (s, 3H, OMe), 4.16 (t, 2H, <i>J</i> = 4.4 Hz, OCH ₂), 4.52 (t, 2H, <i>J</i> = 4.2 Hz, OCH ₂), 5.49 (s, 2H, CH ₂), 7.70-7.95 (m, 6H, 6xArH), 8.54 (s, 1H, ArH), 9.05 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz, ArH), 9.49 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 34.9, 57.3, 58.1, 61.1, 72.7, 103.6, 109.7, 115.7, 121.6, 124.5, 125.8, 130.2, 130.5, 131.2, 131.9 (2xC), 137.4, 143.9, 148.9, 150.2, 154.8,

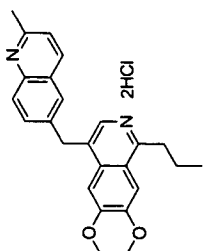
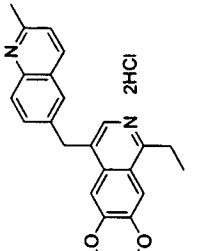
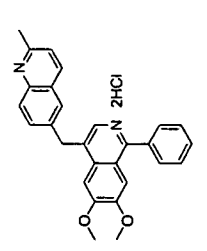
				157.4, 160.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 391.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.43 min, 峰面積99%。
43		A ANP 31060A (340 mg, 1.26 mmol); 3-喹啉-甲醛 (200 mg, 1.26 mmol); 37% HCl (2.5 mL); 110°C 維持0.5 h min	層析: SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至95:5	3-((6,7-二甲氧基-3-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(231 mg); MW: 417.32; 產率: 44%; 米色固體; Mp (°C): 237.2; R _f : 0.20 (EtOAc:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.85 (s, 3H, CH ₃), 3.99 (s, 3H, CH ₃), 4.07 (s, 3H, CH ₃), 5.05 (s, 2H, CH ₂), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, ArH), 7.93 (t, 1H, J = 7 Hz, ArH), 8.11-8.28 (m, 3H, 3xArH), 8.77 (s, 1H, ArH), 9.26 (s, 1H, ArH), 9.36 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 17.8, 31.1, 57.1, 57.7, 103.3, 109.0, 121.6, 124.8, 128.9, 130.2, 130.5, 131.5, 134.3, 136.0, 138.4, 142.0, 142.7, 146.0, 146.7, 149.3, 154.1, 160.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 345.4 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.24 min, 峰面積97%。
44		A SSA 39102 (500 mg, 1.54 mmol); 喹啉-3-甲醛 (241 mg, 1.54 mmol); 37% HCl (2.5 mL); 95°C 維持35 min。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 50:50至0:100	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(507 mg); MW: 445.38; 產率: 74%; 米色固體; Mp (°C): 225.4; R _f : 0.2 (EtOAc); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.15 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.97-2.05 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.55 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 5.02 (s, 2H, CH ₂), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 7.98 (t, 1H, J = 8.0 Hz, ArH), 8.18 (t, 1H, J = 7.0 Hz, ArH), 8.28-8.31 (m, 3H, 3xArH), 9.13 (s, 1H, ArH), 9.37 (d, 1H, J = 1.7 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 24.2, 33.3, 34.1, 57.2, 57.7, 104.4, 107.1, 121.7, 124.0, 130.3, 130.5, 130.8, 131.1, 131.6, 134.5, 136.1, 136.9, 138.6, 146.9, 147.5, 154.4, 157.7, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 373.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.57 min, 峰面積99%。
45		A SSA 39102 (250 mg, 0.77 mmol); 8-羥基喹啉-2-甲醛 (133 mg, 0.77 mmol); 37% HCl (2.0 mL); 95°C 維持25 min。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 50:50至0:100	2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚二鹽酸鹽(282 mg); MW: 461.38; 產率: 79%; 黃色固體; Mp (°C): 219.7; R _f : 0.2 (EtOAc); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.15 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.97-2.04 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.56 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.13 (s, 3H, OMe), 5.29 (s, 2H, CH ₂), 7.52 (d, 1H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.70-7.81 (m, 4H, 4xArH), 8.33 (s, 1H, ArH), 8.92 (d, 1H, J = 9.6 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 24.2, 34.1, 35.5, 57.3, 57.8, 104.3, 107.2, 117.5, 120.1, 123.9, 124.0, 129.1, 130.5, 131.0, 131.6, 131.7, 137.1, 147.6, 149.9, 154.5, 157.1, 158.1, 159.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 389.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254

				nm, RT = 4.09 min, 峰面積99%。
46		B (a) 7-之游離鹼 (300 mg, 0.71 mmol); DMF (8 mL); Cs₂CO₃ (564 mg, 1.73 mmol); 2-溴乙醯胺(143 mg, 1.04 mmol); 80°C 維持15 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基(氧基)乙醯胺二鹽酸鹽(45 mg); MW: 476.35; 產率: 13%; 黃色固體; Mp (°C): 166.8; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 4.07 (s, 6H, 2xOMe), 5.05 (s, 2H, CH ₂), 5.37 (s, 2H, CH ₂), 7.66-7.72 (m, 2H, 2xArH), 7.81 (d, 1H, J = 8.6 Hz ArH), 7.89-7.90 (m, 3H, 3xArH), 8.50 (s, 1H, ArH), 9.02 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 9.44 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 35.25, 57.21, 58.04, 68.86, 103.53, 109.61, 116.54, 122.69, 124.51, 125.79, 130.26, 130.56, 131.49, 131.84 (2xC), 137.36, 143.88, 148.30, 149.64, 154.76, 157.65, 160.86, 172.40; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 404.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.41 min, 峰面積99.9%。
47		A SSA 39102 (300 mg, 0.92 mmol)及 2-羥基喹啉-3-甲醛 (160 mg, 0.76 mmol); 37% HCl (2.0 mL); 95°C 維持25 min。	添加CH ₂ Cl ₂ (10 mL), 過濾沈澱物	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-2-酚二鹽酸鹽(115 mg); MW: 461.38; 產率: 27%; 淺橙色固體; Mp (°C): 237.4; ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.12 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.96 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.48 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₂), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.46 (s, 2H, CH ₂), 7.23 (t, 1H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.35 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.52 (t, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH), 8.22 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 24.1, 30.9, 34.0, 57.1, 57.5, 104.8, 106.7, 116.4, 121.3, 123.7, 124.0, 128.9, 130.0, 130.8, 131.7, 133.3, 137.3, 139.3, 141.2, 154.1, 156.6, 159.3, 164.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 389.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.09 min, 峰面積99%。
48		A LPO 22102 (447 mg, 1.58 mmol); 2-甲基喹啉-6-甲醛 (270 mg, 1.58 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 90°C 維持0.5 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(139 mg); MW: 417.33; 產率: 23%; 白色固體; Mp (°C): 165.5; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 2.77 (s, 3H, CH ₃), 3.96 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.76 (s, 2H, CH ₂), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.54 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.82 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH), 8.37 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 9.27 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 23.6, 36.6, 57.0, 57.3, 103.9, 108.8, 124.2, 125.8, 127.0, 128.4, 128.8, 132.8, 133.4, 134.3, 136.5, 138.8, 140.5, 144.1, 145.0, 154.0,

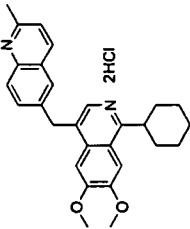
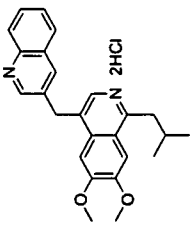
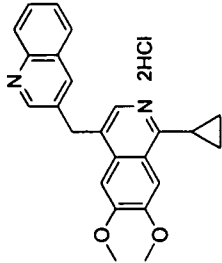
				159.0, 160.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 345.3 ([MH] ⁺ , 70), 173.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.03 min, 峰面積98%。
49		A SSA 39102 (320 mg, 0.98 mmol); 2-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲醛 (200.0 mg, 0.98 mmol); 37% HCl (2.4 mL); 95°C維持25 min。	添加CH ₂ Cl ₂ (5 mL), 過濾沈澱物	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽(52 mg); MW: 491.41; 總產率: 46%; 白色固體; Mp (°C): 262.2; ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.12 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.96 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.51 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH ₂ CH ₂), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 6H, 2xOMe), 4.46 (s, 2H, CH ₂), 7.11-7.17 (m, 2H, 2xArH), 7.32 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.72-7.74 (m, 2H, 2xArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 8.23 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.5, 24.3, 30.9, 34.1, 56.5, 57.4, 57.9, 105.2, 106.6, 109.9, 117.9, 121.6, 122.0, 123.8, 130.0, 131.0, 133.6, 133.8, 137.4, 140.9, 154.2, 156.4, 156.9, 159.3, 163.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 419.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.11 min, 峰面積99%。
50		A SSA 39098 (700 mg, 2.25 mmol); 喹啉-3-甲醛 (353 mg, 2.25 mmol); 37% HCl (3.5 mL); 95°C維持35 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(56 mg); MW: 431.35; 產率: 64%; 白色固體; Mp (°C): 119.9; R _f : 0.3 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.56 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.58 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.98 (s, 2H, CH ₂), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.93 (t, 1H, J = 7.1 Hz, ArH), 8.12 (t, 1H, J = 7.2 Hz, ArH), 8.22-8.29 (m, 3H, 3xArH), 9.02 (s, 1H, ArH), 9.31 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 13.9, 26.0, 33.4, 57.2, 57.6, 104.4, 106.9, 122.4, 123.6, 130.1, 130.4, 130.8, 131.2, 131.3, 134.4, 135.6, 136.9, 139.5, 146.4, 147.4, 154.4, 158.9, 159.6; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 359.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.40 min, 峰面積99%。
51		A SSA 39098 (200 mg, 0.64 mmol); 2-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲醛 (130 mg, 0.64 mmol); 37% HCl (1.6 mL); 95°C維持25 min。	層析: SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至97:3	3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽(141.5 mg); MW: 477.38; 產率: 46%; 橙色固體; Mp (°C): 268.6; R _f : 0.25 (EtOAc:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.54 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.53 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 6H, 2xOMe), 4.45 (s, 2H, CH ₂), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.15 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 1.9 Hz, ArH), 7.29 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.72-7.73 (m, 2H, 2xArH), 7.87 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 13.8, 25.9, 30.9, 56.2, 57.1, 57.5, 104.9, 106.6, 109.8, 117.7, 121.3, 122.0, 123.4, 130.0, 131.1, 133.4, 133.7, 137.3, 140.8, 154.2, 157.0,

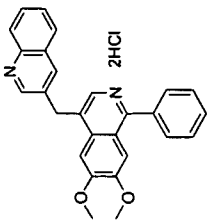
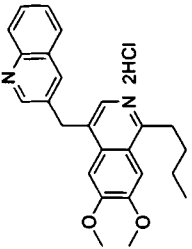
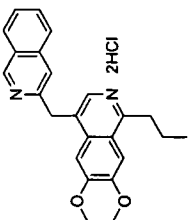
		min。		157.8, 159.3, 163.8; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 405.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.90 min, 峰面積99%。
52		A SSA 39102 (200 mg, 0.61 mmol); 6-乙氧基-2-羥基喹啉-3-甲醛 (133 mg, 0.61 mmol); 37% HCl (1.6 mL); 95°C維持25 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至96:4	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-乙氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽(151 mg); MW: 505.43; 產率: 49%; 橙色固體; Mp (°C): 243.7; R _f : 0.4 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 96:4, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.12 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.39 (t, 3H, J = 6.9 Hz, OCH ₂ CH ₃), 1.96 (s, 2H, J = 7.5 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.48 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.03 (q, 2H, J = 7.0 Hz, OCH ₂ CH ₃), 4.09 (s, 6H, 2xOMe), 4.45 (s, 2H, CH ₂), 7.07 (d, 1H, J = 2.6 Hz, ArH), 7.14 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.6 Hz, ArH), 7.29 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 15.1, 24.1, 30.9, 34.0, 57.1, 57.5, 65.1, 104.8, 106.7, 110.6, 117.7, 121.8, 122.1, 123.7, 129.9, 131.0, 133.4, 133.6, 137.2, 140.9, 154.2, 156.2, 156.5, 159.3, 163.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 433.4 ([MH] ⁺ , 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.33 min, 峰面積99%。
53		A LPO 22102 (280 mg, 0.98 mmol); SSA 48036A (200 mg, 0.98 mmol); 37% HCl (2.4 mL); 90°C維持25 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至94:6	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽(140 mg); MW: 449.33; 產率: 31%; 灰白色固體; Mp (°C): 251.5; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 94:6, 游離鹼); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 3.71 (s, 3H, OMe), 3.97 (s, 3H, OMe), 4.04 (s, 3H, CH ₂), 5.39 (s, 3H, OMe), 4.40 (s, 2H, CH ₂), 7.06-7.12 (m, 2H, 2xArH), 7.26 (d, 1H, J = 8.79 Hz, ArH), 7.73 (d, 2H, J = 13.4 Hz, ArH), 7.92 (s, 1H, ArH), 8.47 (s, 1H, ArH), 9.44 (s, 1H, ArH), 11.93 (s, 1H, OH); ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 29.2, 55.4, 56.2, 56.7, 103.1, 108.2, 108.8, 116.2, 119.2, 119.7, 123.6, 129.9, 130.6, 132.4, 133.2, 135.2, 137.8, 141.2, 151.9, 154.2, 157.2, 161.2; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 377.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.73 min, 峰面積99.9%。
54		A SSA 39102 (291 mg, 0.89 mmol); 2-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲醛 (200 mg, 0.89 mmol); 37% HCl (2.4 mL); 90°C維持25 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸鹽(40 mg); MW: 475.41; 產率: 20%; 黃色固體; Mp (°C): 37.8; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.12 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₃), 2.06 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH ₂), 2.38 (s, 3H, CH ₃), 3.48 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.45 (s, 2H, CH ₂), 7.25-7.28 (m, 1H, ArH), 7.37-7.39 (m, 2H, 2xArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.75-7.78 (m, 1H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 8.47 (s, 1H, ArH), 9.44 (s, 1H, ArH), 11.93 (s, 1H, OH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 29.2, 55.4, 56.2, 56.7, 103.1, 108.2, 108.8, 116.2, 119.2, 119.7, 123.6, 129.9, 130.6, 132.4, 133.2, 135.2, 137.8, 141.2, 151.9, 154.2, 157.2, 161.2; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 377.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.73 min, 峰面積99.9%。

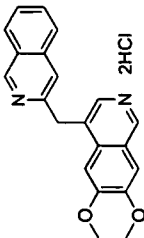
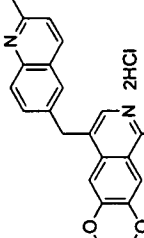
			HCl (2.4 mL) ; 90°C維持25 min。		ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.07, 20.82, 24.08, 30.95, 34.02, 57.07, 57.52, 104.84, 106.69, 116.29, 121.32, 123.74, 128.30, 129.92, 130.59, 133.12, 133.39, 133.96, 137.27 (2xC), 141.01, 154.17, 156.50, 159.28, 164.16; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 403.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.34 min, 峰面積99.9%。
55		B (a) 49之游離鹼 (250 mg, 0.60 mmol), 2-氯乙腈 (41.7 μL, 0.66 mmol), Cs ₂ CO ₃ (292 mg, 0.90 mmol); DMF (2.4 mL); 90°C維持1 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噁啉-4-基)甲基)-6-甲氧基噁啉-2-基)氧基)乙腈 (58 mg); MW: 457.52; 產率: 21%; 黃色固體; Mp (°C): 231.6; R _f : 0.2 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.11 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.94 (六重峰, 2H, J = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.23 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 3H, OMe), 4.29 (s, 2H, CH ₂), 5.33 (s, 2H, CH ₂ CN), 6.80 (d, 1H, J = 2.6 Hz, ArH), 7.15-7.19 (m, 3H, 3xArH), 7.27-7.25 (m, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArH), 8.31 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 14.4, 22.5, 30.2, 30.3, 37.5, 55.7, 55.9, 56.2, 102.8, 104.4, 111.0, 114.4, 114.6, 119.2, 121.5, 122.8, 125.8, 131.3, 132.0, 132.1, 137.4, 141.8, 149.8, 152.8, 155.6, 159.1, 161.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 458.5 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, UV 254 nm, RT = 4.45 min, 峰面積99%。	N-2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噁啉-4-基)甲基)-6-甲氧基噁啉-2-基)氧基)乙基)乙醯胺二鹽酸鹽 (39 mg); MW: 576.51; 產率: 51%; 灰白色固體; Mp (°C): 253.3; R _f : 0.15 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 96:4, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.12 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.82 (s, 3H, COCH ₃), 1.96 (六重峰, 2H, J = 7.1 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.49 (t, 2H, J = 7.1 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.56 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH ₂ N), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 4.46-4.49 (m, 4H, CH ₂ & CH ₂ O), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.23 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH), 7.67-7.72 (m, 3H, 3xArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 22.3, 24.2, 31.8, 34.0, 38.5, 43.2, 56.3, 57.2, 57.6, 104.8, 106.7, 111.3, 117.2, 120.8, 122.9, 123.7, 129.9, 130.4, 133.2, 134.7, 137.3, 140.2, 154.1, 156.4, 156.7, 159.2, 163.2, 174.1; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 504.4 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.04 min, 峰面積99%。
56		C (a) LPO 43180 (70.5 mg, 0.13 mmol), 乙酸酐 (14.8 μL, 0.16 mmol), Et ₃ N (73.8 μL, 0.53 mmol); THF (3.0 mL). 4°C維持2 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至96:4		

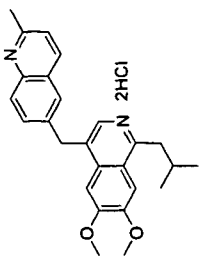
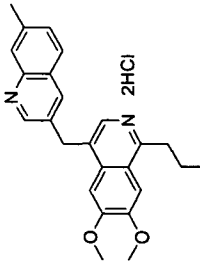
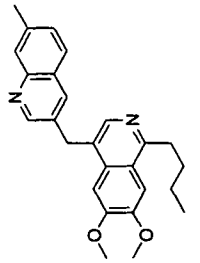
57		A SSA 39102 (300 mg, 0.92 mmol); 2-甲基喹啉-6-甲醛 (158 mg, 0.92 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 99:1至98:2	6-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(93 mg); MW: 459.41; 產率: 22%; 褐色固體; Mp (°C): 200.5; R_f: 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.14 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.98 (六重峰, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3.02 (s, 3H, CH₃), 3.54 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH₃), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.86 (m, 2H, CH₂), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 8.15-8.27 (m, 4H, 4xArH), 8.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.1, 20.9, 24.2, 34.1, 36.3, 57.2, 57.4, 104.7, 107.0, 121.6, 123.9, 125.2, 128.9, 129.6, 130.4, 132.6, 137.1(2xC), 138.2, 141.8, 147.3, 154.3, 157.4, 159.3, 159.4; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 387.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.52 min, 峰面積99%。
58		A SSA 39098 (300 mg, 0.96 mmol); 2-甲基喹啉-6-甲醛 (165 mg, 0.96 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 99:1至98:2	6-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(90 mg); MW: 445.38; 產率: 21%; 灰白色固體; Mp (°C): 234.6; R_f: 0.15 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.57 (t, 3H, J = 7.7 Hz, CH₂CH₃), 3.03 (s, 3H, CH₃), 3.59 (q, 2H, J = 7.7 Hz, CH₂CH₃), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.87-4.88 (m, 2H, CH₂), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.16-8.27 (m, 4H, 4xArH), 8.96 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 13.9, 20.9, 25.9, 36.3, 57.2, 57.4, 104.8, 106.8, 121.5, 123.6, 125.2, 128.9, 129.6, 130.5, 132.6, 137.1 (2xC), 138.1, 141.8, 147.3, 154.3, 158.6, 159.3, 159.4; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 373.4 ([MH]⁺, 20), 187.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.27 min, 峰面積97%。
59		A SSA 48060 (300 mg, 0.84 mmol); 2-甲基喹啉-6-甲醛 (143 mg, 0.84 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析: SiO₂, 環己烷:EtOAc = 50:50至20:80	6-((6,7-二甲氧基-1-苯基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(192 mg); MW: 493.42; 產率: 47%; 黃色固體; Mp (°C): 231.5; R_f: 0.15 (環己烷:EtOAc = 5:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.04 (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, O-Me), 4.02 (s, 3H, OMe), 4.98 (s, 2H, CH₂), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.79-7.90 (m, 5H, 5xArH), 7.95 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH), 8.25 (s, 2H, ArH), 8.31 (s, 1H, ArH), 8.44 (s, 1H, ArH), 8.99 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 20.9, 36.5, 56.8, 57.6, 104.7, 108.4, 121.6, 124.1, 125.2, 129.0, 129.7, 130.7 (2xC), 131.2 (2xC), 132.2, 133.1, 133.4, 137.2 (2xC), 137.9, 138.2, 141.8, 147.4, 154.0, 154.4, 159.3,

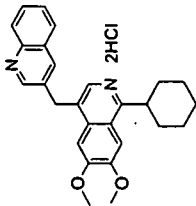
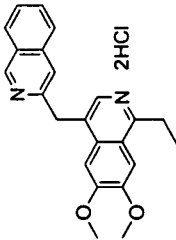


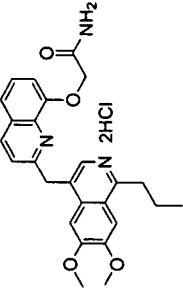
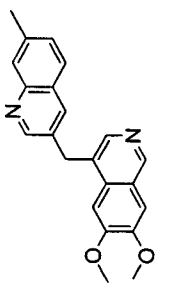
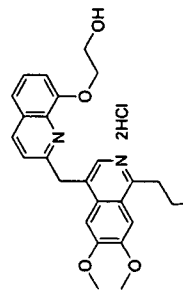
				159.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 421.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.63 min, 峰面積98%。
60		A SSA 48072 (300 mg, 0.82 mmol); 2-甲基喹啉-6-甲醛 (140 mg, 0.82 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至50:50	6-((1-環己基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(91 mg); MW: 499.47; 產率: 22%; 黃色固體; Mp (°C): 225.7; R _f : 0.25 (環己烷:EtOAc = 5:5, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.48-2.16 (m, 10H, 5xCH ₂), 3.03 (s, 3H, CH ₃), 3.94-4.02 (m, 4H, OMe & CHCH ₂), 4.12 (s, 3H, OMe), 4.88 (s, 2H, CH ₂), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 8.16-8.25 (m, 4H, 4xArH), 8.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 20.9, 26.7, 27.1 (2xC), 32.7 (2xC), 36.4, 40.8, 57.2, 57.4, 104.9, 106.6, 121.5, 123.2, 125.2, 128.9, 129.6, 130.6, 132.4, 137.1, 137.3, 138.1, 141.8, 147.3, 154.3, 159.3, 159.4, 160.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 427.4 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.88 min, 峰面積98%。
61		A SSA 48066 (300 mg, 0.88 mmol); 3-喹啉甲醛 (140 mg, 0.88 mmol); 37% HCl (2.5 mL); 90°C 維持25 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	3-((1-異丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(135 mg); MW: 459.41; 產率: 33%; 淺橙色固體; Mp (°C): 151.0; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.10 (d, 6H, J = 6.6 Hz, 2xCH ₃), 2.32-2.37 (m, 1H, CH), 3.46 (d, 2H, J = 7.41 Hz CH ₂), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 5.05 (s, 2H, CH ₂), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.99 (t, 1H, J = 7.68 Hz, ArH), 8.19 (t, 1H, J = 7.12 Hz, ArH), 8.31-8.34 (m, 3H, 3xArH), 9.20 (s, 1H, ArH), 9.41 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 22.83 (2xC), 31.62, 33.36, 40.72, 57.23, 57.79, 104.43, 107.42, 121.37, 124.36, 130.37, 130.57, 130.80, 131.22, 131.71, 134.47, 136.34, 136.92, 138.18, 146.67, 147.98, 154.27, 156.95, 159.74; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 387.4 ([MH] ⁺ , 90); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.78 min, 峰面積99.9%。
62		A SSA 48084 (300 mg, 0.93 mmol); 3-喹啉甲醛 (146 mg, 0.93 mmol); 37% HCl (2.5 mL); 95°C 維持0.5	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	3-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(91 mg); MW: 443.37; 產率: 22%; 米色固體; Mp (°C): 212.6; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.38-1.42 (m, 2H, CH ₂), 1.56-1.60 (m, 2H, CH ₂), 3.04 (m, 1H, CH), 4.06 (s, 3H, OMe), 4.13 (s, 3H, OMe), 5.00 (s, 2H, CH ₂), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.95-8.00 (m, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 8.15-8.21 (m, 2H, 2xArH), 8.27-8.30 (m, 2H, 2xArH), 9.09 (s, 1H, ArH), 9.35 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 9.57

		h °		(2xC), 13.71, 33.30, 57.17, 57.66, 104.29, 107.59, 121.65, 125.49, 130.26, 130.50, 130.62, 130.70, 131.62, 134.60, 136.15, 136.29, 138.53, 146.79, 147.35, 154.32, 157.89, 159.66; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 371.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.73 min, 峰面積99.9%。
63		A SSA 48060 (300 mg, 0.83 mmol); 3-喹啉甲醛 (131 mg, 0.83 mmol); 37% HCl (2.5 mL); 90°C維持0.5 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	3-((6,7-二甲氧基-1-苯基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(141.5 mg); MW: 479.40; 產率: 35%; 淺黃色固體; Mp (°C): 219.8; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH= 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.89 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 3H, OMe), 5.12 (s, 2H, CH ₂), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.79-7.83 (m, 3H, 3xArH), 7.88-7.99 (m, 2H, 2xArH), 8.00-8.03 (m, 1H, ArH), 8.17-8.23 (m, 1H, ArH), 8.31-8.35 (m, 2H, 2xArH), 9.49 (s, 1H, ArH), 9.22 (s, 1H, ArH), 9.45 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 33.42, 56.76, 57.82, 104.31, 108.61, 121.37, 124.14, 130.36, 130.58, 130.71 (2xC), 130.94, 131.19 (2xC), 131.71, 131.73, 132.20, 133.11, 134.58, 136.36, 137.76, 138.18, 146.67, 147.84, 154.37, 154.50, 159.86; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 407.3 ([MH] ⁺ , 65), 204.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.72 min, 峰面積99.9%。
64		A SSA 48100 (300 mg, 0.88 mmol); 3-喹啉甲醛 (139 mg, 0.88 mmol); 37% HCl (2.5 mL); 90°C維持0.5 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	3-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(235 mg); MW: 459.41; 產率: 58%; 米色固體; Mp (°C): 204.7; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₃), 1.52-1.59 (m, 2H, CH ₂), 1.88-1.94 (m, 2H, CH ₂), 3.55 (t, 2H, J = 7.80 Hz, CH ₂), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.99 (s, 2H, CH ₂), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.97 (t, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 8.17 (t, 1H, J = 6.99 Hz, ArH), 8.27-8.30 (m, 3H, 3xArH), 9.13 (s, 1H, ArH), 9.36 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.06, 23.65, 32.20, 32.87, 33.30, 57.18, 57.69, 104.40, 107.09, 121.36, 123.90, 130.34, 130.56, 130.85, 131.02, 131.72, 134.53, 136.34, 136.91, 138.18, 146.63, 147.87, 154.36, 157.94, 159.72; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 387.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.89 min, 峰面積99.9%。
65		A SSA 39102 (207 mg, 0.64 mmol); 異喹啉-3-甲醛 TTA 46014B (100	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至96:4	4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉二鹽酸鹽(77 mg); MW: 445.38; 產率: 27%; 褐色固體; Mp (°C): 216.9; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH= 96:4, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.16 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₃), 1.98-2.05 (m, 2H, CH ₂), 3.56 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH ₂), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.13 (s, 3H, OMe), 5.16 (s, 2H, CH ₂), 7.56 (s, 1H, ArH),

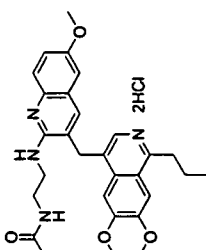
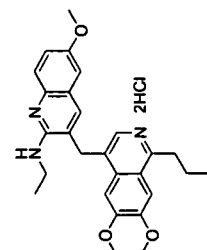
		mg , 0.64 mmol) ; 37% HCl (1.6 mL) ; 90°C維持0.5 h。		7.83 (s, 1H, ArH), 8.03-8.06 (m, 1H, ArH), 8.19-8.22 (m, 2H, 2xArH), 8.27-8.31 (m, 2H, 2xArH), 8.55 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 9.84 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.15, 24.24, 33.92, 34.15, 57.24, 57.74, 104.24, 107.18, 124.03, 126.15, 127.93, 128.53, 128.98, 131.16, 131.67, 132.16, 137.03, 138.58, 140.87, 143.29, 149.36, 154.47, 158.13, 159.90; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 373.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.72 min, 峰面積99.9%。
66		A LPO 22102 (198 mg , 0.70 mmol) ; TTA 46014B (100 mg , 0.64 mmol) ; 37% HCl (284 μL) ; 95°C維持25 min	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽(36 mg); MW: 403.31; 產率: 14%; 淺黃色固體; Mp (°C): 217.7; R _f : 0.18 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 4.07 (d, 6H, J = 6 Hz, 2xOMe), 5.19 (s, 2H, CH ₂), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.92 (s, 1H, ArH), 8.00-8.05 (m, 1H, ArH), 8.18 (d, 2H, J = 1 Hz, 2xArH), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.42 (s, 1H, ArH), 8.53 (d, 1H, J = 8 Hz, ArH), 9.46 (s, 1H, ArH), 9.84 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 33.9, 57.2, 57.9, 103.6, 109.6, 125.8, 126.3, 127.9, 128.6, 130.7, 131.7, 132.2, 137.3, 138.6, 140.9, 143.0, 143.7, 149.3, 154.7, 160.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 331.3 ([MH] ⁺ , 100), 166.1 (52); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.33 min, 峰面積99%。
67		A SSA 48100 (300 mg , 0.88 mmol) ; 2-甲基喹啉-6-甲醛 (151 mg , 0.88 mmol) ; 37% HCl (1.4 mL) ; 95°C維持0.5 h。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	6-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(166 mg); MW: 473.43; 產率: 40%; 黃色固體; Mp (°C): 166.5; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.06 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.57 (六重峰, 2H, J = 7.3 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.93 (六重峰, 2H, J = 7.9 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.03 (s, 3H, CH ₃), 3.56 (t, 2H, J = 7.9 Hz, CH ₂ C ₃ H ₇), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.87 (s, 2H, CH ₂), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.15-8.26 (m, 4H, 4xArH), 8.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 20.9, 23.6, 32.2, 32.8, 36.3, 57.2, 57.5, 104.8, 106.9, 121.6, 123.9, 125.2, 128.9, 129.6, 130.4, 132.6, 137.0, 137.1, 138.2, 141.8, 147.3, 154.2, 157.6, 159.3 (2xC); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 401.4 ([MH] ⁺ , 20); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.51 min, 峰面積98%。

68		A SSA 48066 (300 mg, 0.88 mmol); 2-甲基喹啉-6-甲醛 (151 mg, 0.88 mmol); 37% HCl (1.4 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析：SiO₂，環己烷:EtOAc = 50:50至 30:70	6-((1-異丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(301 mg); MW: 473.43; 產率: 72%; 黃色固體; Mp (°C): 71; R_f: 0.15 (環己烷:EtOAc = 5:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 2.29-2.38 (六重峰, 1H, J = 6.8 Hz, CH₃CHCH₃), 3.03 (s, 3H, CH₃), 3.44 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH₂CH), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.89 (s, 2H, CH₂), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.16-8.27 (m, 4H, 4xArH), 8.96 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 20.9, 22.8 (2xC), 31.6, 36.4, 40.7, 57.2, 57.5, 104.7, 107.2, 121.6, 124.3, 125.2, 128.9, 129.7, 130.4, 132.7, 137.1 (2xC), 138.2, 141.7, 147.3, 154.2, 156.6, 159.3, 159.4; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 401.5 ([MH]⁺, 20), 201.3 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.42 min, 峰面積98%。
69		A SSA 48070 (215 mg, 0.66 mmol); 3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-7-甲基喹啉 SSA 48104 (142 mg, 0.66 mmol); 37% HCl (1.2 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析：SiO₂，環己烷:EtOAc = 50:50至 30:70	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉二鹽酸鹽(151.5 mg); MW: 459.41; 產率: 50%; 灰色固體; Mp (°C): 166.6; R_f: 0.15 (環己烷:EtOAc = 50:50, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.15 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.94-2.04 (六重峰, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂CH₂CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃), 3.55 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂CH₂CH₃), 4.07 (s, 3H, OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 4.98 (s, 2H, CH₂), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.84 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, J = 8.6 Hz, ArH), 8.06 (s, 1H, ArH), 8.18 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH), 9.08 (s, 1H, ArH), 9.28 (d, 1H, J = 1.9 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.1, 22.4, 24.2, 33.2, 34.1, 57.2, 57.7, 104.4, 107.1, 120.1, 124.0, 129.0, 129.9, 130.8, 131.2, 133.5, 134.0, 136.9, 138.8, 146.0, 147.3, 148.8, 154.4, 157.7, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 387.4 ([MH]⁺, 40), 194.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.47 min, 峰面積98%。
70		A SSA 48100 (200 mg, 0.59 mmol); 3-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-7-甲基喹啉 SSA 48104 (132 mg, 0.62 mmol);	層析：SiO₂，環己烷:EtOAc = 100:0至 50:50	3-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉 (119 mg); MW: 400.51; 產率: 50%; 白色固體; Mp (°C): 142.6; R_f: 0.2 (環己烷:EtOAc = 50:50); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.02 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.46-1.58 (六重峰, 2H, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.83-1.94 (六重峰, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂CH₂CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃), 3.23 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.01 (s, 3H, OMe), 4.43 (s, 2H, CH₂), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.29 (d, 1H, J = 9.3 Hz, ArH), 7.37 (s, 1H, ArH),

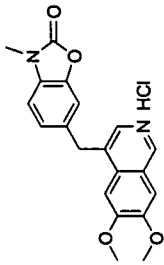
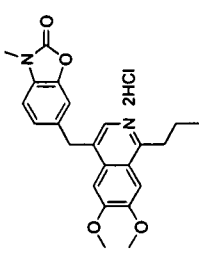
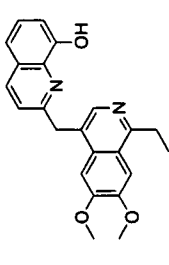
71		A SSA 48072 (300 mg , 0.82 mmol) ; 3-喹啉甲醛 (130 mg , 0.82 mmol) ; 37% HCl (2.5 mL) ; 95°C維持0.5 h。	層析：SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至97:3	7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, ArH), 8.31 (s, 1H, ArH), 8.90 (d, 1H, <i>J</i> = 2.2 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.1, 22.4, 23.6, 32.2, 32.9, 33.2, 57.2, 57.7, 104.4, 107.1, 120.0, 123.9, 129.0, 129.9, 130.8, 131.2, 133.5, 133.9, 136.9, 138.6, 145.9, 147.5, 149.0, 154.4, 157.9, 159.7; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 401.4 ([MH]⁺, 40), 201.3 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.87 min, 峰面積98%。 3-((1-環己基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽(131 mg); MW: 485.45; 產率: 33%; 橙色固體; Mp (°C): 105.7°C; <i>R</i>_f: 0.25 (環己烷:EtOAc = 97:3, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.51-2.16 (m, 10H, 5xCH₂), 3.98-4.02 (m, 1H, CH), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 5.02 (s, 2H, CH₂), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.87 (s, 1H, ArH); 7.98 (t, 1H, <i>J</i> = 8.11 Hz, ArH), 8.19 (t, 1H, <i>J</i> = 7.06 Hz, ArH), 8.28-8.31 (m, 3H, 3xArH), 9.14 (s, 1H, ArH), 9.37 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 26.67, 27.11 (2xC), 32.72 (2xC), 33.36, 40.84, 57.21, 57.70, 104.54, 106.85, 121.37, 123.32, 130.33, 130.55, 130.73, 131.04, 131.73, 134.55, 136.35, 137.14, 138.17, 146.62, 147.84, 154.43, 159.76, 161.06; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 413.4 ([MH]⁺, 84); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.14 min, 峰面積99.9%。
72		A SSA 39098 (198 mg , 0.64 mmol) ; 異喹啉-3-甲醛 TTA 46014B (100 mg , 0.64 mmol) ; 37% HCl (1.6 mL) ; 90°C維持0.5 h。	層析：SiO₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至96:4	1-乙基-4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽(29.3 mg); MW: 431.35; 產率: 11%; 黃色固體; Mp (°C): 213.1; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.57 (t, 3H, <i>J</i> = 7.6 Hz, CH₃), 3.60 (q, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz, CH₂), 4.02 (s, 3H, OMe), 4.11 (s, 3H, OMe), 5.11 (s, 2H, CH₂), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 8.01 (m, 1H, ArH), 8.16-8.22 (m, 3H, 3xArH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz ArH), 9.80 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 13.91, 26.02, 34.11, 57.24, 57.68, 104.27, 107.0, 123.70, 125.87, 127.96, 128.46, 129.08, 131.18, 131.54, 132.04, 137.05, 138.35, 140.74, 143.72, 149.55, 154.52, 159.33, 159.87; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 359.3 ([MH]⁺, 100), HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.56 min, 峰面積99.9%。

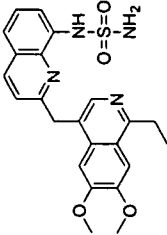
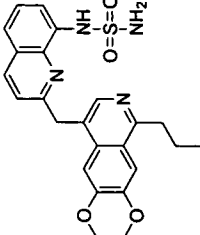
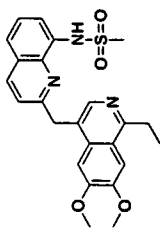
73		B (a) SSA 48106 (330 mg, 0.85 mmol); DMF (9 mL); CS₂CO₃ (830 mg, 2.55 mmol); 2-溴乙醯胺(188 mg, 1.36 mmol); 80°C 隔夜。	層析：SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噻啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)乙醯胺二鹽酸鹽(105 mg); MW: 518.43; 產率: 24%; 灰色固體; Mp (°C): 188.2; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.11 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.97 (m, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 3.53 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 3H, OMe), 5.05 (s, 2H, CH₂), 5.32 (s, 2H, CH₂), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.67-7.71 (m, 1H, ArH), 7.78-7.82 (m, 2H, 2xArH), 7.88-7.90 (m, 2H, 2xArH), 8.38 (s, 1H, ArH), 9.0 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.10, 24.21, 34.13, 35.18, 57.25, 57.90, 68.85, 104.18, 107.23, 116.54, 122.70, 124.0, 124.45, 128.61, 130.54, 131.26, 131.48, 131.73, 137.04, 148.28, 149.63, 154.50, 157.84, 158.29, 160.07, 172.40; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 446.4 ([MH]⁺, 31); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.67 min, 峰面積99.9%。
74		A ANP 27102 (200 mg, 0.71 mmol); 3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-7-甲基-噻啉 (152 mg, 0.71 mmol);	層析：SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	3-((6,7-二甲氧基異噻啉-4-基)甲基)-7-甲基噻啉 (76 mg); MW: 344.41; 產率: 31%; 白色固體; Mp (°C): 168.4; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.47 (s, 2H, CH₂), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.30 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH); 7.52 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 8.36 (s, 1H, ArH), 8.89 (s, 1H, ArH), 9.01 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 21.76, 33.93, 55.92, 56.01, 101.67, 106.09, 124.89, 126.04, 127.02, 127.35, 128.16, 129.11, 131.15, 131.65, 134.33, 139.34, 142.79, 147.32, 149.76, 150.16, 151.36, 153.10; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 345.4 ([MH]⁺, 44); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.28 min, 峰面積99.9%。
75		D (a) ANP 49102A (200 mg, 0.42 mmol); tBuOH (19 mL); NaBH₄ (20 mg, 0.51 mmol); 140°C (回流)維持2 h。	層析：SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至97:3	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噻啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)乙醇 (52 mg); MW: 505.39; 產率: 24%; 黃色固體; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.13 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.98 (m, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 3.55 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH₂), 4.06 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, OMe), 4.14 (t, 2H, J = 4.5 Hz, CH₂), 4.49 (t, 2H, J = 4.2 Hz, CH₂), 5.36 (s, 2H, CH₂), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.69-7.88 (m, 5H, 5xArH), 8.39 (s, 1H, ArH), 8.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.11, 24.21, 34.14, 35.22, 57.27, 57.95, 61.11, 72.59, 104.30, 107.24, 115.41, 121.60, 124.01, 124.33, 128.74, 130.46, 131.27, 131.65, 131.73, 137.06, 148.18, 150.53, 154.49, 157.68, 158.27, 160.04; 峰面積99.9%。

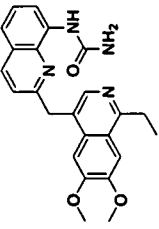
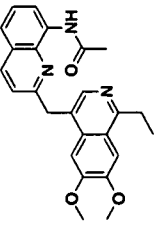
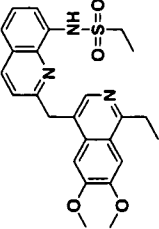


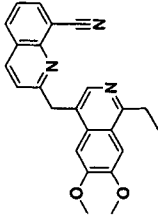
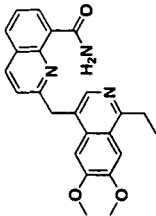
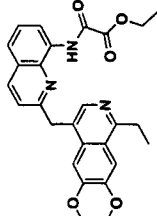
				MS-ESI m/z (% rel. Int.): 433.1 ([MH] ⁺ , 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.75 min, 峰面積99.9%
76		C (a) LPO 50016B (131 mg, 0.28 mmol); 乙酸酐 (32 μL, 0.34 mmol); Et₃N (79.4 μL, 0.57 mmol); 無水THF (2 mL). 4°C維持2 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2至95:5	<i>N</i>-(2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-基)胺基)乙基)乙酰胺二鹽酸鹽(38 mg); MW: 575.53; 產率: 23%; 米色固體; <i>R</i>_f: 0.2 (CH₂Cl₂:MeOH = 96:4, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.17 (t, 3H, <i>J</i> = 7.3 Hz, CH₃), 1.99-2.06 (m, 5H, COCH₃ & CH₂CH₂CH₃), 3.57 (t, 4H, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2xNCH₂), 3.80-3.84 (m, 5H, OMe & CH₂CH₂CH₃), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.15 (s, 3H, OMe), 4.60 (s, 2H, CH₂), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz, ArH), 7.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz, <i>J</i> = 9.2 Hz, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz, ArH), 8.13 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.2, 22.4, 24.2, 31.5, 34.1, 38.9, 43.5, 56.4, 57.2, 57.7, 104.5, 107.0, 109.5, 120.1, 123.8, 123.9, 124.0, 124.1, 129.9, 130.1, 131.7, 137.5, 142.3, 152.6, 154.5, 157.7, 159.0, 159.7, 175.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 503.4 ([MH]⁺, 20), 252.3 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.72 min, 峰面積99%。
77		H (a) LPO 50012 (120 mg, 0.27 mmol); 2-(二-第三基磷基聯苯) (0.8 mg, 2.75 μmol), 2N EtNH₂之THF溶液 (206 μL, 0.41 mmol), Pd(OAc)₂ (0.6 mg, 2.75 μmol); <i>t</i>BuOK (43 mg, 0.38 mmol); 甲苯 (1.5 mL); 100°C維持6 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-<i>N</i>-乙基-6-甲氧基喹啉-2-胺二鹽酸鹽(19 mg); MW: 518.48; 產率: 14%; 米色固體; Mp (°C): 82; <i>R</i>_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.16 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.47 (t, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz, NCH₂CH₃), 1.96-2.06 (六重峰, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3.57 (t, 2H, <i>J</i> = 7.3 Hz, NCH₂), 3.76-3.83 (m, 5H, OMe & CH₂CH₂CH₃), 4.08 (s, 3H, OMe), 4.15 (s, 3H, OMe), 4.64 (s, 2H, CH₂), 7.21 (d, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, ArH), 7.40 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 9.2 Hz, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.81-7.82 (m, 2H, 2xArH), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz, ArH), 8.12 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 13.9, 14.2, 24.2, 31.5, 34.1, 39.0, 56.4, 57.2, 57.6, 104.4, 107.0, 109.6, 119.8, 123.8 (3xC), 123.9, 130.0, 130.1, 131.6, 137.4, 142.3, 152.3, 154.4, 157.7, 158.9, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 446.5 ([MH]⁺, 20), 223.8 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.68 min, 峰面積99%。

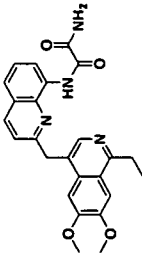
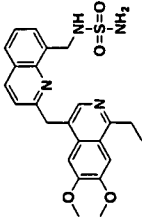
78	A SSA 48084 (300 mg , 0.93 mmol) ; 2-甲基喹啉-6-甲醛 (159 mg , 0.93 mmol) ; 37% HCl (1.4 mL) ; 95°C 維持0.5 h。	層析：SiO ₂ ，環己烷:EtOAc = 50:50至30:70	6-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽(84 mg); MW: 457.39; 產率: 20%; 白色固體; Mp (°C): 204.9; R _f : 0.15 (環己烷:EtOAc = 50:50, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.35-1.41 (m, 2H, CH ₂ CH ₂), 1.54-1.61 (m, 2H, CH ₂ CH ₂), 3.00-3.05 (m, 4H, CHCH ₂ & CH ₃), 3.98 (s, 3H, OMe), 4.11 (s, 3H, OMe), 4.87 (s, 2H, CH ₂), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 8.04 (s, 1H, ArH), 8.15-8.22 (m, 4H, 4xArH), 8.95 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 9.5 (2xC), 13.6, 20.9, 36.3, 57.1, 57.4, 104.6, 107.4, 121.5, 125.2, 125.4, 128.9, 129.6, 130.2, 132.3, 136.4, 137.0, 138.2, 141.9, 147.3, 154.2, 157.5, 159.2, 159.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 385.3 ([MH] ⁺ , 20), 193.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.27 min, 峰面積98%。
79	A ANP 27102 (300 mg , 1.06 mmol) ; 3-甲醯基-6-甲基色酮 (199 mg , 1.06 mmol) ; 37% HCl (2.5 mL) ; 90°C 維持25 min。	層析：SiO ₂ ，CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲基-4 <i>H</i> -吡喃-4-酮鹽酸鹽(82 mg); MW: 397.85; 產率: 19%; 淺黃色固體; Mp (°C): 206.6; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 2.45 (s, 3H, CH ₃), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.14 (s, 3H, OMe), 4.36 (s, 2H, CH ₂), 7.46 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, J = 8.7 Hz, ArH), 7.77 (s, 2H, 2xArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 8.32 (s, 2H, 2xArH), 9.25 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 21.16, 26.63, 57.22, 57.82, 104.06, 109.10, 119.43, 122.04, 124.44, 125.57, 125.68, 130.50, 134.76, 136.91, 137.25, 137.34, 142.28, 154.46, 156.40, 157.39, 160.03, 179.06; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 362.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.13 min, 峰面積99.9%。
80	A ANP 27102 (300 mg , 1.06 mmol) ; 色酮-3-甲醛 (184 mg , 1.06 mmol) ; 37% HCl (2.5 mL) ; 90°C 維持25 min。	層析：SiO ₂ ，CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4 <i>H</i> -吡喃-4-酮鹽酸鹽(58 mg); MW: 383.82; 產率: 14%; 淺黃色固體; Mp (°C): 208.3; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 4.04 (s, 3H, OMe), 4.13 (s, 3H, OMe), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 7.47 (t, 1H, J = 8.1 Hz ArH), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz ArH), 7.75-7.78 (m, 3H, 3xArH), 7.92 (s, 1H, ArH), 8.14 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 6.5 Hz, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH), 8.34 (s, 1H, ArH), 9.25 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 26.58, 57.06, 57.65, 103.93, 109.04, 119.60, 122.23, 124.72, 125.51, 126.42, 126.85, 130.45, 134.59, 165.66, 137.28, 142.32, 154.45, 157.51, 158.10, 160.03, 179.03; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 348.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵

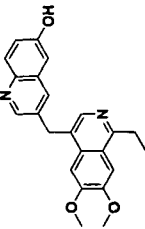
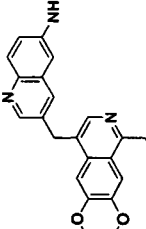
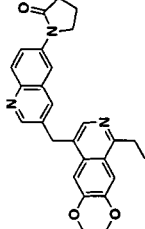
				測UV 254 nm, RT = 3.85 min, 峰面積99.9%
81		A ANP 27102 (300 mg, 1.06 mmol); 3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-甲醛 (188 mg, 1.06 mmol); 37% HCl (2.5 mL); 90°C維持25 min。	層析：SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮鹽酸鹽(103.5 mg); MW: 386.83; 產率: 25%; 黃色固體; Mp (°C): 172.4; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 97:3, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 3.37 (s, 3H, CH ₃), 4.02 (s, 3H, OMe), 4.05 (s, 3H, OMe), 4.60 (s, 2H, CH ₂), 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz ArH), 7.22-7.25 (m, 2H, 2xArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.29 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 28.47, 36.69, 57.07, 57.46, 104.10, 109.08, 110.06, 111.26, 125.61, 125.86, 130.49, 132.30, 134.09, 135.83, 137.29, 142.69, 144.53, 154.38, 156.55, 159.84; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 351.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.63 min, 峰面積99.9%。
82		A SSA 39102 (200 mg, 0.61 mmol); 3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-甲醛 (113 mg, 0.64 mmol); 37% HCl (1.2 mL); 95°C維持0.5 h。	層析：SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	6-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮二鹽酸鹽(63.0 mg); MW: 428.91; 產率: 24%; 黃色固體; Mp (°C): 207.9; R _f : 0.2 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.12 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.94-2.01 (六重峰, 2H, J = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.39 (s, 3H, NCH ₃), 3.50 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4.02 (s, 3H, OMe), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.59 (s, 2H, CH ₂), 7.15-7.29 (m, 3H, 3xArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 8.10 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.1, 24.1, 28.5, 34.0, 36.7, 57.1, 57.4, 104.9, 106.8, 110.0, 111.2, 123.8, 125.8, 129.8, 132.3, 134.1, 134.2, 137.1, 144.5, 154.1, 156.5, 156.9, 159.1; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 393.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.11 min, 峰面積98%。
83		A SSA 39098 (6.3 g, 20.23 mmol); 8-羥基喹啉-2-甲醛 (3.5 g, 20.2 mmol); 37% HCl (30 mL); 100°C維持30 min	層析：SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至90:10	2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚(6.31 g); MW: 374.43; 產率: 83%; 淺黃色固體; Mp (°C): 147.3-150.2; ¹ H NMR (CDCl ₃ , δ): 1.46 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH ₃), 1.95 (bs, 1H, OH), 3.25 (q, J = 7.8 Hz, 2H, CH ₂), 3.84 (s, 3H, CH ₃), 3.99 (s, 3H, CH ₃), 4.62 (s, 2H, CH ₂), 7.16 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.22-7.44 (m, 5H, 5xArH), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.41 (s, 1H, ArH); MS-ESI m/z (% rel. int.): 375.2 ([MH] ⁺ , 97); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.81 min, 峰面積91%。

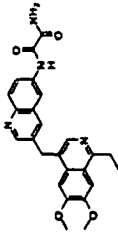
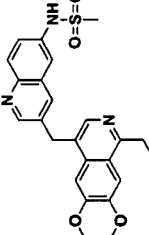
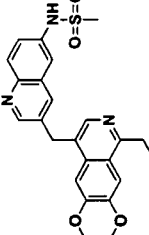
84		I RBO 51118B (336 mg, 0.90 mmol); 1,4-二噁烷 (20 mL); 磺醯胺 (865 mg, 9.0 mmol); 回流 16 h。	層析：SiO₂, 溶離劑 CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	<i>N</i>-2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺 (108 mg); MW: 452.53; 最後一步產率: 27%; 在CH₃CN中再結晶之後; 白色結晶固體; Mp (°C): 209.6-210.9; ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 3.25 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.99 (s, 3H, CH₃), 4.62 (s, 2H, CH₂), 4.78 (bs, 2H, NH₂), 7.34 (m, 3H, ArH), 7.48 (m, 2H, 2xArH), 7.78 (m, 1H, ArH), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 8.37 (s, 1H, ArH), 9.06 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆, δ): 12.9, 27.4, 54.9, 55.6, 55.7, 103.0, 104.1, 113.2, 120.3, 121.85, 122.4, 125.8, 126.2, 126.4, 131.1, 134.3, 136.4, 137.2, 141.0, 149.3, 152.0, 159.0, 159.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 453.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.31 min, 峰面積98.8%。
85		I LPO 55056D (208 mg, 0.54 mmol); 1,4-二噁烷 (13 mL); 磺醯胺 (516 mg, 5.368 mmol); 15 h, 110°C。	層析：SiO₂, 溶離劑 CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	<i>N</i>-2-((1-丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺 (132 mg); MW: 466.55; 最後一步產率: 53%; 白色固體; Mp (°C): 221.9; <i>R_f</i>: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 0.99 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 1.78-1.85 (六重峰, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 3.14 (t, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz, CH₂CH₂), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 4.67 (s, 2H, CH₂), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.48-7.56 (m, 4H, 4xArH), 7.63-7.68 (m, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, ArH), 8.37 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-d₆, δ): 14.1, 21.7, 36.2, 39.8, 55.6, 55.7, 103.0, 104.3, 113.2, 120.3, 122.2, 122.4, 125.7, 126.2, 126.3, 131.1, 134.3, 136.4, 137.2, 141.1, 149.3, 152.0, 158.1, 159.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 467.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.37 min, 峰面積99%。
86		C (d) RBO 51118B (100 mg, 0.27 mmol); CH₂Cl₂ (10 mL); 吡啶 (43 μL, 0.53 mmol); 甲烷磺醯氯 (21 μL, 0.27 mmol); 70°C維持 30 min (微波)。	層析：SiO₂, EtOAc:MeOH = 100:0至90:10	<i>N</i>-2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)甲烷磺醯胺 (100 mg); MW: 451.54; 產率: 83%; 白色固體; Mp (°C): 160.1-162.4; <i>R_f</i>: 0.25 (EtOAc:MeOH = 90:10); ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.56 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.09 (s, 3H, CH₃), 3.50 (q, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (s, 2H, CH₂), 7.37-7.40 (m, 2H, 2xArH), 7.51-7.54 (m, 3H, 3xArH), 7.78-7.82 (m, 1H, ArH), 8.10 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.41 (s, 1H, ArH), 8.80 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 14.0, 25.3, 39.6, 40.2, 56.3, 56.8, 103.6, 104.5, 114.5, 122.0, 122.1, 122.2, 127.1 (2xC), 128.9, 132.3, 133.6, 135.1, 137.3, 137.8, 151.9, 156.2, 157.5, 157.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 452 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測

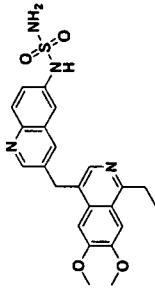
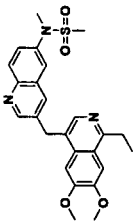
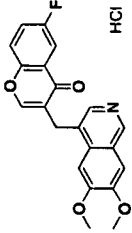
				UV 254 nm, RT = 4.35 min, 峰面積97.6%。
87		C (a) RBO 51118B (100 mg, 0.27 mmol); 氬 AcOH (10 mL); 氬 酸鉀 (21.9 mg, 0.27 mmol); H ₂ O (1 mL); 40°C維持3 h。	過濾沈澱物	1-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)脲 (48 mg); MW: 416.47; 產率: 43%; 白色固體; Mp (°C): 259.7-261.2; ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.33 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.5 Hz), 3.19 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.5 Hz), 3.82 (s, 3H, CH ₃), 3.88 (s, 3H, CH ₃), 4.69 (s, 2H, CH ₂), 6.62 (br s, 2H, NH ₂), 7.35-7.42 (m, 4H, 4xArH), 7.68 (s, 1H, ArH), 8.14 (d, 1H, ArH, J = 8.4 Hz), 8.44 (s, 1H, ArH), 8.50 (dd, 1H, ArH, J = 1.5 Hz & J = 8.4 Hz), 9.44 (br s, 1H, NH); ¹³ C NMR (DMSO-d ₆ , δ): 12.8, 27.4, 39.0, 55.4, 55.5, 103.0, 107.1, 114.2, 118.7, 121.6, 121.9, 125.8, 126.1, 126.6, 131.1, 136.1, 136.4, 136.9, 141.0, 149.2, 151.9, 155.8, 158.4, 159.1; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 417 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.88 min, 峰面積97.9%。
88		C (a) RBO 51118B (120 mg, 0.32 mmol); THF (5 mL); NMP (71 μL, 0.64 mmol); 吡啶 (26 μL, 0.32 mmol); 乙酸酐 (152 μL, 1.61 mmol); RT隔 夜。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至 0:100	<i>N</i> -(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)乙醯胺 (78 mg); MW: 415.48; 產率: 60%; 白色固體; Mp (°C): 210-212.7; <i>R</i> _f : 0.25 (EtOAc); ¹ H NMR (CDCl ₃ , δ): 1.47 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.5 Hz), 2.22 (s, 3H, CH ₃), 3.26 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.5 Hz), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.65 (s, 2H, CH ₂), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.31 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.40-7.51 (m, 2H, 2xArH), 8.00 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 8.37 (s, 1H, ArH), 8.71 (dd, 1H, ArH, J = 1.7 Hz, J = 7.1 Hz), 9.66 (br s, 1H, NH); ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 13.2, 24.7, 28.5, 40.4, 55.7, 55.9, 103.2, 104.1, 116.6, 121.2, 121.5, 122.5, 125.5, 126.3, 126.9, 132.2, 134.0, 137.0, 137.3, 141.8, 149.6, 152.2, 158.6, 160.1, 168.3; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 416 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.13 min, 峰面積96.5%。
89		C (d) RBO 51118B (120 mg, 0.32 mmol); CH ₂ Cl ₂ (10 mL); 吡啶 (52 μL, 0.64 mmol); 乙烷磺醯 氬 (30 μL, 0.32 mmol); 70°C維持3	層析: SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至 90:10	<i>N</i> -(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)乙烷磺醯胺 (60 mg); MW: 465.56; 產率: 40%; 白色固體; Mp (°C): 197.2-198.7; <i>R</i> _f : 0.25 (EtOAc:MeOH = 90:10); ¹ H NMR (CDCl ₃ , δ): 1.26 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.4 Hz), 1.46 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.5 Hz), 3.16 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.4 Hz), 3.25 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.5 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.63 (s, 2H, CH ₂), 7.31-7.35 (m, 3H, 3xArH), 7.45-7.47 (m, 2H, 2xArH), 7.82 (dd, 1H, ArH, J = 3.5 Hz & J = 5.4 Hz), 8.01 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 8.36 (s, 1H, ArH), 8.92 (br s, 1H, NH); ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 8.1, 13.2, 28.5, 29.6, 40.6, 45.8, 55.9, 56.0, 102.9, 104.1, 114.6, 121.9, 122.2, 122.5, 125.3,

		h (微波)。		126.6, 126.8, 132.0, 133.7, 137.1, 137.3, 141.6, 149.6, 152.5, 159.8, 160.2; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 466 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 4.58 min, 峰面積97.2%。
90		H (d) RBO 51116 (3 g , 5.92 mmol) ; DMF (20 mL) ; Zn(CN) ₂ (800 mg , 6.81 mmol) ; Pd(PPh ₃) ₄ (684 mg , 0.60 mmol) ; 180°C維持 10 min (微波)。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至 0:100	2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-甲腈 (1.0 g); MW: 383.44; 產率: 44%; 白色固體; Mp(°C): 191.6-193.9; R _f : 0.3 (EtOAc); ¹ H NMR (CDCl ₃ , δ): 1.44 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.23 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.97 (s, 3H, OCH ₃), 4.05 (s, 3H, OCH ₃), 4.70 (s, 2H, CH ₂), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.47 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.53-7.59 (m, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.97 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz & <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.03 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 8.12 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz & <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.48 (s, 1H, ArH); ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 13.2, 28.5, 41.5, 55.8, 56.7, 103.6, 103.8, 122.5, 123.1, 125.4 (2xC), 125.6, 126.7, 132.2, 132.6 (2xC), 135.6, 136.7 (2xC), 141.2, 149.6, 152.5, 160.3, 163.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 384 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 4.51 min, 峰面積 98.2%。
91		E (b) 90 (300 mg , 0.78 mmol) ; EtOH (10 mL) ; H ₂ O ₂ 35% (236 μL , 2.74 mmol) ; NaOH (1.57 mL , 0.78 mmol) ; 回流3 h。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-甲腈 (147.6 mg); MW: 401.46; 產率: 47%; 白色固體; Mp (°C): 246.3-248.7; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2); ¹ H NMR (CDCl ₃ , δ): 1.47 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.27 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.76 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.68 (s, 2H, CH ₂), 5.80 (br s, 1H, NH), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.42 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.63 (t, 1H, ArH, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.93 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.5 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.15 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.40 (s, 1H, ArH), 8.80 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.5 Hz & <i>J</i> = 7.5 Hz), 10.74 (br s, 1H, NH); ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 13.3, 28.5, 40.7, 55.9, 55.9, 102.7, 104.1, 120.9, 122.5, 124.9, 126.0, 127.0, 127.9, 131.9, 132.2, 134.3, 138.2, 142.0, 144.9, 149.6, 152.4, 160.4, 160.6, 167.6; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 402 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 3.85 min, 峰面積 99.4%。
92		H (c) RBO 51116 (300 mg , 0.59 mmol) ; 1,4-二噁烷 (20 mL) ; Pd ₂ (dba) ₃	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至 50:50	2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯 (170 mg); MW: 473.52; 產率: 61%; 白色固體; Mp (°C): 209.7-212.0; R _f : 0.30 (CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 50:50); ¹ H NMR (CDCl ₃ , δ): 1.40-1.57 (m, 6H, 2xCH ₃), 3.25 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.48 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 4.68 (s, 2H, CH ₂),

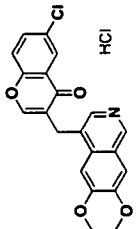
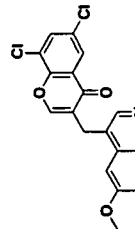
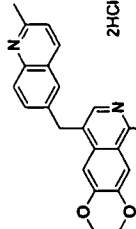
		(11.22 mg , 0.036 mmol) ; Xantphos (68.5 mg , 0.12 mmol) ; 草酸乙酯 (83 mg , 0.71 mmol) ; Cs ₂ CO ₃ (386 mg , 1.19 mmol) ; 回流4 h 。		7.33-7.37 (m, 2H, 2xArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.52-7.54 (m, 2H, 2xArH), 8.01 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 8.44 (s, 1H, ArH), 8.78-8.81 (m, 1H, ArH), 11.49 (br s, 1H, NH); ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 13.1, 14.1, 28.5, 41.1, 55.7, 55.9, 63.6, 103.0, 104.0, 117.6, 122.0, 122.5, 123.1, 125.5, 126.4, 126.6, 132.0, 132.4, 136.9, 137.7, 141.6, 149.5, 152.3, 154.1, 159.8, 160.2, 160.8; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 474 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 4.94 min, 峰面積95.0% 。
93		C (b) RBO 51118B (500 mg , 1.34 mmol) ; Et ₃ N (0.37 mL , 2.66 mmol) ; RBO 56082 (158 mg , 1.47 mmol) ; RT隔夜 。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至 0:100	<i>N'</i> -(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)草醯胺 (500 mg); MW: 444.48; 產率: 30%; 白色固體; Mp (°C): 292.7-295.1; <i>R</i> _f : 0.2 (EtOAc); ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 1.34 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.4 Hz), 3.20 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.4 Hz), 3.77 (s, 3H, OCH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 4.67 (s, 2H, CH ₂), 7.42 (s, 1H, ArH), 7.53-7.62 (m, 3H, 3xArH), 7.69 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 8.23 (br s, 1H, NH), 8.29 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.42 (s, 1H, ArH), 8.54 (br s, 1H, NH), 8.69 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 7.5 Hz), 11.57 (br s, 1H, NH); ¹³ C NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 12.8, 27.4, 39.5, 55.3, 55.6, 102.5, 104.2, 116.20, 121.8, 122.5, 122.9, 125.5, 126.3, 126.4, 131.0, 132.2, 137.0, 137.3, 141.1, 149.2, 151.9, 157.9, 159.1, 159.9, 161.7; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 445 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 4.37 min, 峰面積98.8% 。
94		I RBO 51194 (350 mg , 0.90 mmol) ; 1,4-二噁烷 (10 mL) ; 磺醯胺 (100 mg , 1.04 mmol) ; 回流2 h 。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :EtOAc = 100:0至 0:100	<i>N</i> -(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺 (30 mg); MW: 466.55; 產率: 7%; 白色固體; Mp(°C): 217.0-219.6; <i>R</i> _f : 0.30 (EtOAc); ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 1.33 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.20 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH ₃), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 4.64 (s, 2H, CH ₂), 4.81 (s, 2H, CH ₂), 6.74 (br s, 2H, NH ₂), 7.08 (br s, 1H, NH), 7.41-7.44 (m, 2H, 2xArH), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.54 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.78-7.85 (m, 2H, 2xArH), 8.21 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 8.38 (s, 1H, ArH); ¹³ C NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 12.8, 27.4, 42.5, 55.5, 55.6, 59.7, 102.9, 104.1, 121.2, 121.8, 125.7, 125.9, 126.0, 126.5, 127.5, 131.0, 135.5, 137.0, 141.2, 144.6, 149.2, 151.9, 158.9, 160.0; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 467 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 4.13 min, 峰面積99.0% 。

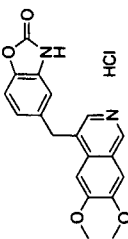
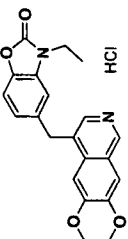
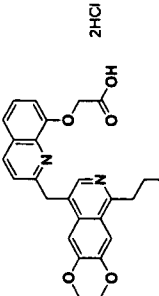
95		A LPO 55016B (793 mg, 3.62 mmol); 37% HCl (15 mL); SSA 39098 (1.14 g, 3.65 mmol); 100°C維持1 h。	過濾沈澱物	3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚(1.10 g); MW: 374.43; 產率: 81%; 淺米色固體; Mp (°C): 225.3-229.0; ¹H NMR (CD₃OD, δ): 1.41 (t, 3H, CH₃, J = 7.6 Hz), 3.25 (q, 2H, CH₂, J = 7.6 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.49 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, 1H, ArH, J = 2.5 Hz), 7.23-7.27 (m, 2H, 2xArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.78 (d, 1H, ArH, J = 9.0 Hz), 7.85 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 8.52 (d, 1H, ArH, J = 2.0 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD, δ): 14.3, 29.1, 34.5, 56.3, 56.4, 103.9, 105.7, 109.4, 123.8, 124.2, 128.5, 129.9, 131.4, 133.4, 134.5, 134.9, 141.3, 142.3, 148.2, 151.5, 154.5, 159.7, 161.6; MS-ESI m/z (% rel. int.): 375 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 3.59 min, 峰面積96.7%。
96		H (c) RBO 56020 (1.00 g, 1.97 mmol); THF (15 mL); Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0.12 mmol); Xantphos (228 mg, 0.39 mmol); 胺基甲酸第三丁酯 (463 mg, 3.95 mmol); Cs₂CO₃ (1.29 g, 3.96 mmol); 140°C維持25 min (微波)。	層析: SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至90:10	3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-胺(627 mg); MW: 373.45; 產率: 85%; 淺黃色固體。Mp (°C): 207- 208.7; R_f: 0.5 (EtOAc: MeOH = 90:10, 游離鹼); ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.47 (t, 3H, CH₃, J = 7.5 Hz), 3.27 (q, 2H, CH₂, J = 7.5 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (br s, 2H, NH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (s, 2H, CH₂), 6.70 (d, 1H, ArH, J = 2.5 Hz), 7.05-7.10 (m, 2H, 2xArH), 7.37 (s, 1H, ArH), 7.52 (d, 1H, ArH, J = 1.2 Hz), 7.84 (d, 1H, ArH, J = 8.9 Hz), 8.31 (s, 1H, ArH), 8.68 (d, 1H, ArH, J = 2.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 13.2, 28.5, 34.1, 55.8, 55.9, 102.6, 104.2, 107.0, 121.0, 122.5, 125.8, 129.5, 130.3, 131.5, 132.3, 133.1, 141.8, 142.2, 144.8, 147.8, 149.5, 152.3, 160.0; MS-ESI m/z (% rel. int.): 374 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 3.67 min, 峰面積95.1%。
97		H (c) RBO 56020 (200 mg, 0.39 mmol); 1,4-二噁烷 (15 mL); Pd₂(dba)₃ (7.48 mg, 0.024 mmol); Xantphos	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ : EtOAc = 100:0至0:100	1-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)吡咯啉-2-酮 (123 mg); MW: 441.52; 產率: 71%; 淺黃色固體; Mp (°C): 198.4-199.5; R_f: 0.1 (EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.48 (t, 3H, CH₃, J = 7.5 Hz), 2.17-2.24 (m, 2H, CH₂), 2.64 (t, 2H, CH₂, J = 16.2 Hz), 3.28 (q, 2H, CH₂, J = 7.5 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (t, 2H, CH₂, J = 7.0 Hz), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.46 (s, 2H, CH₂), 7.02 (s, 1H, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH), 7.71 (d, 1H, ArH, J = 1.8 Hz), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.04-8.06 (m, 2H, 2xArH), 8.32

			(45.7 mg , 0.079 mmol) ; 吡咯啉酮 (60 μL , 0.80 mmol) ; Cs ₂ CO ₃ (257 mg , 0.79 mmol) ; 160°C維持 5 min (微波)。		(s, 1H, ArH), 8.88 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.2 Hz); ¹³ C NMR (CDCl ₃ , δ): 13.2, 17.8, 28.5, 32.7, 33.9, 48.7, 55.8, 55.9, 102.4, 104.2, 115.9, 122.3, 122.5, 125.4, 128.1, 129.6, 131.4, 133.3, 134.2, 137.7, 141.8, 144.1, 149.5, 150.7, 152.4, 160.2, 174.4; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 442 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 3.66 min, 峰面積96.4%。
98			C (b) 96 (567 mg , 1.52 mmol) ; THF (10 mL) ; Et₃N (0.41 mL , 2.95 mmol) ; RBO 56082 (180 mg , 1.67 mmol) ; RT隔夜。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	<i>N</i>-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-6-基)草醯胺 (306 mg); MW: 444.48; 產率: 45%; 白色固體; Mp (°C): 234.1-237.4; <i>R</i>_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ): 1.34 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.21 (q, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (s, 2H, CH₂), 7.37 (s, 1H, ArH), 7.44 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 8.04-8.09 (m, 2H, 2xArH), 8.15 (br s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.34 (br s, 1H, NH), 8.38 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.1 Hz), 8.83 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.1 Hz), 10.87 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ): 11.7, 26.3, 31.5, 54.5, 54.5, 101.6, 103.2, 115.0, 120.7, 122.2, 125.3, 126.5, 128.0, 129.4, 132.8, 132.9, 134.7, 139.8, 142.5, 148.2, 149.7, 150.9, 157.8, 158.0, 160.8; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 445 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.43 min, 峰面積99.3%。
99			C (d) 96 (200 mg , 0.54 mmol) ; CH₂Cl₂ (15 mL) ; 吡啶 (86 μL , 1.07 mmol) ; 甲磺醯氯 (41 μL , 0.53 mmol) ; 70°C維持1 h10 (微波)。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至 80:20	<i>N</i>-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)噻啉-6-基)甲磺醯胺 (113 mg); MW: 451.54; 產率: 47%; 白色固體; Mp (°C): 219.7-222.4; <i>R</i>_f: 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10); ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.49 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.04 (s, 3H, CH₃), 3.29 (q, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (s, 2H, CH₂), 6.67 (br s, 1H, NH), 7.01 (s, 1H, ArH), 7.38-7.42 (m, 2H, 2xArH), 7.50 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.68 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.1 Hz), 8.05 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 8.29 (s, 1H, ArH), 8.92 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.1 Hz); ¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ): 12.6, 27.3, 32.5, 39.0, 55.2, 55.3, 102.4, 104.1, 114.2, 121.8, 122.8, 126.3, 128.0, 129.6, 130.6, 133.7, 134.0, 136.5, 140.7, 143.3, 149.3, 150.3, 152.1, 159.1; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 452 ([MH]⁺, 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 3.67 min, 峰面積97.8%。

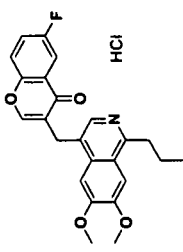
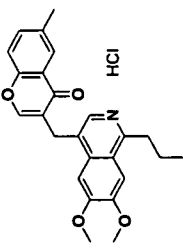
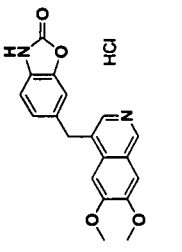
100 	I 96 (350 mg , 0.94 mmol) ; 1,4-二噁烷 (15 mL) ; 磺醯胺 (901 mg , 9.37 mmol) ; 回流隔夜。	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至 90:10	<i>N</i>-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)磺醯胺(10.6 mg); MW: 452.53; 產率: 2.5%; 白色固體; Mp (°C): 227.0-230.8; R_f: 0.4 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10); ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 1.34 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.22 (q, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂), 7.23 (br s, 2H, NH₂), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.42-7.45 (m, 3H, 3xArH), 7.85-7.88 (m, 2H, 2xArH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.82 (br s, 1H, NH), 9.88 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-d₆, δ): 12.8, 27.4, 32.5, 55.6 (2xC), 102.5, 104.3, 111.5, 121.9, 126.4, 128.1, 129.3, 130.6, 133.1, 133.9, 137.6, 141.1, 142.6, 149.3, 149.6, 152.0, 158.9 (1xC, 未見); MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 453 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 3.76 min, 峰面積97.2%。
101 	B (a) 99 (83 mg , 0.18 mmol) ; CH₃CN (15 mL) ; Cs₂CO₃ (66 mg , 0.20 mmol) ; CH₃I (12 μL , 0.19 mmol) ; 80°C維持 11 min (微波)。	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	<i>N</i>-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)-<i>N</i>-甲基甲烷磺醯胺(30 mg); MW: 465.56; 產率: 35%; 灰白色固體; Mp (°C): 178.0-178.5; R_f: 0.8 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10); ¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.48 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.84 (s, 3H, CH₃), 3.29 (q, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.9 Hz), 3.38 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (s, 2H, CH₂), 7.02 (s, 1H, ArH), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.60 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.3 Hz), 7.63-7.74 (m, 2H, 2xArH), 8.08 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.0 Hz), 8.30 (s, 1H, ArH), 8.98 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.1 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 13.2, 28.5, 33.9, 35.6, 38.0, 55.9, 56.0, 102.3, 104.3, 122.6, 123.5, 125.2, 127.1, 128.1, 130.5, 131.4, 133.8, 134.4, 139.6, 141.8, 145.6, 149.6, 152.0, 152.5, 160.3; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. int.): 466 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT= 3.78 min, 峰面積98.9%。
102 	A LPO 22102 (200 mg , 0.71 mmol) ; 6-氟-3-甲醯基色酮 (141 mg , 0.73 mmol) ; 37% HCl (1.2 mL) ; EtOH (1.2 mL) ; 90°C維持25 min。	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-氟-4<i>H</i>-呋烯-4-酮鹽酸鹽(119 mg); MW: 401.82; 產率: 42%; 灰白色固體; Mp (°C): 240.8; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (s, 2H, CH₂), 7.55-7.69 (m, 2H, 2xArH), 7.75-7.80 (m, 3H, 3xArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 8.40 (s, 1H, ArH), 9.28 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 26.50, 57.04, 57.65, 103.92, 109.02, 110.70, 111.02, 121.68, 122.19, 122.30, 123.57, 123.91, 125.53, 130.51, 134.42, 137.29, 142.34, 154.45, 157.64, 161.46 (d, CF, <i>J</i> = 206.4 Hz), 178.26; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 366.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A,

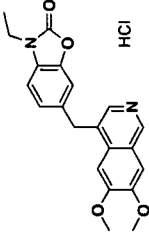
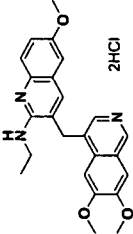
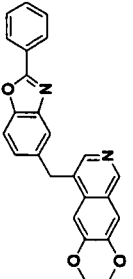


103		A LPO 22102 (300 mg, 1.06 mmol); 6-氯-3-甲氧基色酮 (221 mg, 1.06 mmol); 37% HCl (2.5 mL); EtOH (2.5 mL); 90°C 維持25 min。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	偵測UV 254 nm, RT = 4.04 min, 峰面積99.9%。 6-氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4<i>H</i>-吡烯-4-酮鹽酸鹽 (39.7 mg); MW: 418.27; 產率: 9%; 淺黃色固體; Mp (°C): 203.7-207.2; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (s, 2H, CH₂), 7.47 (d, 1H, ArH), 8.14-8.15 (m, 2H, Hz), 7.63-7.67 (m, 2H, 2xArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 8.14-8.15 (m, 2H, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 9.22 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 28.88, 60.50, 61.06, 106.99, 111.66, 124.13, 125.07, 127.96, 128.29, 128.92, 132.97, 135.57, 137.23, 138.40, 139.79, 144.62, 156.92, 158.73, 160.00, 162.35, 180.15; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 382.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.37 min, 峰面積99.9%。
104		A LPO 22102 (300 mg, 1.06 mmol); 6,8-二氯-3-甲氧基色酮 (257 mg, 1.06 mmol); 37% HCl (2.5 mL); EtOH (2.5 mL); 90°C 維持25 min。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	6,8-二氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4<i>H</i>-吡烯-4-酮鹽酸鹽 (179.7 mg); MW: 452.72; 產率: 37%; 黃色固體; Mp (°C): 207.8; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (s, 2H, CH₂), 7.69-7.80 (m, 3H, 3xArH), 8.06 (s, 1H, ArH), 8.35 (m, 2H, 2xArH), 9.24 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 28.0, 59.39, 59.98, 105.79, 110.74, 124.48, 126.63, 127.09, 127.67, 128.18, 132.17, 134.25, 135.81, 137.20, 138.84, 143.76, 153.82, 156.01, 158.84, 161.54, 178.72; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 416.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.74 min, 峰面積99.9%。
105		A TTA 241258B (300 mg, 1.01 mmol); 2-甲基喹啉-6-甲醛 (172.7 mg, 1.01 mmol); 37% HCl (1.4 mL); EtOH (1.4 mL); 90°C 維持25 min	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	6-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉-4-酮鹽酸鹽 (78.4 mg); MW: 431.35; 產率: 18%; 綠色固體; Mp (°C): 70.8; <i>R</i>_f: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.02 (s, 3H, CH₃), 3.19 (s, 3H, CH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.89 (s, 2H, CH₂), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, 1H, ArH), <i>J</i> = 8.64 Hz), 8.15-8.26 (m, 4H, ArH), 8.96 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.64 Hz); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 18.17, 20.86, 36.27, 57.15, 57.42, 104.57, 107.24, 121.50, 124.51, 125.19, 128.91, 129.56, 130.20, 132.53, 136.47, 137.05, 138.12, 141.89, 147.30, 154.10, 154.18, 159.24, 159.28; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 359.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.17 min, 峰面積99.9%。

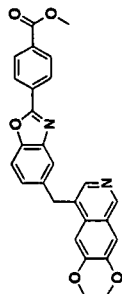
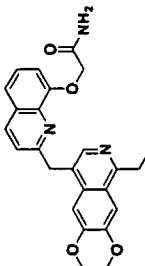
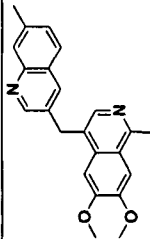
106		C (c) ANP 49184A (200 mg, 0.58 mmol); Et ₃ N (88 µL, 0.63 mmol); CDI (108 mg, 0.66 mmol); CH ₂ Cl ₂ (7 mL); 0°C至RT維持5 h。	過濾沈澱物	5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮鹽酸鹽 (39 mg); MW: 372.80; 產率: 63%; 白色固體; Mp (°C): 200.5-214.7; ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 4.05 (s, 3H, OCH ₃), 4.07 (s, 3H, OCH ₃), 4.59 (s, 2H, CH ₂), 7.06-7.11 (m, 2H, 2xArH), 7.19 (m, 1H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, ArH), 9.31 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 36.85, 57.18, 57.56, 104.13, 109.08, 111.03, 111.42, 124.03, 125.63, 130.47, 132.37, 135.22, 135.93, 137.34, 142.61, 144.49, 154.42 (2xC), 159.86; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 337.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.59 min, 峰面積99.9%。
107		B (a) 106 (65.7 mg, 0.19 mmol); K ₂ CO ₃ (30 mg, 0.21 mmol); 溴乙烷 (17 µL, 0.234 mmol); 丙酮 (3 mL); 60°C隔夜。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-乙基苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮鹽酸鹽 (40.8 mg); MW: 400.86; 產率: 52%; 白色固體; Mp (°C): 191.8; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.13 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.2 Hz), 3.88 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.2 Hz), 4.05 (s, 3H, OCH ₃), 4.07 (s, 3H, OCH ₃), 4.64 (s, 2H, CH ₂), 7.12-7.16 (m, 1H, ArH), 7.23-7.26 (m, 2H, 2xArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 8.22 (s, 1H, ArH), 9.32 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 13.12, 36.82, 38.17, 57.05, 57.45, 104.08, 109.05, 110.48, 111.08, 124.20, 125.60, 130.46, 132.89, 135.52, 135.88, 137.35, 142.61, 143.20, 154.43, 156.15, 159.91; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 365.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.97 min, 峰面積99.9%。
108		F (a) ANP 49102A (56 mg, 0.117 mmol)之MeOH (2.5 mL); KOH 85% (262.6 mg, 3.98 mmol)之MeOH/H ₂ O溶液(0.8 mL/0.8 mL); 100°C隔夜。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)噁唑-8-基)氧基)乙酸二鹽酸鹽 (47.3 mg); MW: 519.42; 產率: 78%; 黃色固體; Mp (°C): 192.5; R _f : 0.15 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.14 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.33 Hz), 2.00 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.56 Hz), 3.55 (t, 2H, CH ₂ , J = 7.59 Hz), 4.09 (s, 3H, OCH ₃), 4.12 (s, 3H, OCH ₃), 5.20 (s, 2H, OCH ₂), 5.28 (s, 2H, CH ₂), 7.62-7.69 (m, 2H, 2xArH), 7.77-7.89 (s, 4H, 4xArH), 8.40 (s, 1H, ArH), 8.95 (d, 1H, ArH, J = 8.63 Hz); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.11, 24.21, 34.12 (2xC), 57.25, 57.86, 67.30, 104.20, 107.22, 116.28, 122.57, 123.99, 124.38, 128.74, 130.47, 131.20, 131.28, 132.13, 137.05, 145.96, 147.93, 149.77, 154.49, 158.26, 160.03, 172.20; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 447.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.73 min, 峰面積99.9%。

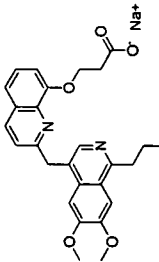
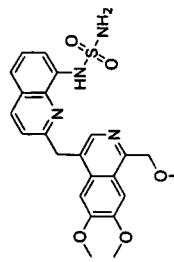


109		A SSA 39102 (200 mg, 0.61 mmol); 6-氟-3-甲醯基色酮 (122.8 mg, 0.64 mmol); 37% HCl (1.2 mL); EtOH (1.2 mL); 90°C 維持30 min。	層析：SiO ₂ ，CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噻啉-4-基)甲基)-6-氟-4<i>H</i>-吡啶-4-酮鹽酸鹽 (26.8 mg); MW: 443.90; 產率: 10%; 白色固體; Mp (°C): 189.5; <i>R</i>_f: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 98:2); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.11 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.26 Hz), 1.99 (q, 3H, CH₂, <i>J</i> = 7.3 Hz), 3.58 (t, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.32 Hz), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (s, 2H, CH₂), 7.40-7.52 (m, 3H, 3xArH), 7.85 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.79 Hz; <i>J</i> = 8.07 Hz), 8.00 (s, 1H, ArH), 8.28 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 13.99, 23.45, 24.83, 32.55, 56.40, 57.11, 103.99, 104.72, 110.48, 110.79, 120.53, 120.65, 122.32, 122.66, 124.64, 124.74, 128.85, 131.32, 135.34, 152.40, 152.68, 155.24, 155.49, 157.19, 159.72 (d, CF, <i>J</i> = 248.3 Hz), 176.27, 176.30; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 408.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.49 min, 峰面積99.9%。
110		A SSA 39102 (300 mg, 0.92 mmol); 6-甲醯基-6-甲基色酮 (173 mg, 0.92 mmol); 37% HCl (2.5 mL); EtOH (2.5 mL); 90°C 維持25 min。	層析：SiO ₂ ，CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至99:1	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噻啉-4-基)甲基)-6-甲基-4<i>H</i>-吡啶-4-酮鹽酸鹽 (90 mg); MW: 439.93; 產率: 22%; 橙色固體; Mp (°C): 177-191.1; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.07 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.49 Hz), 1.88-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.44 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.45 Hz), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (s, 2H, CH₂), 7.46 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.64 Hz), 7.60 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.64 Hz), 7.68 (s, 1H, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.07, 20.96, 24.11, 26.43, 34.01, 57.12, 57.58, 104.68, 106.72, 119.39, 122.11, 123.68, 124.40, 125.58, 129.73, 133.01, 136.86, 137.07, 137.24, 154.18, 156.39, 156.51, 157.44, 159.31, 179.01; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 404.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.69 min, 峰面積99.9%。
111		C (c) ANP 49184A (311 mg, 0.90 mmol); Et₃N (137 μL, 0.99 mmol); CDI (167 mg, 1.03 mmol); CH₂Cl₂ (9 mL); 0°C 維持5 h。	層析：SiO ₂ ，CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至96:4	6-((6,7-二甲氧基異噻啉-4-基)甲基)苯并[<i>d</i>]噁唑-2(3<i>H</i>)-酮鹽酸鹽 (41.9 mg); MW: 372.80; 產率: 34%; 白色固體; Mp (°C): 191.8; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 96:4, 游離鹼); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (s, 2H, CH₂), 6.82-6.84 (m, 3H, 3xArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 9.06 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 39.97, 60.40, 60.60, 106.49, 111.89, 113.92, 114.21, 128.16, 128.27, 132.94, 133.42, 135.37, 138.04, 139.88, 145.06, 148.43, 156.87, 159.73, 162.26; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 337.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.51 min, 峰面積99.9%。

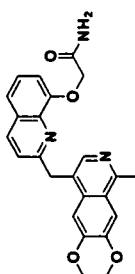
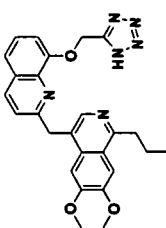
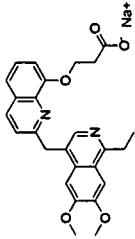
112		B (a) 111 (50 mg , 0.15 mmol) ; K ₂ CO ₃ (23 mg , 0.16 mmol) ; 溴乙烷 (14 μL , 0.18 mmol) ; 丙酮 (3 mL) ; 60°C 隔夜。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-乙基苯并[d]噁唑-2-(3 <i>H</i>)-酮鹽酸鹽(30 mg); MW: 400.86; 產率: 50%; 白色固體; Mp (°C): 188.9; <i>R</i> _f : 0.3 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2, 游離鹼); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.33 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.89 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.05 (s, 3H, OCH ₃), 4.06 (s, 3H, OCH ₃), 4.61 (s, 2H, CH ₂), 7.17-7.28 (m, 3H, 3xArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 9.32 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 13.31, 36.77, 38.33, 57.21, 57.60, 104.12, 109.17, 110.22, 111.51, 125.65, 125.90, 130.42, 131.28, 133.94, 135.85, 137.36, 142.63, 144.61, 154.43, 156.06, 159.90; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 365.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.95 min, 峰面積99.9%。
113		H (a) LPO 50042C (141 mg , 0.36 mmol) ; 2-(二-第三丁基磷基)聯苯(1.1 mg , 0.0036 mmol) ; 2 M EtNH ₂ -之THF溶液 (269 μL , 0.54 mmol) ; <i>t</i> BuOK (56.2 mg , 0.5 mmol) ; 甲苯 (2.5 mL) ; 170°C 維持 5.5 h (微波)。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2 及 EtOAc:MeOH = 100:0至98:2	3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)- <i>N</i> -乙基-6-甲氧基喹啉-2-胺二鹽酸鹽 (13.9 mg); MW: 476.4; 產率: 8%; 黃色固體; <i>R</i> _f : 0.25 (EtOAc:MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.47 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.20 Hz), 3.78 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.20 Hz), 3.83 (s, 3H, CH ₃), 4.10 (s, 3H, OCH ₃), 4.12 (s, 3H, OCH ₃), 4.67 (s, 2H, CH ₂), 7.21 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.65 Hz), 7.41 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.61 Hz, <i>J</i> = 9.14 Hz), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.16 Hz), 8.27 (s, 1H, ArH), 9.45 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 13.88, 31.51, 38.99, 56.34, 57.19, 57.74, 103.69, 109.41, 109.62, 119.76, 123.71, 123.78, 123.86, 125.70, 130.68, 131.61, 131.75, 137.75, 142.34, 143.44, 152.29, 154.72, 158.88, 160.49; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 404.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.37 min, 峰面積99.9%。
114		J ANP 49184A (200 mg , 0.64 mmol) ; 苯甲醛 (65 μL , 0.64 mmol) 之 MeOH 溶液 (20 mL) ; 60°C 隔夜 ; DDQ (161.mg ,	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-苯基苯并[d]噁唑 (112 mg); MW: 396.44; 產率: 44%; 灰白色固體; Mp (°C): 172.3-172.8; <i>R</i> _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (s, 2H, CH ₂), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.21-7.26 (m, 2H, 2xArH), 7.46-7.59 (m, 5H, 5xArH), 8.20-8.22 (m, 2H, 2xArH), 8.34 (s, 1H, ArH), 8.99 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 36.70, 55.92, 56.0, 102.06, 105.95, 110.44, 119.65, 124.90, 125.56, 127.13, 127.58 (2C), 128.37, 128.89 (2xC), 131.36, 131.53, 136.62, 142.56, 142.83, 149.49, 149.55, 150.03, 152.87, 163.52; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 397.3 ([MH] ⁺ ,

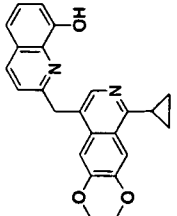
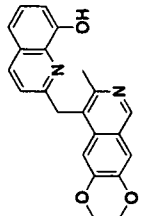
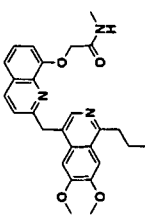


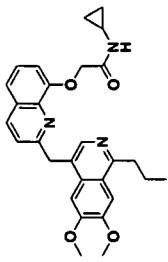
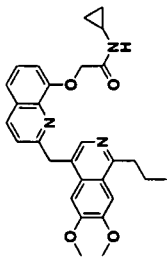
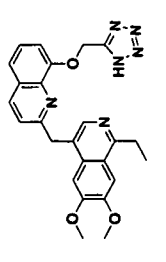
		0.71 mmol)之 CH ₂ Cl ₂ 溶液(20 mL) ; RT維持30 min。		100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.70 min, 峰面積99.9%。
115		J ANP 49184A (200 mg, 0.64 mmol); 4-甲醯基苯甲酸甲 酯 (106 mg, 0.64 mmol)之MeOH溶 液(20 mL); 60°C隔 夜; DDQ (161 mg, 0.71 mmol)) 之CH ₂ Cl ₂ 溶液(20 mL); RT維持30 min。	層析: SiO ₂ , EtOAc: CH ₂ Cl ₂ = 0:100至85:15	4-5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸甲酯 (77.5 mg); MW: 454.47; 產率: 26%; 白色固體; Mp (°C): 233-233.6; R _f : 0.25 (EtOAc:CH ₂ Cl ₂ = 85:15); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.84 (s, 3H, CH ₃), 3.96 (s, 3H, OCH ₃), 4.01 (s, 3H, OCH ₃), 4.47 (s, 2H, CH ₂), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.22-7.26 (m, 2H, 2xArH), 7.50 (d, 1H, ArH, J = 8.4 Hz), 7.61 (s, 1H, ArH), 8.2 (d, 2H, 2xArH, J = 8.5 Hz), 8.29 (d, 2H, 2xArH, J = 8.5 Hz), 8.34 (s, 1H, ArH); 9.0 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 36.67, 52.37, 55.92, 56.01, 101.99, 105.98, 110.63, 119.94, 124.91, 126.23; 127.45 (2xC), 128.24, 130.10 (2xC), 130.97, 131.33, 132.57, 136.97 (2xC), 142.46, 142.83, 149.61, 450.06, 152.91, 162.42, 166.28; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 455.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.74 min, 峰面積99.9%。
116		B (a) 83之游離鹼(83.7 mg, 0.22 mmol); 丙酮 (3 mL); Cs ₂ CO ₃ (80.3 mg, 0.25 mmol); 2-溴 乙醯胺(61.7 mg, 0.45 mmol); 70°C 隔夜。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2至95:5	2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 (45.3 mg); MW: 431.48; 產率: 47%; 白色固體; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 95:5); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.32 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.47 Hz), 3.19 (q, 2H, CH ₂ , J = 7.47 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 4.61 (s, 2H, CH ₂), 4.70 (s, 2H, CH ₂), 7.19 (dd, 1H, ArH, J = 1.92 Hz, J = 7.02 Hz), 7.39-7.50 (m, 5H, 3xArH+NH ₂), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, NH ₂), 8.19 (d, 1H, ArH, J = 8.53 Hz), 8.39 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 12.88, 27.43, 39.50, 55.54, 55.57, 68.54, 103.39, 104.08, 111.91, 120.59, 121.84, 122.01, 125.92, 126.22, 127.51, 131.14, 136.64, 138.83, 140.97, 149.25, 151.90, 153.51, 159.03, 159.62, 170.13; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 432.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.50 min, 峰面積99.9%。
117		A TTA 24128B (164 mg, 0.55 mmol); SSA 48104 (119	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	3-((6,7-二甲氧基-1-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)甲(基)-7-甲基喹啉 (58.4 mg); MW: 358.43; 產率: 30%; 白色固體; Mp (°C): 169.4-173.0; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ : MeOH = 95:5); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.53 (s, 3H, CH ₃), 2.92 (s,

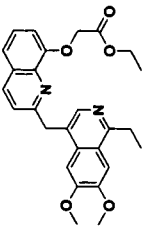
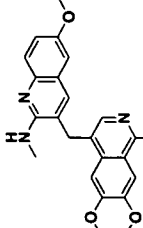
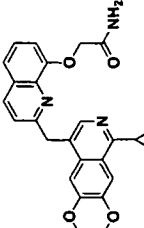
118 	mg , 0.55 mmol) ; 37% HCl (1.5 mL) ; EtOH (1.5 mL) ; 90℃維持20 min 。		3H, CH₃) · 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (s, 2H, CH₂), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.28-7.32 (m, 2H, 2xArH), 7.51 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.34 Hz), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, NH₂), 8.28 (s, 1H, NH₂), 8.90 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 21.76, 22.56, 34.0, 55.83, 55.95, 102.42, 104.66, 123.40, 125.87, 126.06, 127.01, 128.17, 129.05, 131.24, 131.99, 134.24, 139.24, 141.78, 147.32, 149.57, 151.38, 152.49, 155.66; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 359.3 ([MH]⁺, 70); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.37 min, 峰面積99.9%。
F (a) LPO 50156C (144 mg , 0.29 mmol)之 MeOH溶液(3 mL) ; NaOH (117.9 mg , 2.95 mmol)之 MeOH/H₂O溶液(1 mL/1 mL) ; RT維持 20 min 。	層析：RP 18，溶離劑： 水= 100%至 水：CH₃CN = 7:3		3-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噻啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)氧基)丙酸鈉 (41.9 mg); MW: 482.5; 產率: 31%; 黃色固體, Mp (°C): 169.4-173.0; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.04 (t, 3H, CH₃, <i>J</i> = 7.4 Hz), 1.85 (q, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.27-2.34 (m, 2H, OCH₂), 2.63-2.69 (m, 1H, CH₂), 2.86-2.99 (m, 1H, CH₂), 3.17 (t, 2H, CH₂, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.96-5.01 (m, 2H, CH₂), 7.11 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.24 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.1 Hz, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.29 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.58 Hz), 7.36 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.39 (s, 1H, ArH); 7.74 (s, 1H, ArH); 8.03 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.58 Hz), 8.34 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.51, 24.19, 31.33, 37.30, 37.87, 48.16, 56.33, 56.66, 104.61, 105.61, 112.08, 118.60, 122.70, 124.20, 128.25, 128.89, 131.97, 133.74, 137.91, 138.91, 139.58, 151.18, 154.19, 154.44, 159.97, 162.90, 182.32; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 461.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.36 min, 峰面積99.9%。
I 167 (206 mg , 0.53 mmol) ; 1,4-二噁烷 (10 mL) ; 磺醯胺 (203 mg , 2.12 mmol) ; 回流隔夜 。  119		層析：SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, 接著 固體於丙酮 (5 mL)中沈澱 且過濾。	<i>N</i>-(2-((1-(甲氧基甲基)-6,7-二甲氧基異噻啉-4-基)甲基)噻啉-8-基)磺醯胺(26 mg); MW: 468.53; 產率: 10 %; 白色固體; Mp (°C): 218.7; ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ): 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 6H, 2xOCH₃), 4.72 (s, 2H, CH₂), 4.89 (s, 2H, CH₂), 7.51-7.55 (m, 6H, 4xArH & NH₂), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.66 (m, 1H, ArH), 8.26 (d, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz, ArH), 8.42 (s, 1H, ArH), 8.94 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ): 39.5, 55.5, 55.7, 57.7, 74.7, 102.8, 104.4, 113.2, 120.3, 122.4, 122.7, 126.3, 126.4, 127.9, 131.5, 134.3, 136.4, 137.2, 140.9, 149.4, 152.2, 153.6, 159.2; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 469.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.05 min, 峰面積96.8%。

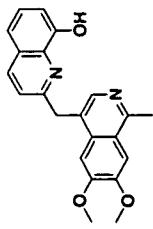
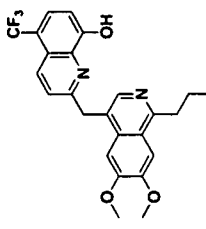
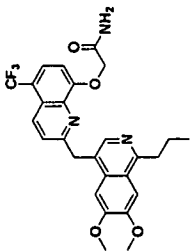


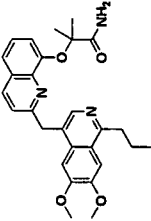
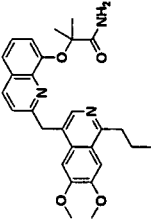
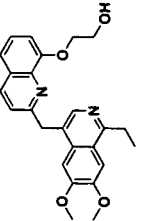
120  B (a) 131 (89.8 mg, 0.25 mmol); 丙酮 (4 mL); Cs₂CO₃ (243 mg, 0.75 mmol); 2-溴乙醯胺(55 mg, 0.40 mmol); 60℃隔夜。 層析：SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至97:3 2-((2-(6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 (17.8 mg); MW: 417.46; 產率: 17%; 黃色固體; Mp (°C): 212.8-217.6; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.89 (s, 3H, CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (s, 2H, CH₂), 4.74 (s, 2H, CH₂), 7.16-7.19 (m, 1H, ArH), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.34 (d, 1H, ArH, J = 8.50 Hz), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.43-7.45 (m, 2H, 2xArH), 8.02 (d, 1H, ArH, J = 8.52 Hz), 8.36 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 22.46, 40.99, 55.91, 55.95, 70.63, 103.18, 104.37, 113.90, 121.90, 122.01, 123.31, 125.78, 126.36, 128.11, 131.77, 136.85, 140.02, 141.48, 149.60, 152.49, 154.03, 155.61, 160.12, 171.66; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 418 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.39 min, 峰面積99.9%。	
121  K LPO 50040C (100 mg, 0.23 mmol); 疊氮化鈉 (76.1 mg, 1.17 mmol); 氯化鉍 (62.6 mg, 1.17 mmol)之DMF 溶液(5 mL); 100℃維持2 h。 層析：SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5 8-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉 (32.2 mg); MW: 470.52; 產率: 29%; 灰白色固體, Mp (°C): 169.4-173.0; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 0.96 (t, 3H, CH₃, J = 7.29 Hz), 1.79 (q, 2H, CH₂, J = 7.45 Hz), 3.14 (t, 2H, CH₂, J = 6.16 Hz), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.60 (s, 2H, CH₂), 5.61 (s, 2H, OCH₂), 7.39-7.49 (m, 5H, 5xArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 8.18 (d, 1H, ArH, J = 8.49 Hz), 8.38 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 14.0, 21.74, 35.85, 38.66, 55.57, 55.64, 60.91, 103.45, 104.35, 111.50, 120.60, 121.97, 122.11, 126.18, 126.31, 127.58, 131.55, 136.68, 138.72, 139.86, 149.43, 152.29, 153.09, 154.74, 157.85, 159.38; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 471.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.02 min, 峰面積99.9%。	
122  F (a) LPO 50164C (199.2 mg, 0.42 mmol)之MeOH溶液 (3mL); NaOH (168 mg, 4.19 mmol)之MeOH/H₂O溶液(1 mL/1 mL); RT維持20 min。 層析：RP 18, 溶離劑: 水= 100%至 水: CH₃CN = 7:3 3-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)丙酸鈉 (68 mg); MW: 468.48; 產率: 36%; 淺黃色固體; Mp (°C): 215.8; R_f: 0.25 (CH₃CN:H₂O = 3:7); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 1.38 (t, 3H, CH₃, J = 7.56 Hz), 2.28-2.34 (m, 2H, CH₂), 2.63-2.69 (m, 1H, CH₂, J = 6.57 Hz), 2.90-2.97 (m, 1H, CH₂, J = 6.57 Hz), 3.22 (q, 2H, CH₂, J = 7.56 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.96-5.01 (m, 2H, CH₂), 7.11 (dd, 1H, ArH, J = 0.88 Hz, J = 7.54 Hz), 7.21-7.29 (m, 2H, 2xArH), 7.34-7.41 (m, 2H, 2xArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 8.03 (d, 1H, ArH, J = 8.61 Hz), 8.34 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 14.28, 29.07, 31.34, 37.30, 48.16, 56.35, 56.66, 104.68, 105.46, 112.13, 118.49, 122.67, 123.82, 128.26, 128.92, 129.92, 130.92, 131.92, 132.92, 133.92, 134.92, 135.92, 136.92, 137.92, 138.92, 139.92, 140.92, 141.92, 142.92, 143.92, 144.92, 145.92, 146.92, 147.92, 148.92, 149.92, 150.92, 151.92, 152.92, 153.92, 154.92, 155.92, 156.92, 157.92, 158.92, 159.92, 160.92, 161.92, 162.92, 163.92, 164.92, 165.92, 166.92, 167.92, 168.92, 169.92, 170.92, 171.92, 172.92, 173.92, 174.92, 175.92, 176.92, 177.92, 178.92, 179.92, 180.92, 181.92, 182.92, 183.92, 184.92, 185.92, 186.92, 187.92, 188.92, 189.92, 190.92, 191.92, 192.92, 193.92, 194.92, 195.92, 196.92, 197.92, 198.92, 199.92, 200.92, 201.92, 202.92, 203.92, 204.92, 205.92, 206.92, 207.92, 208.92, 209.92, 210.92, 211.92, 212.92, 213.92, 214.92, 215.92, 216.92, 217.92, 218.92, 219.92, 220.92, 221.92, 222.92, 223.92, 224.92, 225.92, 226.92, 227.92, 228.92, 229.92, 230.92, 231.92, 232.92, 233.92, 234.92, 235.92, 236.92, 237.92, 238.92, 239.92, 240.92, 241.92, 242.92, 243.92, 244.92, 245.92, 246.92, 247.92, 248.92, 249.92, 250.92, 251.92, 252.92, 253.92, 254.92, 255.92, 256.92, 257.92, 258.92, 259.92, 260.92, 261.92, 262.92, 263.92, 264.92, 265.92, 266.92, 267.92, 268.92, 269.92, 270.92, 271.92, 272.92, 273.92, 274.92, 275.92, 276.92, 277.92, 278.92, 279.92, 280.92, 281.92, 282.92, 283.92, 284.92, 285.92, 286.92, 287.92, 288.92, 289.92, 290.92, 291.92, 292.92, 293.92, 294.92, 295.92, 296.92, 297.92, 298.92, 299.92, 300.92, 301.92, 302.92, 303.92, 304.92, 305.92, 306.92, 307.92, 308.92, 309.92, 310.92, 311.92, 312.92, 313.92, 314.92, 315.92, 316.92, 317.92, 318.92, 319.92, 320.92, 321.92, 322.92, 323.92, 324.92, 325.92, 326.92, 327.92, 328.92, 329.92, 330.92, 331.92, 332.92, 333.92, 334.92, 335.92, 336.92, 337.92, 338.92, 339.92, 340.92, 341.92, 342.92, 343.92, 344.92, 345.92, 346.92, 347.92, 348.92, 349.92, 350.92, 351.92, 352.92, 353.92, 354.92, 355.92, 356.92, 357.92, 358.92, 359.92, 360.92, 361.92, 362.92, 363.92, 364.92, 365.92, 366.92, 367.92, 368.92, 369.92, 370.92, 371.92, 372.92, 373.92, 374.92, 375.92, 376.92, 377.92, 378.92, 379.92, 380.92, 381.92, 382.92, 383.92, 384.92, 385.92, 386.92, 387.92, 388.92, 389.92, 390.92, 391.92, 392.92, 393.92, 394.92, 395.92, 396.92, 397.92, 398.92, 399.92, 400.92, 401.92, 402.92, 403.92, 404.92, 405.92, 406.92, 407.92, 408.92, 409.92, 410.92, 411.92, 412.92, 413.92, 414.92, 415.92, 416.92, 417.92, 418.92, 419.92, 420.92, 421.92, 422.92, 423.92, 424.92, 425.92, 426.92, 427.92, 428.92, 429.92, 430.92, 431.92, 432.92, 433.92, 434.92, 435.92, 436.92, 437.92, 438.92, 439.92, 440.92, 441.92, 442.92, 443.92, 444.92, 445.92, 446.92, 447.92, 448.92, 449.92, 450.92, 451.92, 452.92, 453.92, 454.92, 455.92, 456.92, 457.92, 458.92, 459.92, 460.92, 461.92, 462.92, 463.92, 464.92, 465.92, 466.92, 467.92, 468.92, 469.92, 470.92, 471.92, 472.92, 473.92, 474.92, 475.92, 476.92, 477.92, 478.92, 479.92, 480.92, 481.92, 482.92, 483.92, 484.92, 485.92, 486.92, 487.92, 488.92, 489.92, 490.92, 491.92, 492.92, 493.92, 494.92, 495.92, 496.92, 497.92, 498.92, 499.92, 500.92, 501.92, 502.92, 503.92, 504.92, 505.92, 506.92, 507.92, 508.92, 509.92, 510.92, 511.92, 512.92, 513.92, 514.92, 515.92, 516.92, 517.92, 518.92, 519.92, 520.92, 521.92, 522.92, 523.92, 524.92, 525.92, 526.92, 527.92, 528.92, 529.92, 530.92, 531.92, 532.92, 533.92, 534.92, 535.92, 536.92, 537.92, 538.92, 539.92, 540.92, 541.92, 542.92, 543.92, 544.92, 545.92, 546.92, 547.92, 548.92, 549.92, 550.92, 551.92, 552.92, 553.92, 554.92, 555.92, 556.92, 557.92, 558.92, 559.92, 560.92, 561.92, 562.92, 563.92, 564.92, 565.92, 566.92, 567.92, 568.92, 569.92, 570.92, 571.92, 572.92, 573.92, 574.92, 575.92, 576.92, 577.92, 578.92, 579.92, 580.92, 581.92, 582.92, 583.92, 584.92, 585.92, 586.92, 587.92, 588.92, 589.92, 590.92, 591.92, 592.92, 593.92, 594.92, 595.92, 596.92, 597.92, 598.92, 599.92, 600.92, 601.92, 602.92, 603.92, 604.92, 605.92, 606.92, 607.92, 608.92, 609.92, 610.92, 611.92, 612.92, 613.92, 614.92, 615.92, 616.92, 617.92, 618.92, 619.92, 620.92, 621.92, 622.92, 623.92, 624.92, 625.92, 626.92, 627.92, 628.92, 629.92, 630.92, 631.92, 632.92, 633.92, 634.92, 635.92, 636.92, 637.92, 638.92, 639.92, 640.92, 641.92, 642.92, 643.92, 644.92, 645.92, 646.92, 647.92, 648.92, 649.92, 650.92, 651.92, 652.92, 653.92, 654.92, 655.92, 656.92, 657.92, 658.92, 659.92, 660.92, 661.92, 662.92, 663.92, 664.92, 665.92, 666.92, 667.92, 668.92, 669.92, 670.92, 671.92, 672.92, 673.92, 674.92, 675.92, 676.92, 677.92, 678.92, 679.92, 680.92, 681.92, 682.92, 683.92, 684.92, 685.92, 686.92, 687.92, 688.92, 689.92, 690.92, 691.92, 692.92, 693.92, 694.92, 695.92, 696.92, 697.92, 698.92, 699.92, 700.92, 701.92, 702.92, 703.92, 704.92, 705.92, 706.92, 707.92, 708.92, 709.92, 710.92, 711.92, 712.92, 713.92, 714.92, 715.92, 716.92, 717.92, 718.92, 719.92, 720.92, 721.92, 722.92, 723.92, 724.92, 725.92, 726.92, 727.92, 728.92, 729.92, 730.92, 731.92, 732.92, 733.92, 734.92, 735.92, 736.92, 737.92, 738.92, 739.92, 740.92, 741.92, 742.92, 743.92, 744.92, 745.92, 746.92, 747.92, 748.92, 749.92, 750.92, 751.92, 752.92, 753.92, 754.92, 755.92, 756.92, 757.92, 758.92, 759.92, 760.92, 761.92, 762.92, 763.92, 764.92, 765.92, 766.92, 767.92, 768.92, 769.92, 770.92, 771.92, 772.92, 773.92, 774.92, 775.92, 776.92, 777.92, 778.92, 779.92, 780.92, 781.92, 782.92, 783.92, 784.92, 785.92, 786.92, 787.92, 788.92, 789.92, 790.92, 791.92, 792.92, 793.92, 794.92, 795.92, 796.92, 797.92, 798.92, 799.92, 800.92, 801.92, 802.92, 803.92, 804.92, 805.92, 806.92, 807.92, 808.92, 809.92, 810.92, 811.92, 812.92, 813.92, 814.92, 815.92, 816.92, 817.92, 818.92, 819.92, 820.92, 821.92, 822.92, 823.92, 824.92, 825.92, 826.92, 827.92, 828.92, 829.92, 830.92, 831.92, 832.92, 833.92, 834.92, 835.92, 836.92, 837.92, 838.92, 839.92, 840.92, 841.92, 842.92, 843.92, 844.92, 845.92, 846.92, 847.92, 848.92, 849.92, 850.92, 851.92, 852.92, 853.92, 854.92, 855.92, 856.92, 857.92, 858.92, 859.92, 860.92, 861.92, 862.92, 863.92, 864.92, 865.92, 866.92, 867.92, 868.92, 869.92, 870.92, 871.92, 872.92, 873.92, 874.92, 875.92, 876.92, 877.92, 878.92, 879.92, 880.92, 881.92, 882.92, 883.92, 884.92, 885.92, 886.92, 887.92, 888.92, 889.92, 890.92, 891.92, 892.92, 893.92, 894.92, 895.92, 896.92, 897.92, 898.92, 899.92, 900.92, 901.92, 902.92, 903.92, 904.92, 905.92, 906.92, 907.92, 908.92, 909.92, 910.92, 911.92, 912.92, 913.92, 914.92, 915.92, 916.92, 917.92, 918.92, 919.92, 920.92, 921.92, 922.92, 923.92, 924.92, 925.92, 926.92, 927.92, 928.92, 929.92, 930.92, 931.92, 932.92, 933.92, 934.92, 935.92, 936.92, 937.92, 938.92, 939.92, 940.92, 941.92, 942.92, 943.92, 944.92, 945.92, 946.92, 947.92, 948.92, 949.92, 950.92, 951.92, 952.92, 953.92, 954.92, 955.92, 956.92, 957.92, 958.92, 959.92, 960.92, 961.92, 962.92, 963.92, 964.92, 965.92, 966.92, 967.92, 968.92, 969.92, 970.92, 971.92, 972.92, 973.92, 974.92, 975.92, 976.92, 977.92, 978.92, 979.92, 980.92, 981.92, 982.92, 983.92, 984.92, 985.92, 986.92, 987.92, 988.92, 989.92, 990.92, 991.92, 992.92, 993.92, 994.92, 995.92, 996.92, 997.92, 998.92, 999.92, 1000.92, 1001.92, 1002.92, 1003.92, 1004.92, 1005.92, 1006.92, 1007.92, 1008.92, 1009.92, 1010.92, 1011.92, 1012.92, 1013.92, 1014.92, 1015.92, 1016.92, 1017.92, 1018.92, 1019.92, 1020.92, 1021.92, 1022.92, 1023.92, 1024.92, 1025.92, 1026.92, 1027.92, 1028.92, 1029.92, 1030.92, 1031.92, 1032.92, 1033.92, 1034.92, 1035.92, 1036.92, 1037.92, 1038.92, 1039.92, 1040.92, 1041.92, 1042.92, 1043.92, 1044.92, 1045.92, 1046.92, 1047.92, 1048.92, 1049.92, 1050.92, 1051.92, 1052.92, 1053.92, 1054.92, 1055.92, 1056.92, 1057.92, 1058.92, 1059.92, 1060.92, 1061.92, 1062.92, 1063.92, 1064.92, 1065.92, 1066.92, 1067.92, 1068.92, 1069.92, 1070.92, 1071.92, 1072.92, 1073.92, 1074.92, 1075.92, 1076.92, 1077.92, 1078.92, 1079.92, 1080.92, 1081.92, 1082.92, 1083.92, 1084.92, 1085.92, 1086.92, 1087.92, 1088.92, 1089.92, 1090.92, 1091.92, 1092.92, 1093.92, 1094.92, 1095.92, 1096.92, 1097.92, 1098.92, 1099.92, 1100.92, 1101.92, 1102.92, 1103.92, 1104.92, 1105.92, 1106.92, 1107.92, 1108.92, 1109.92, 1110.92, 1111.92, 1112.92, 1113.92, 1114.92, 1115.92, 1116.92, 1117.92, 1118.92, 1119.92, 1120.92, 1121.92, 1122.92, 1123.92, 1124.92, 1125.92, 1126.92, 1127.92, 1128.92, 1129.92, 1130.92, 1131.92, 1132.92, 1133.92, 1134.92, 1135.92, 1136.92, 1137.92, 1138.92, 1139.92, 1140.92, 1141.92, 1142.92, 1143.92, 1144.92, 1145.92, 1146.92, 1147.92, 1148.92, 1149.92, 1150.92, 1151.92, 1152.92, 1153.92, 1154.92, 1155.92, 1156.92, 1157.92, 1158.92, 1159.92, 1160.92, 1161.92, 1162.92, 1163.92, 1164.92, 1165.92, 1166.92, 1167.92, 1168.92, 1169.92, 1170.92, 1171.92, 1172.92, 1173.92, 1174.92, 1175.92, 1176.92, 1177.92, 1178.92, 1179.92, 1180.92, 1181.92, 1182.92, 1183.92, 1184.92, 1185.92, 1186.92, 1187.92, 1188.92, 1189.92, 1190.92, 1191.92, 1192.92, 1193.92, 1194.92, 1195.92, 1196.92, 1197.92, 1198.92, 1199.92, 1200.92, 1201.92, 1202.92, 1203.92, 1204.92, 1205.92, 1206.92, 1207.92, 1208.92, 1209.92, 1210.92, 1211.92, 1212.92, 1213.92, 1214.92, 1215.92, 1216.92, 1217.92, 1218.92, 1219.92, 1220.92, 1221.92, 1222.92, 1223.92, 1224.92, 1225.92, 1226.92, 1227.92, 1228.92, 1229.92, 1230.92, 1231.92, 1232.92, 1233.92, 1234.92, 1235.92, 1236.92, 1237.92, 1238.92, 1239.92, 1240.92, 1241.92, 1242.92, 1243.92, 1244.92, 1245.92, 1246.92, 1247.92, 1248.92, 1249.92, 1250.92, 1251.92, 1252.92, 1253.92, 1254.92, 1255.92, 1256.92, 1257.92, 1258.92, 1259.92, 1260.92, 1261.92, 1262.92, 1263.92, 1264.92, 1265.92, 1266.92, 1267.92, 1268.92, 1269.92, 1270.92, 1271.92, 1272.92, 1273.92, 1274.92, 1275.92, 1276.92, 1277.92, 1278.92, 1279.92, 1280.92, 1281.92, 1282.92, 1283.92, 1284.92, 1285.92, 1286.92, 1287.92, 1288.92, 1289.92, 1290.92, 1291.92, 12	

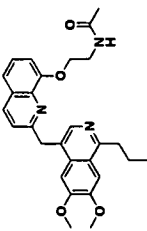
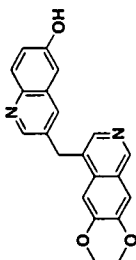
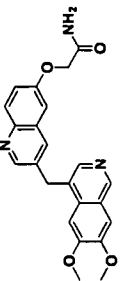
				131.97, 133.76, 137.90, 139.00, 139.67, 151.24, 154.18, 154.62, 161.15, 162.89, 182.32; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 447.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.18 min, 峰面積99.9%。
123		A SSA 48084 (300 mg, 0.93 mmol); 8-羥基喹啉-2-甲醛 (167 mg, 0.93 mmol); 37% HCl (1.2 mL); EtOH (1.2 mL); 90°C 維持25 min。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至50:50, 接著為 CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2	2-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚(104.7 mg); MW: 386.44; 產率: 29%; 黃色固體; Mp (°C): 190.5; R _f : 0.3 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.07-1.13 (m, 2H, CH ₂), 1.21-1.34 (m, 2H, CH ₂), 2.52-2.61 (m, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 4.01 (s, 3H, OCH ₃), 4.59 (s, 2H, CH ₂), 7.16 (dd, 1H, ArH, J = 1.2 Hz, J = 7.57 Hz), 7.23-7.27 (m, 2H, 2xArH), 7.36-7.42 (m, 2H, 2xArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.96 (d, 1H, ArH, J = 8.52 Hz), 8.32 (s, 1H, ArH). ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 8.61 (2xC), 13.72, 40.82, 55.86, 55.89, 103.06, 104.08, 110.17, 117.74, 121.93, 123.68, 124.85, 126.91, 127.21, 131.78, 136.76, 137.25, 141.63, 149.57, 151.67, 152.31, 158.82, 158.87. MS-ESI m/z (% rel. Int.): 387.3 ([MH] ⁺ , 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.94 min, 峰面積99.0%。
124		A ANP 31060A (1.14 g, 4.23 mmol); 8-羥基喹啉-2-甲醛 (733 mg, 4.23 mmol); 37% HCl (4 mL); EtOH (4 mL); 90°C 維持25 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至94:6	2-((6,7-二甲氧基-3-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚(318 mg); MW: 360.41; 產率: 21%; 淺黃色固體; Mp (°C): 194.6; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 94:6); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.82 (s, 3H, CH ₃); 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.72 (s, 2H, CH ₂), 7.10-7.17 (m, 3H, 3xArH), 7.23-7.27 (m, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.39 (t, 1H, ArH, J = 8.04 Hz), 7.97 (d, 1H, ArH, J = 8.49 Hz), 8.94 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 22.89, 37.97, 55.94 (2xC), 102.03, 105.81, 110.18, 117.68, 121.35, 123.61, 123.94, 126.95, 127.20, 132.61, 136.94, 137.51, 148.54, 148.88, 149.45, 151.66, 153.12, 158.35; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 361.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.70 min, 峰面積99.9%。
125		B (a) 45之游離鹼 (100 mg, 0.26 mmol); 丙酮 (4 mL); Cs ₂ CO ₃ (168 mg, 0.51 mmol); 2-氯-	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)-N-甲基乙醯胺 (61 mg); MW: 459.54; 產率: 51%; 白色固體; Mp (°C): 214.7-216.0; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 95:5); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.08 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.35 Hz), 1.92 (m, 2H, CH ₂ , J = 7.45 Hz), 2.89 (d, 3H, CH ₃ , J = 4.86 Hz), 3.18 (t, 2H, CH ₂ , J = 7.63 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 3.99 (s, 3H, OCH ₃), 4.66 (s, 2H, CH ₂), 4.79 (s, 2H, CH ₂), 7.17-7.22 (m, 1H, ArH), 7.29-7.34 (m, 2H, 2xArH), 7.40-7.49 (m, 3H, 3xArH), 8.01 (d, 1H, ArH, J

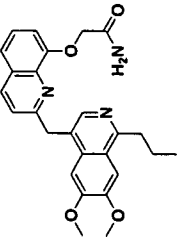
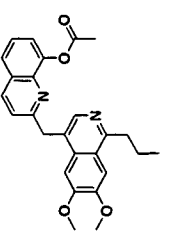
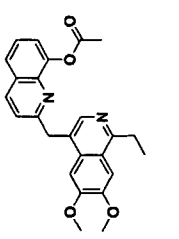
			N-甲基乙醯胺 (55 mg , 0.51 mmol) ; 60°C 隔夜。		= 8.52 Hz); 8.38 (s, 1H, ArH), 8.51 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.35, 22.53, 25.65, 37.48, 41.36, 55.89 (2C), 71.02, 103.25, 104.25, 113.99, 121.91, 122.03, 122.87, 125.41, 126.41, 128.16, 132.11, 136.92, 139.95, 141.57, 149.56, 152.40, 154.07, 159.35, 160.12, 169.43. MS-ESI m/z (% rel. Int.): 460.4 ([MH]⁺, 100). HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.77 min, 峰面積99.9%。
126			B (a) 45之游離鹼 (100 mg , 0.26 mmol) ; 丙酮 (4 mL) ; Cs₂CO₃ (168 mg , 0.51 mmol) ; 2-氯-N-環丙基乙醯胺 (55 mg , 0.51 mmol) ; 60°C 隔夜。	層析 : SiO₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至95:5	N-環丙基-2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 (37.4 mg); MW: 485.57; 產率: 37%; 白色固體; Mp (°C): 193.4; R_f: 0.25 (EtOAc:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.57-0.61 (m, 2H, CH₂), 0.77-0.82 (m, 2H, CH₂), 1.08 (t, 3H, CH₃, J = 7.35 Hz), 1.88-2.04 (m, 2H, CH₂, J = 7.56 Hz), 2.79-2.81 (m, 1H, CH), 3.19 (t, 2H, CH₂, J = 7.62 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (s, 2H, CH₂), 4.79 (s, 2H, CH₂), 7.17-7.20 (m, 1H, ArH), 7.28 (d, 1H, ArH, J = 8.59 Hz), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.43-7.45 (m, 2H, 2xArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.99 (d, 1H, ArH, J = 8.52 Hz), 8.39 (s, 1H, ArH), 8.52 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 6.35 (2xC), 14.34, 22.11, 22.54, 37.48, 41.45, 55.89 (2xC), 71.17, 103.29, 104.26, 114.09, 121.96, 122.03, 122.88, 125.40, 126.39, 128.14, 132.16, 136.90, 139.93, 141.51, 149.57, 152.42, 154.08, 159.39, 160.27, 170.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 486.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.96 min, 峰面積99.9%。
127			K LPO 50172C (80 mg , 0.19 mmol) ; 疊氮化鈉 (63 mg , 0.97 mmol) ; 氯化鉍 (51.7 mg , 0.97 mmol)之DMF溶液 (4 mL) ; 100°C 維持 2.5 h。	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 95:5至9:1	8-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉 (44 mg); MW: 456.5; 產率: 50%; 灰白色固體; Mp (°C): 240.5; R_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.32 (t, 3H, CH₃, J = 7.44 Hz), 3.19 (q, 2H, CH₂, J = 7.45 Hz), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.58 (s, 2H, CH₂), 5.61 (s, 2H, OCH₂), 7.39-7.48 (m, 5H, 5xArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 8.17 (d, 1H, ArH, J = 8.52 Hz), 8.38 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 12.90, 27.25, 38.71, 55.60 (2C), 60.94, 103.49, 104.10, 111.37, 120.45, 121.79, 121.92, 126.12, 126.20, 127.54, 131.35, 136.55, 138.79, 140.27, 149.36, 152.09, 153.25, 154.92, 158.83, 159.36; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 457.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.87 min, 峰面積99.9%。

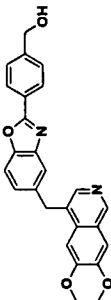
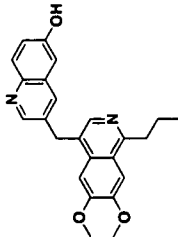
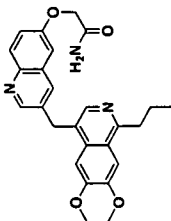
128 	B (a) 83 (200 mg , 0.53 mmol) ; DMF (4 mL) ; Cs₂CO₃ (261 mg , 0.80 mmol) ; Et₃N (82.2 μL , 0.59 mmol) ; 2-溴乙酸乙酯 (65 μL , 0.59 mmol) ; 120°C 維持15 min (微波)。	層析：SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 50:50至 0:100	2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯 (198.1 mg); MW: 460.52; 產率: 81%; 黃色固體; Mp (°C): 140.9; R_f: 0.25 (EtOAc); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31 (t, 3H, CH₃, J = 7.14 Hz), 1.45 (t, 3H, CH₃, J = 7.54 Hz), 3.24 (q, 2H, CH₂, J = 7.53 Hz), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.30 (q, 2H, CH₂, J = 7.14 Hz), 4.70 (s, 2H, CH₂), 4.97 (s, 2H, CH₂), 6.96-6.99 (m, 1H, ArH), 7.24-7.30 (m, 2H, 2xArH) , 7.33-7.37 (m, 2H, 2xArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, 1H, ArH, J = 8.52 Hz), 8.43 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 13.23, 14.19, 28.51, 41.59, 55.85, 56.26, 61.32, 66.53, 103.84, 103.95, 110.46, 120.95, 121.82, 122.50, 125.83, 126.07, 128.14, 132.32, 136.51, 139.33, 141.43, 149.53, 152.32, 153.41, 160.07, 168.74; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 461.3 ([MH]⁺, 60); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.18 min, 峰面積99.0%。
129 	H (a) LPO 50012C (125 mg , 0.24 mmol) ; 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯 (1 mg , 0.0025 mmol) ; 2 M甲胺之 THF溶液 (1.2 mL , 2.45 mmol) ; <i>t</i>BuOK (82.5 mg , 0.50 mmol) ; 145°C 維持25 min (微波)	層析：SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 50:50至 0:100	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基-N-甲基喹啉-2-胺 (46 mg); MW: 431.53; 產率: 44%; 黃色固體; R_f: 0.25 (EtOAc); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.11 (t, 3H, CH₃, J = 7.33 Hz), 1.95 (q, 2H, CH₂, J = 7.57 Hz), 3.15 (d, 3H, CH₃, J = 4.8 Hz), 3.23 (t, 3H, CH₃, J = 7.62 Hz), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 2H, CH₂), 4.61 (d, 1H, NH, J = 4.56 Hz), 6.72 (d, 1H, ArH, J = 2.77 Hz), 7.00 (s, 1H, ArH) , 7.16 (dd, 1H, ArH, J = 2.82 Hz, J = 9.09 Hz), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.69 (d, 1H, ArH, J = 9.09 Hz), 8.20 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.38, 22.49, 28.85, 31.83, 37.53, 55.42, 55.95, 102.34, 104.44, 106.16, 120.20, 121.62, 122.76, 123.75, 124.02, 127.52, 132.0, 134.81, 141.79, 142.52, 149.67, 152.57, 154.62, 154.83, 159.40; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 432.3 ([MH]⁺, 50); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.18 min, 峰面積99.0%。
130 	B (a) 123 (50 mg , 0.13 mmol) ; 丙酮 (3 mL) ; Cs₂CO₃ (46.4 mg , 0.14 mmol) ; 2-溴乙醯胺(36 mg , 0.26 mmol) ;	層析：SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至96:4	2-((2-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 (40.5 mg); MW: 443.49; 產率: 71%; 灰白色固體; Mp (°C): 217.9; R_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 96:4); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08-1.14 (m, 2H, CH₂), 1.21-1.26 (m, 2H, CH₂), 2.54-2.59 (m, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.61 (s, 2H, CH₂), 4.74 (s, 2H, CH₂), 7.15-7.18 (m, 1H, ArH), 7.33-7.45 (m, 4H, 4xArH) , 7.62 (s, 1H, ArH), 7.01 (d, 1H, ArH, J = 8.49 Hz), 8.29 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 8.71 (2xC), 13.69, 40.98, 55.90 (2xC), 70.69, 103.15, 104.06, 113.93, 121.90, 122.09,

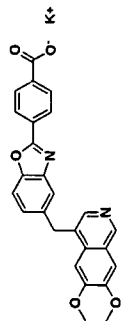
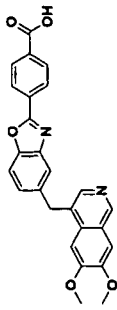
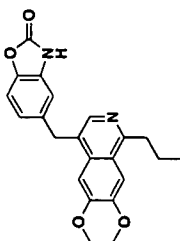
		70℃隔夜。		123.60, 124.78, 126.32, 128.11, 131.72, 136.80, 140.07, 141.75, 149.63, 152.39, 154.07, 158.86, 160.23, 171.60; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 444.3 ([MH] ⁺ , 60); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.58 min, 峰面積99.0%。
131		A TTA 24128B (2.0 g, 7.43 mmol); 8-羥基喹啉-2-甲醛 (1.30 g, 7.43 mmol); 37% HCl (7 mL); EtOH (7 mL); 95℃維持25 min。	層析: SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至96:4	2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚(88 mg); MW: 360.41; 產率: 3%; 黃色固體; Mp (°C): 199.4-200.3; R _f : 0.2 (EtOAc:MeOH = 96:4); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.89 (s, 3H, CH ₃), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.61 (s, 2H, CH ₂), 7.16 (d, 1H, J = 7.56 Hz, ArH), 7.23-7.27 (m, 3H, 3xArH), 7.36-7.42 (m, 2H, 2xArH), 7.96 (d, 1H, J = 8.52 Hz, ArH), 8.36 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 22.48, 40.78, 55.87, 55.90, 103.10, 104.41, 110.22, 117.74, 121.85, 123.38, 125.78, 126.92, 127.23, 131.80, 136.80, 137.27, 141.50, 149.56, 151.69, 152.42, 155.67, 158.73; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 361.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.70 min, 峰面積99.0%。
132		A SSA 39102 (63.1 mg, 0.19 mmol); LPO 50180C (50 mg, 0.18 mmol); HCl 37% (0.5 mL); EtOH (0.5 mL); 95℃維持25 min。	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至50:50	2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-酚(48.3 mg); MW: 456.46; 產率: 60%; 白色固體; Mp (°C): 182.9; R _f : 0.3 (環己烷:EtOAc = 5: 5); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.09 (t, 3H, CH ₂ CH ₃ , J = 7.3 Hz), 1.92 (六重峰, 2H, CH ₂ CH ₃ , J = 7.7 Hz), 3.20 (t, 2H, CH ₂ CH ₃ , J = 7.9 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.63 (s, 2H, CH ₂), 7.15 (d, 1H, ArH, J = 8.1 Hz), 7.27-7.34 (m, 2H, 2xArH), 7.42 (d, 1H, ArH, J = 8.1 Hz), 7.78 (d, 1H, ArH, J = 8.1 Hz), 8.31 (dd, 1H, ArH, J = 8.9 Hz, J = 1.7 Hz), 8.40 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 14.4, 22.7, 37.5, 40.4, 55.9, 56.0, 102.8, 104.4, 108.4, 116.7 (q, CCF ₃ , J = 31.4 Hz), 122.6, 122.9, 124.4 (q, CF ₃ , J = 272.2 Hz), 124.9, 126.4 (q, CHCCF ₃ , J = 5.6 Hz), 132.0, 133.9, 134.0, 137.3, 141.8, 149.6, 152.4, 154.9, 159.6 (2xC); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 457.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 5.22 min, 峰面積98.0%。
133		B (a) 132 (36 mg, 0.08 mmol); 丙酮 (2 mL); Cs ₂ CO ₃ (28.3 mg, 0.087	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至97:3	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 (18.3 mg); MW: 513.51; 產率: 45%; 白色固體; Mp (°C): 236.7; R _f : 0.3 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 97: 3); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.09 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.4 Hz), 1.92 (六重峰, 2H, CH ₂ , J = 7.5 Hz), 3.20 (t, 2H, CH ₂ , J = 7.8 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.66 (s, 2H, CH ₂), 4.74

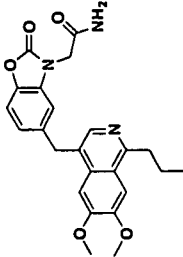
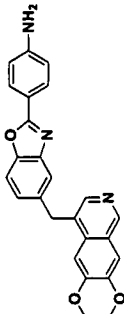
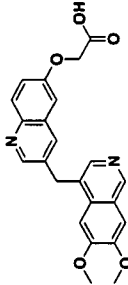
			mmol) ; 2-溴乙醯胺(22 mg , 0.16 mmol) ; 80℃隔夜。		(s, 2H, OCH ₂), 7.10 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.34 (s, 2H, 2xArH), 7.51 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.9 Hz), 7.83 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.1 Hz), 8.39 (s, 2H, 2xArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 14.4, 22.6, 37.5, 40.7, 55.9, 56.0, 69.4, 102.9, 104.2, 110.1, 120.0 (q, CCF ₃ , <i>J</i> = 5.7 Hz), 122.8, 123.3, 124.4, 124.6 (q, CF ₃ , <i>J</i> = 272.8 Hz), 125.1, 125.3 (q, CH-CCF ₃ , <i>J</i> = 31.3 Hz), 132.0, 133.4, 140.0, 141.7, 149.6, 152.4, 156.4, 159.4, 160.8, 170.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 514.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.46 min, 峰面積98.0%。
134		B (a) 45之游離鹼 (90 mg , 0.23 mmol) ; 丙酮 (4 mL) ; Cs₂CO₃ (113 mg , 0.35 mmol) ; 2-溴-2-甲基丙醯胺 (77 mg , 0.46 mmol) ; 80℃維持4 h。		層析 : SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 50:50至 0:100	2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)-2-甲基丙醯胺 (65.4 mg); MW: 473.56; 產率: 60%; 灰白色固體; Mp (°C): 183.0; <i>R</i> _f : 0.15 (EtOAc); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.09 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.4 Hz), 1.56 (s, 6H, 2xCH ₃), 1.93 (六重峰, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.6 Hz), 3.19 (t, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.7 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH ₃), 3.97 (s, 3H, OCH ₃), 4.56 (s, 2H, CH ₂), 5.77 (s, 1H, 0.5xNH ₂), 7.21-7.52 (m, 6H, 6xArH), 8.01 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.5 Hz), 8.38 (s, 1H, ArH), 10.08 (s, 1H, 0.5xNH ₂); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 14.4, 22.5, 25.3 (2xC), 37.5, 41.1, 55.9, 56.1, 83.8, 102.9, 104.2, 121.6, 121.7, 122.8, 123.0, 125.2, 126.0, 128.3, 132.0, 137.2, 141.8, 143.0, 149.5, 150.6, 152.4, 159.5, 160.2, 178.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 474.4 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.33 min, 峰面積99.0%。
135		B (a) 83 (100 mg , 0.27 mmol) ; DMF (3 mL) ; Cs₂CO₃ (174 mg , 0.53 mmol) ; 溴乙醇 (38 μL , 0.53 mmol) ; KI (22 mg , 0.13 mmol)之DMF溶液(3 mL) ; 90℃隔夜。		層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至94:6	2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇 (11.6 mg); MW: 418.48; 產率: 10%; 黃色固體; Mp (°C): 234.9-237; <i>R</i> _f : 0.2 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 94:6); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 1.44 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.23 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.53 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 3.97 (s, 3H, OCH ₃), 4.01 (m, 2H, CH ₂), 4.30 (t, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 4.08 Hz), 4.61 (s, 2H, CH ₂), 7.17-7.23 (m, 2H, 2xArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.35-7.45 (m, 3H, 3xArH), 7.95 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.53 Hz), 8.34 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 13.22, 28.50, 40.45, 55.87, 56.24, 61.00, 73.07, 103.40, 103.88, 113.32, 121.00, 121.85, 122.49, 125.53, 126.55, 128.12, 132.08, 137.21, 139.76, 141.52, 149.54, 152.4, 154.10, 159.9, 160.21; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 419.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.82 min, 峰面積99.0%。

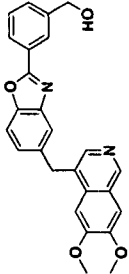
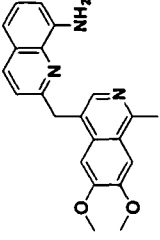
136		C (a) LPO 55010B (51 mg, 0.12 mmol); 吡啶 (19 μL, 0.24 mmol); 乙酸酐 (22.1 μL, 0.24 mmol); RT維持2 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至98:2	<i>N</i>-(2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噁嗪啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基(乙基)乙醯胺 (25.3 mg); MW: 346.38; 產率: 34%; 白色固體; Mp (°C): 218.8; <i>R</i>_f: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 96:4); ¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ): 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (s, 2H, CH₂), 6.95 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.28-7.35 (m, 3H, 3xArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.89 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.1 Hz), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.65 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.9 Hz), 8.96 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ): 34.0, 56.1, 56.2, 101.8, 106.4, 108.4, 122.1, 125.1, 128.2, 129.7, 129.8, 131.7, 132.7, 133.9, 141.6, 142.1, 148.0, 149.2, 150.6, 153.7, 156.0; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 347.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.18 min, 峰面積99.0%。
137		A LPO 22102 (357 mg, 1.26 mmol); LPO 55016B (249 mg, 1.15 mmol); 37% HCl (2.5 mL); EtOH (2.5 mL); 95°C維持25 min。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至96:4	3-((6,7-二甲氧基異噁嗪啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚(134.3 mg); MW: 218.80; 產率: 34%; 白色固體; Mp (°C): 218.8; <i>R</i>_f: 0.20 (CH₂Cl₂:MeOH = 96:4); ¹H-NMR (CD₃OD, δ): 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (s, 2H, CH₂), 6.95 (d, 1H, <i>J</i> = 2.46 Hz, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.28-7.35 (m, 2H, 2xArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.89 (d, 1H, <i>J</i> = 9.1 Hz, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.65 (d, 1H, <i>J</i> = 1.86 Hz, ArH), 8.96 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CD₃OD, δ): 34.0, 56.1, 56.2, 101.8, 106.4, 108.4, 122.1, 125.1, 128.2, 129.7, 129.8, 131.7, 132.7, 133.9, 141.6, 142.1, 148.0, 149.2, 150.6, 153.7, 156.0; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 347.4 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.18 min, 峰面積99.0%。
138		B (a) 137 (50 mg, 0.14 mmol); 丙酮 (2 mL); Cs₂CO₃ (51.6 mg, 0.16 mmol); 2-溴乙醯胺(39.8 mg, 0.29 mmol); 80°C維持1 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	2-((3-((6,7-二甲氧基異噁嗪啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙醯胺 (25.7 mg); MW: 403.43; 產率: 44%; 白色固體; Mp (°C): 218.7; <i>R</i>_f: 0.35 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.51 (s, 4H, 2xCH₂), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.36-7.42 (m, 3H, 3xArH), 7.52-7.59 (m, 2H, 2xArH), 7.88-7.98 (m, 2H, 2xArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 8.92 (d, 2H, NH₂, <i>J</i> = 57.9 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 32.5, 55.7, 55.8, 66.9, 101.9, 106.4, 106.6, 121.6, 124.5, 128.3, 128.5, 130.0, 130.5, 133.3, 133.6, 141.8, 142.5, 148.9, 149.4, 149.9, 152.8, 155.8, 169.5; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 404.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.05 min, 峰面積99.0%。

139 	B (a) 45之游離鹼 (700 mg , 1.80 mmol) ; DMF (9 mL) ; Cs₂CO₃ (1.76 g , 5.41 mmol) ; 2-溴乙醯胺(398 mg , 2.58 mmol) ; 80℃ 隔夜。	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至96:4	2-((2-(6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)乙醯胺 (146 mg); MW: 445.51; 產率: 25%; 白色固體; Mp (°C): 226.9; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 96:4); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (t, 3H, CH₃, J = 7.35 Hz), 1.92 (m, 2H, CH₂, J = 7.68 Hz), 3.18 (t, 2H, CH₂, J = 7.66 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (s, 2H, CH₂), 4.75 (s, 2H, CH₂), 5.58 (s, 1H, NH₂), 7.16-7.19 (dd, 1H, ArH, J = 2.76 Hz, J = 6.12 Hz), 7.32-7.37 (m, 2H, 2xArH), 7.40-7.45 (m, 3H, 3xArH), 8.02 (d, 1H, ArH, J = 8.49 Hz), 8.22 (s, 1H, NH₂), 8.39 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.38, 22.57, 37.51, 41.08, 55.89, 55.92, 70.71, 103.25, 104.20, 113.98, 121.93, 122.08, 122.82, 125.47, 126.34, 128.11, 132.07, 136.84, 140.08, 141.77, 149.53, 152.34, 154.07, 159.30, 160.18, 171.62; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 446.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.63 min, 峰面積99.9%。
140 	C (a) 45之游離鹼(100 mg , 0.257 mmol) ; CH₂Cl₂ (5 mL) ; DMAP (6.3 mg , 0.051 mmol) ; 乙酸酐 (96.7 μL , 1.03 mmol) ; RT隔夜。	層析 : SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至 50:50	乙酸 2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基酯 (64.9 mg); MW: 430.5; 產率: 59%; 黃色固體; Mp (°C): 187.3; R_f: 0.20 (環己烷:EtOAc = 50:50); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08 (t, 3H, CH₃, J = 7.3 Hz), 1.92 (q, 2H, CH₂, J = 7.6 Hz), 2.44 (s, 3H, COCH₃), 3.19 (t, 2H, CH₂, J = 7.8 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.60 (s, 2H, CH₂), 7.22-7.49 (m, 6H, 6xArH), 7.63 (dd, 1H, ArH, J = 8.0 Hz, J = 1.4 Hz), 7.97 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 8.41 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 14.4, 20.8, 22.6, 37.5, 41.6, 55.9, 56.1, 103.5, 104.1, 121.5, 121.6, 122.8, 125.6 (2xC), 125.7, 128.0, 132.3, 136.5, 140.4, 141.8, 147.2, 149.5, 152.3, 159.2, 161.0, 169.6; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 431.3 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.69 min, 峰面積99.0%。
141 	C (a) 83 (60 mg , 0.267 mmol) ; 乙酸酐 (2 mL) ; 130℃隔夜。	層析 : SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至 50:50	乙酸 2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基酯 (45.7 mg); MW: 416.47; 產率: 41%; 黃色固體; Mp (°C): 200.8; R_f: 0.15 (環己烷:EtOAc = 50:50); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.46 (t, 3H, CH₃, J = 7.5 Hz), 2.44 (s, 3H, COCH₃), 3.25 (q, 2H, CH₂, J = 7.6 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.61 (s, 2H, CH₂), 7.23-7.49 (m, 6H, 6xArH), 7.63 (dd, 1H, ArH, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz), 7.97 (d, 1H, ArH, J = 8.6 Hz), 8.42 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 13.3, 20.8, 28.6, 41.6, 55.9, 56.1, 103.5, 103.9, 121.5, 121.6, 122.5, 125.6, 125.7, 125.8, 128.0, 132.3, 136.5, 140.4, 141.8, 147.2, 149.5, 152.3, 160.1, 161.0, 169.6; MS-ESI m/z (% rel.

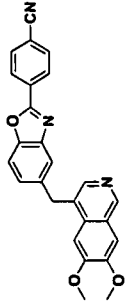
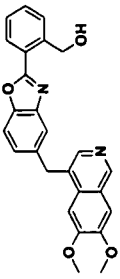
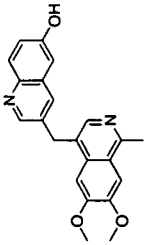
					Int.): 417.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.35 min, 峰面積99.0%。
142		D (a) 115 (50 mg, 0.11 mmol); <i>t</i> BuOH (4 mL); MeOH (0.2 mL); NaBH ₄ (46 mg, 0.12 mmol); 100°C 維持4 h。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	(4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[<i>l</i>]噁唑-2-基)苯基)甲醇 (11.6 mg); MW: 426.46; 產率: 24%; 白色固體; Mp (°C): 204.2-205.9; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 95:5); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (s, 2H, CH ₂), 4.72 (s, 2H, CH ₂), 7.11 (s, 1H, ArH), 7.19-7.24 (m, 2H, 2xArH), 7.47-7.56 (m, 4H, 4xArH), 8.15-8.22 (m, 2H, 2xArH), 8.91 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 36.50, 55.86, 55.93, 63.88, 101.93, 105.98, 110.51, 119.25, 124.85, 125.56, 125.63, 127.07 (2xC), 127.59 (2xC), 129.0, 131.63, 136.45, 141.48, 142.09, 145.38, 148.79, 149.31, 150.16, 153.16, 163.64; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 427.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.11 min, 峰面積98.0%。	
143		A SSA 39102 (856.5 mg, 2.63 mmol); LPO 55016B (519.7 mg, 2.39 mmol); 37% HCl (5 mL); EtOH (5 mL); 95°C 維持20 min。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚 (143.7 mg); MW: 388.46; 產率: 15%; 灰白色固體; Mp (°C): 216.9; R _f : 0.2 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98.2); ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.07 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.4 Hz), 1.87 (六重峰, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.21 (t, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.7 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 3.97 (s, 3H, OCH ₃), 4.51 (s, 2H, CH ₂), 7.0 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.7 Hz), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.28 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.1 Hz, <i>J</i> = 2.7 Hz), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.83 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.90 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.3 Hz), 8.14 (s, 1H, ArH), 8.60 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.1 Hz); ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.5, 24.2, 34.5, 37.9, 56.4, 56.4, 103.8, 105.9, 109.3, 123.1, 124.2, 128.4, 130.2, 131.1, 133.4, 134.9, 135.2, 141.3, 142.8, 149.1, 151.5, 154.6, 157.7, 160.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 389.4 ([MH] ⁺ , 70), 195.2 (100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.46 min, 峰面積99.0%。	
144		B (a) 143 (84 mg, 0.22 mmol); 丙酮 (4 mL); Cs ₂ CO ₃ (77.4 mg, 0.24 mmol); 2-溴乙醯胺 (59.7 mg, 0.43 mmol);	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙醯胺 (69.9 mg); MW: 445.51; 產率: 73%; 白色固體; Mp (°C): 231.2; R _f : 0.2 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98.2); ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 1.00 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.3 Hz), 1.83 (六重峰, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.3 Hz), 3.16 (t, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 3.92 (s, 3H, OCH ₃), 4.51 (s, 4H, 2xCH ₂), 7.21 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.6 Hz), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.38-7.44 (m, 3H, 2xArH+0.5xNH ₂), 7.59 (s, 1H, 0.5xNH ₂), 7.89 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.97 (s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.81 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.9 Hz); ¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ):	

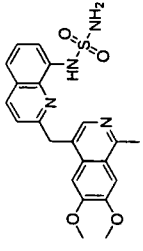
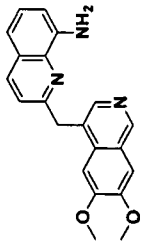
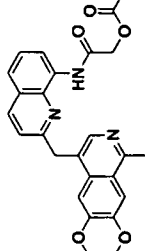
		80°C維持1 h。		14.1, 21.6, 32.6, 36.2, 55.6 (2xC), 66.9, 102.7, 104.4, 106.6, 121.5, 122.2, 126.4, 128.5, 130.0, 130.7, 133.2, 133.9, 141.1, 142.5, 149.3, 149.4, 152.0, 155.8, 158.0, 169.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 446.5 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.43 min, 峰面積99.0%。
145		F (a) 115 (103 mg, 0.23 mmol); 85% KOH (150 mg, 0.33 mmol)之MeOH/H ₂ O溶液(1 mL/1 mL); 70°C維持30 min。	層析: RP 18, 溶離劑: 水= 100%至水: CH ₃ CN = 7:3	4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸鉀 (19.8 mg); MW: 478.54; 產率: 18%; 米色固體; R _f : 0.25 (水: CH ₃ CN = 7:3); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 3.96 (s, 3H, OCH ₃), 4.50 (s, 2H, CH ₂), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.32 (dd, 1H, ArH, J = 8.41 Hz, J = 8.41 Hz), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.55-7.59 (m, 2H, 2xArH), 8.06-8.09 (m, 2H, 2xArH), 8.15-8.21 (m, 3H, 3xArH), 8.91 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 39.84, 59.19 (2xC), 105.91, 110.04, 114.35, 123.01, 129.05, 130.02, 130.66, 131.63, 133.42, 133.63, 135.66, 141.05, 144.69, 145.33, 145.85, 152.47, 153.38, 154.45, 157.50, 167.52, 176.60; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 441.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.10 min, 峰面積99.9%。
146		F (a) 115 (179 mg, 0.39 mmol); KOH 85% (520 mg, 7.88 mmol)之MeOH/水溶液(7 mL/2 mL); 70°C維持30 min。	K ⁺ 鹽純化(參見145), 接著為CO ₂ 之水溶液(30 mL)以達成pH = 5及過濾。 層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至90:10	4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸 (52 mg); MW: 440.45; 產率: 28%; 白色固體; Mp (°C): 244.9; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 9:1); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 3.86 (s, 3H, OCH ₃); 3.90 (s, 3H, OCH ₃), 4.50 (s, 2H, CH ₂), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, ArH, J = 9.12 Hz), 7.49 (s, 1H, ArH), 7.71 (d, 1H, ArH, J = 8.43 Hz), 7.77 (s, 1H, ArH), 8.12 (d, 2H, 2xArH, J = 8.29 Hz), 8.22 (d, 2H, 2xArH, J = 8.29 Hz), 8.31 (s, 1H, ArH), 8.99 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 35.14, 55.61, 55.71, 102.13, 106.24, 110.71, 119.62, 124.46, 126.47, 126.97 (2xC), 128.70, 129.08, 129.95 (2xC), 130.37, 137.39, 141.71, 141.92, 148.85, 148.91, 149.71, 152.53, 162.10 (2xC); MS-ESI m/z (% rel. Int.): 441.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.24 min, 峰面積99.9%。
147		C (c) ANP 53156A (612 mg, 1.73 mmol); Et ₃ N (266 μL, 1.91 mmol); CDI (324 mg, 1.99 mmol);	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至95:5	5-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (209 mg); MW: 378.42; 產率: 85%; 白色固體; Mp (°C): 120; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 95:5); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 0.84 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.32 Hz), 1.76 (m, 2H, CH ₂ , J = 7.50 Hz), 3.15 (t, 2H, CH ₂ , J = 7.47 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 3.99 (s, 3H, OCH ₃), 4.27 (s, 2H, CH ₂), 6.63 (s, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH);

			CH ₂ Cl ₂ (15 mL) ; 4°C至RT隔夜。		¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 14.01, 22.80, 36.85, 36.95, 55.87, 55.96, 102.83, 104.36, 109.15, 109.55, 122.02, 122.93, 127.36, 131.40, 132.04, 135.92, 139.69, 142.79, 149.74, 152.62, 155.60 159.08; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 379.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.25 min, 峰面積99.9%。
148		B (a) 147 (150 mg , 0.39 mmol) ; 丙酮 (6 mL) ; K ₂ CO ₃ (60 mg , 0.44 mmol) ; 2-溴乙醯胺(93 mg , 0.67 mmol) ; 60°C隔夜。	過濾沈澱物		2-(5-((6,7-二甲氧基-1-丙基異噁啉-4-基)甲基)-2-側氧基苯并[d]噁唑-3(2 <i>H</i>)-基)乙醯胺 (159 mg); MW: 435.47; 產率: 94%; 白色固體; Mp (°C): 257.5-259.3; ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 0.99 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.26 Hz), 1.82 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.38 Hz), 3.14 (t, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.29 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 3.91 (s, 3H, OCH ₃), 4.30 (s, 2H, CH ₂), 4.37 (s, 2H, CH ₂), 7.03 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.01 Hz), 7.21-7.32 (m, 4H, 2xArH+NH ₂), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, NH ₂), 8.19 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 14.11, 21.64, 35.50, 36.22, 43.80, 55.58, 55.63, 102.86, 104.28, 109.32, 109.44, 122.12, 122.29, 127.13, 130.72, 131.59, 136.43, 140.34, 140.81, 149.17, 151.84, 154.22, 157.74, 167.56; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 436.4 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.97 min, 峰面積99.9%。
149		D (b) ANP 53142B (151 mg , 0.34 mmol) ; MeOH (35 mL) ; Pd/C (45 mg) ; 氫氣 ; RT隔夜。	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至98:2		4-(5-((6,7-二甲氧基異噁啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯胺 (29.7 mg); MW: 411.45; 產率: 20%; 白色固體; Mp (°C): 211.7; <i>R</i> _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ): 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (s, 2H, CH ₂), 5.97 (s, 2H, NH ₂), 6.67 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.70 Hz), 6.86 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.79 Hz), 7.22-7.28 (t, 1H, ArH, <i>J</i> = 6.66 Hz), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.49-7.61 (m, 4H, 4xArH), 7.82 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.64 Hz), 7.92 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.70 Hz), 8.29 (s, 1H, ArH), 8.98 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (丙酮 <i>d</i> ₆ , δ): 36.77, 54.21, 56.10 (2xC), 103.13, 106.93, 110.58, 114.17, 114.74 (2xC), 116.21, 119.75, 125.53, 125.94, 129.28, 129.71, 129.92 (2xC), 131.87, 137.79, 143.37, 150.06, 151.34, 153.05, 154.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 412.3 ([MH] ⁺ , 44); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.28 min, 峰面積99.5%。
150		F (b) LPO 55070A (120 mg , 0.28 mmol) ; 37% HCl (1 mL) ; AcOH (1 mL) ;	層析 : SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至7:3		2-((3-((6,7-二甲氧基異噁啉-4-基)甲基)噁啉-6-基)氧基)乙酸 (14.1 mg); MW: 404.42; 產率: 13%; 白色固體; Mp (°C): 253.5; <i>R</i> _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 7:3); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 4.01 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (s, 4H, 2xCH ₂), 6.98 (s, 1H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.40-7.44 (m, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.90 (d, 1H,

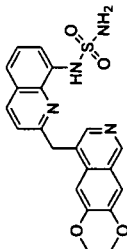
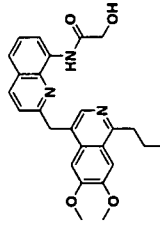
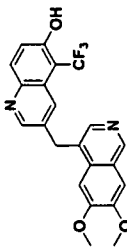
		110°C維持4 h。		ArH, <i>J</i> = 9.19 Hz), 8.19 (s, 1H, ArH), 8.65 (s, 1H, ArH), 8.93 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 36.76, 59.08, 59.12, 70.52, 104.67, 109.42 (2C), 125.62, 128.08, 131.21, 132.40, 132.63, 134.67, 135.94, 137.62, 144.46, 145.62, 151.55, 152.15, 153.57, 156.73, 160.08, 178.30; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 405.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.47 min, 峰面積99.0%。
151		D (a) ANP 53192A (100 mg, 0.22 mmol); THF (4 mL); LiAlH ₄ -之THF溶液 (484 μL, 0.48 mmol); 4°C至RT維持3.5 h。	層析: SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至98:2	(3-(5-((6,7-二甲氧基異噁啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)甲醇 (21.1 mg); MW: 426.46; 產率: 22%; 白色固體; Mp (°C): 202.5-204.1; <i>R</i> _f : 0.25 (EtOAc:MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 3.99 (s, 3H, OCH ₃), 4.43 (s, 2H, CH ₂), 4.80 (s, 2H, CH ₂), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.20-7.27 (m, 2H, 2xArH), 7.43-7.56 (m, 4H, 4xArH), 8.10-8.12 (m, 1H, ArH), 8.22-8.30 (m, 2H, 2xArH), 8.98 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 36.66, 55.95, 56.02, 64.64, 102.02, 105.99, 110.49, 119.62, 124.91, 125.63, 125.91, 126.64, 127.21, 128.64, 129.14, 130.01, 131.50, 136.52, 142.11, 142.27, 142.45, 149.20, 149.46, 150.12, 153.03, 163.43; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 427.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.44 min, 峰面積99.0%。
152		H (b) ANP 53184A (768 mg, 1.56 mmol)之甲苯溶液(30 mL); 苯甲酮亞胺(576 μL, 3.43 mmol); Pd ₂ dba ₃ (86 mg, 0.09 mmol); BINAP (194 mg, 0.31 mmol); Cs ₂ CO ₃ (1.00 g, 3.12 mmol); 甲苯 (30 mL); 115°C隔夜。	3 N HCl (25 mL); THF (25 mL), RT維持15 min; 用1 M NaHCO ₃ 中和。 層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至96:4	2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異噁啉-4-基)甲基)苯基)噁啉-8-胺(75 mg); MW: 359.42; 產率: 41%; 黃色固體; Mp (°C): 238.3-240.5; <i>R</i> _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 96:4); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 2.88 (s, 3H, CH ₃), 3.87 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.60 (s, 2H, CH ₂), 4.99 (s, 2H, NH ₂), 6.91 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 1.11 Hz, <i>J</i> = 7.50 Hz), 7.06 (dd, 1H, ArH, <i>J</i> = 0.99 Hz, <i>J</i> = 8.10 Hz), 7.20 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.55 Hz), 7.24-7.29 (m, 2H, 2xArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.88 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.50 Hz), 8.38 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 22.55, 41.23, 55.89, 56.05, 103.57, 104.23, 110.23, 115.89, 121.26, 123.36, 126.40, 126.85, 127.19, 131.96, 136.63, 137.33, 141.41, 143.44, 149.45, 152.24, 155.44, 157.84; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 360.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.20 min, 峰面積99.9%。

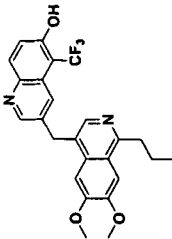
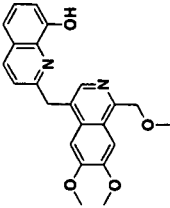
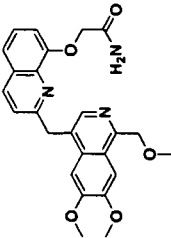


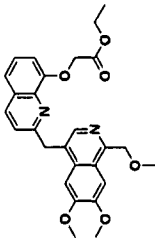
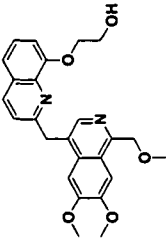
153 	J ANP 49184A (400 mg, 1.28 mmol); 4-氰基苯甲醛 (169 mg, 1.28 mmol)之MeOH溶液(20 mL); 60℃隔夜; DDQ (332 mg, 1.42 mmol)之CH₂Cl₂溶液(40 mL); RT維持30 min。	層析：SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc = 100:0至15:85	4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲腈 (66 mg); MW: 482.53; 產率: 12%; 米色固體; Mp (°C): 253.9-256.1; <i>R</i>_f: 0.25 (EtOAc:CH₂Cl₂ = 85:15); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (s, 2H, CH₂), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.24-7.30 (m, 2H, 2xArH), 7.52 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 8.40 Hz), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.81 (d, 2H, 2xArH, <i>J</i> = 8.32 Hz), 8.31-8.33 (m, 3H, 3xArH), 9.01 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 36.63, 55.97, 56.07, 101.92, 106.06, 110.81, 114.80, 118.11, 120.15, 124.85, 126.69, 127.93 (2xC), 128.46, 131.05, 131.53, 132.68 (2C), 137.06, 142.09, 142.34, 149.12, 149.67, 150.22, 153.19, 161.42; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 422.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.85 min, 峰面積99.9%。
154 	D (a) ANP 53174B (90 mg, 0.22 mmol); THF (3.5 mL); LiAlH₄之THF溶液 (435 μL, 0.44 mmol); 4℃至RT維持3 h。	層析：SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至96:4	(2-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)甲醇 (18.9 mg); MW: 426.46; 產率: 22%; 白色固體; Mp (°C): 203.3-204.6; <i>R</i>_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 96:4); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (s, 2H, CH₂), 4.82 (s, 2H, CH₂), 7.11 (s, 1H, ArH), 7.25-7.29 (m, 2H, 2xArH), 7.48-7.58 (m, 5H, 5xArH), 8.20-8.22 (m, 1H, ArH), 8.33 (m, 1H, ArH), 9.03 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 36.59, 55.99, 56.06, 64.64, 101.95, 106.15, 110.67, 119.65, 124.86, 125.73, 126.20, 128.23, 128.61, 129.73, 130.99, 131.62, 131.84, 136.75, 141.63, 141.80, 141.90, 148.96 (2xC), 150.31, 153.33, 162.94; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 427.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.60 min, 峰面積99.0%。
155 	A TTA 24128B (407 mg, 1.37 mmol); ECO 55108C (300 mg, 1.37 mmol); 37% HCl (3 mL); EtOH (3 mL); 90℃維持25 min。	層析：SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至94:6	3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚(116 mg); MW: 360.41; 產率: 24%; 灰白色固體; Mp (°C): 269.2-272.9; <i>R</i>_f: 0.2 (CH₂Cl₂:MeOH = 94:6); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.90 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (s, 2H, CH₂), 6.94 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 2.52 Hz), 7.05 (s, 1H, ArH); 7.28-7.32 (m, 2H, 2xArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.90 (d, 1H, ArH, <i>J</i> = 9.10 Hz), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.68 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 21.51, 33.66, 55.65, 55.75, 102.15, 104.42, 107.95, 121.79, 123.27, 126.29, 129.35, 129.59, 131.31, 132.57, 133.29, 140.19, 141.78, 147.60, 149.62, 152.68, 155.23, 155.73; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.):

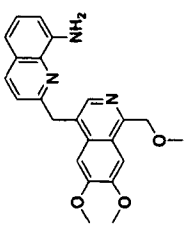
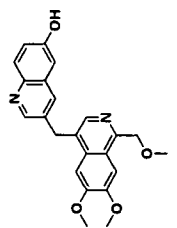
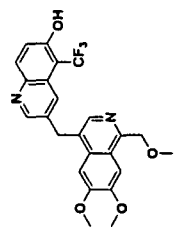
				361.3 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.74 min, 峰面積99.0%。
156		I 152 (227 mg, 0.63 mmol); 磺醯胺 (243 mg, 2.53 mmol); 1,4-二噁烷 (20 mL); 110°C 隔夜。	層析: SiO ₂ , CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 100:0至96:4	(2-(6,7-二甲氧基-1-甲基-異喹啉-4-基甲基)-喹啉-8-基)-磺醯胺 (61.9 mg); MW: 438.50; 產率: 22%; 黃色固體; Mp (°C): 232.0-236.0; R _f : 0.25 (CH ₂ Cl ₂ :MeOH = 96:4); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 2.80 (s, 3H, CH ₃), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 4.91 (s, 3H, OCH ₃), 4.67 (s, 2H, CH ₂), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.52 (m, 6H, 4xArH+NH ₂), 7.66 (s, 1H, ArH), 8.250 (d, 1H, ArH, J = 8.10 Hz), 8.33 (s, 1H, ArH), 8.96 (s, 1H, NH); ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 22.24, 39.51, 55.57, 55.67, 102.87, 104.68, 113.21, 120.28, 122.34, 122.58, 125.96, 126.23, 126.34, 130.82, 134.32, 136.37, 137.14, 141.05, 149.24, 152.07, 154.86, 159.48; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 439.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.57 min, 峰面積99.9%。
157		H (b) ANP 57032A (840 mg, 1.75 mmol); 苯甲酮亞胺(678 μL, 3.86 mmol); Pd ₂ dba ₃ (96 mg, 0.11 mmol); BINAP (218 mg, 0.35 mmol); Cs ₂ CO ₃ (1.14 g, 3.51 mmol); 甲苯 (30 mL); 115°C 隔夜。	3 N HCl (25 mL); THF (25 mL); RT 維持15 min; 用1 M NaHCO ₃ 中和。 層析: SiO ₂ , EtOAc:MeOH = 100:0至98:2	2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺(98.5 mg); MW: 345.39; 產率: 60%; 黃色固體; Mp (°C): 168.0-171.4; R _f : 0.25 (EtOAc:MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.62 (s, 2H, CH ₂), 6.91 (d, 1H, ArH, J = 7.44 Hz), 7.07 (d, 1H, ArH, J = 7.98 Hz), 7.17-7.22 (m, 2H, 2xArH), 7.24-7.30 (m, 2H, 2xArH), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.89 (d, 1H, ArH, J = 8.41 Hz), 8.47 (s, 1H, ArH), 8.98 (s, 1H, ArH); ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 41.14, 55.98, 56.14, 102.84, 105.68, 110.26, 115.89, 121.30, 124.90, 126.93, 127.20, 127.85, 131.92, 136.69, 137.35, 142.39, 143.44, 149.59, 150.06, 152.88, 157.37; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 346.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.08 min, 峰面積99.9%。
158		C (a) LPO 55056D (113 mg, 0.29 mmol); 吡啶 (75.3 μL, 0.93 mmol); 乙醯氧基乙醯氮 (47	層析: SiO ₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至50:50	乙酸2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)胺基)-2-側氧基乙基酯 (124 mg); MW: 487.55; 產率: 95%; 灰白色固體; Mp (°C): 164.8; R _f : 0.25 (EtOAc:MeOH = 98:2); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , δ): 1.09 (t, 3H, CH ₃ , J = 7.4 Hz), 2.34 (s, 3H, CH ₃), 3.20 (t, 2H, J = 7.65 Hz), 3.75 (s, 3H, OCH ₃), 4.00 (s, 3H, OCH ₃), 4.63 (s, 2H, CH ₂), 4.83 (s, 2H, CH ₂), 7.28 (m, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.50 (m, 2H, 2xArH), 8.00 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 8.39 (s, 1H, ArH), 8.76 (dd, 1H, ArH, J = 6.4 Hz, J =

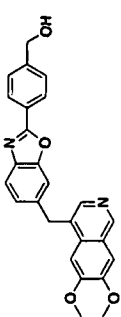
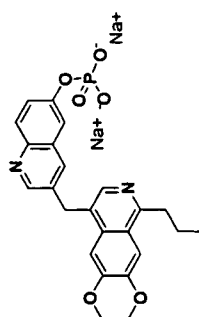


		μL , 0.44 mmol) ; THF (1.1 mL) ; RT 維持1 h。			2.5 Hz), 10.6 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ): 14.4, 20.8, 22.6, 29.7, 37.5, 41.3, 55.7, 55.9, 63.4, 102.8, 104.3, 117.1, 121.7, 122.2, 122.9, 125.2, 126.5, 126.9, 132.1, 132.9, 137.2, 137.6, 141.8, 149.5, 152.4, 159.3, 159.5, 165.2, 169.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 488.1 ($[\text{MH}]^{+1}$, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.95 min, 峰面積98.0%。
159		I 157 (300 mg , 0.87 mmol) ; 磺醯胺 (334 mg , 3.47 mmol) ; 1,4-二噁烷 (25 mL) ; 110°C 隔夜。	層析 : SiO_2 , CH_2Cl_2:EtOAc = 100:0至 85:15		(2-(6,7-二甲氧基-1-甲基-異喹啉-4-基甲基)-喹啉-8-基)-磺醯胺(8 mg); MW: 424.47; 產率: 2%; 白色固體; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 197.9-199.5; R_f : 0.25 (EtOAc: CH_2Cl_2 = 85:15); ^1H -NMR (THF- d_8 , δ): 2.13 (s, 3H, OCH_3), 2.15 (s, 3H, OCH_3), 2.94 (s, 2H, CH_2), 4.89 (s, 1H, ArH), 5.56 (s, 1H, ArH), 5.66-5.79 (m, 4H, 4xArH), 6.03 (dd, 1H, ArH, J = 1.99 Hz, J = 6.79 Hz), 6.36 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 6.69 (s, 1H, NH); 7.24 (s, 1H, ArH); ^{13}C -NMR (THF- d_8 , δ): 38.34, 53.10, 53.55, 100.13, 103.69, 111.74, 118.15, 120.04, 123.10, 124.37, 124.94, 125.14, 129.39, 133.36, 134.96, 135.36, 140.62, 147.53, 148.75, 151.52, 157.54; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 425.2 ($[\text{MH}]^{+1}$, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.93 min, 峰面積 99.9%。
160		F (a) 158 (110 mg , 0.23 mmol) ; 2 M LiOH (226 μL , 0.45 mmol) ; THF (5 mL) ; 70°C 維持2 h。	層析 : SiO_2 , CH_2Cl_2:MeOH = 100:0至98:2		<i>N</i> -(2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)-2-羥基乙醯胺 (80 mg); MW: 445.51; 產率: 73%; 灰白色固體; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 234.6; R_f : 0.25 (CH_2Cl_2 :MeOH = 98:2); ^1H -NMR (CDCl_3 , δ): 1.03 (t, 3H, CH_3 , J = 7.4 Hz), 1.87 (m, 2H, CH_2 , J = 7.7 Hz), 3.13 (t, 2H, CH_2 , J = 7.7 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.39 (s, 2H, CH_2), 4.54 (s, 2H, CH_2), 7.24 (m, 3H, 3xArH), 7.44 (m, 2H, 2xArH), 7.50 (m, 2H, 2xArH), 7.85 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 8.43 (s, 1H, ArH), 8.75 (dd, 1H, ArH, J = 7.4 Hz, J = 1.3 Hz), 10.9 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ): 14.4, 22.7, 37.4, 40.5, 55.8, 55.9, 62.9, 102.9, 104.1, 116.8, 121.4, 121.8, 122.8, 125.8, 126.4, 126.8, 132.2, 133.3, 136.9, 137.8, 141.3, 149.5, 158.6, 159.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 446.2 ($[\text{MH}]^{+1}$, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.93 min, 峰面積96.0%。
161		A LPO 22102 (151 mg , 0.53 mmol) ; ECO 55152 (139 mg , 0.48 mmol) ;	層析 : SiO_2 , CH_2Cl_2:MeOH = 100:0至 90:10		3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚(18.9 mg); MW: 414.38; 產率: 9.5%; 白色固體; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 304.8-310.5 $^{\circ}\text{C}$; R_f : 0.25 (CH_2Cl_2 :MeOH = 90:10); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (s, 2H, CH_2), 7.30-7.43 (m, 2H, 2xArH, J = 9.3 Hz), 7.50 (s, 2H, 2xArH), 8.03 (d, 1H, ArH, J = 9.3 Hz), 8.31 (s, 1H, ArH),

				162	163	164	37% HCl (1.4 mL) ; EtOH (1.4 mL) ; 95°C維持25 min。	A SSA 39102 (157 mg , 0.48 mmol) ; ECO 55152 (125 mg , 0.44 mmol) ; 37% HCl (1.4 mL) ; EtOH (1.4 mL) ; 95°C維持25 min。	層析 : SiO₂ , CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至 90:10	8.38 (s, 1H, ArH), 8.76 (s, 1H, ArH), 9.00 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 32.8, 55.6, 101.9, 104.5, 106.3, 122.0, 123.2 (q, CF₃, J = 275.8 Hz), 124.4, 125.6, 127.0, 128.1, 129.4, 130.3, 134.9, 141.1, 142.0, 148.8, 149.2, 149.8, 152.7, 156.0; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 415.2 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm RT = 4.02 min, 峰面積 97.0%。	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚(95 mg); MW: 456.46; 產率: 48%; 灰白色固體; Mp (°C): 209.3; R_f: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 90:10); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05 (t, 3H, CH₃, J = 7.4 Hz), 1.88 (m, 2H, CH₂, J = 7.6 Hz), 3.21 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.47 (s, 2H, CH₂), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.27-7.37 (m, 2H, 2xArH, J = 9.3 Hz), 8.03 (d, 1H, ArH, J = 9.3 Hz), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH), 8.65 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 14.3, 22.8, 34.8, 37.1, 55.8, 55.9, 102.2, 106.1 (q, CCF₃, J = 28.6 Hz), 122.6, 122.8 (q, CF₃, J = 275 Hz), 123.6, 126.0, 130.1, 131.8, 134.0, 134.8, 140.6, 142.0, 148.7, 149.7, 152.8, 155.1, 159.3; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 457.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.39 min, 峰面積98.0%。	A TTA 46082 (1.1 g , 3.36 mmol) ; 8-羥基喹啉-2-甲醛 (581 mg , 3.36 mmol) ; 37% HCl (3.5 mL) ; EtOH (3.5 mL) ; 95°C維持30 min。	層析 : SiO₂ , 環己烷:EtOAc = 100:0至 0:100	2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚 (640 mg); MW: 390.43; 產率: 49%; 褐色固體; Mp (°C): 157.7; R_f: 0.25 (EtOAc); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 2H, CH₂), 4.65 (s, 2H, CH₂), 5.00 (s, 2H, CH₂), 7.17 (dd, 1H, ArH, J = 7.6 Hz, J = 1.05 Hz), 7.24-7.27 (m, 2H, 2xArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 8.20 (br s, 1H, ArH), 8.44 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 40.8, 55.9 (2xC), 58.3, 75.5, 102.9, 104.2, 110.3, 117.8, 121.9, 123.4, 126.9, 127.3, 127.6, 132.5, 136.9, 137.3, 141.3, 149.8, 151.7, 152.6, 154.2, 158.4; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 391.2 ([MH]⁺, 98); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.84 min, 峰面積99.9%。	B (a) 163 (130 mg , 0.33 mmol) ; DMF (3.5 mL) ; Cs₂CO₃ (193 mg , 0.59 mmol) ;	2-((2-(6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 (106 mg); MW: 447.48; 產率: 72%; 淺黃色固體; Mp (°C): 196.9; R_f: 0.45 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 2H, CH₂), 4.65 (s, 2H, CH₂), 5.00 (s, 2H, CH₂), 5.50 (br s, 1H, NH), 7.14 (dd, 1H, ArH, J = 6.0 Hz, J = 2.9 Hz),
--	---	--	---	-------------------	-------------------	-------------------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		2-溴乙醯胺(91 mg , 0.66 mmol) ; 80℃維持7 h。		7.35 (m, 2H, 2xArH), 7.45 (m, 2H, 2xArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.93 (br s, 1H, NH), 8.03 (d, 1H, ArH, $J = 8.5$ Hz), 8.42 (s, 1H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 40.9, 55.9 (2xC), 58.5, 70.3, 75.5, 102.9, 104.2, 113.5, 121.8, 122.0, 123.3, 126.4, 127.6, 128.1, 132.5, 136.9, 140.0, 141.6, 149.8, 152.6, 153.9, 154.1, 159.7, 171.4; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 448.2 ($[\text{MH}]^+$, 54); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.84 min, 峰面積 99.9%。
165		B (a) 163 (310 mg , 0.79 mmol) ; 丙酮 (10 mL) ; Cs_2CO_3 (388 mg , 1.19 mmol) ; 2-溴乙酸乙酯 (123 μL , 1.11 mmol) ; 65℃隔夜。	層析 : SiO_2 , 環己烷:EtOAc = 100:0至 0:100	2-((2-(6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯 (303 mg); MW: 476.52; 產率: 80%; 淺褐色固體; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 118.5; R_f : 0.2 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.31 (t, 3H, CH_3), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 2H, CH_2), 4.32 (q, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz) , 4.73 (s, 2H, CH_2), 4.98 (s, 2H, CH_2), 5.00 (s, 2H, CH_2), 6.98 (dd, 1H, ArH, $J = 5.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz), 7.22 (d, 1H, ArH, $J = 9.4$ Hz), 7.37 (m, 2H, 2xArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.68 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, 1H, ArH, $J = 8.5$ Hz), 8.46 (s, 1H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 41.62, 55.9, 56.3, 58.3, 61.4, 66.4, 75.5, 103.6, 103.9, 110.4, 120.9, 121.8, 123.3, 125.9, 127.8, 128.1 (2xC), 132.7, 136.6, 139.3, 141.1, 149.8, 152.6, 153.4, 154.0, 159.7, 168.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 477.3 ($[\text{MH}]^+$, 26); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 4.18 min, 峰面積99.9%。
166		D (a) 165 (273 mg , 0.57 mmol) ; $t\text{-BuOH}$ (20 mL) ; MeOH (0.5 mL) ; NaBH_4 (24 mg , 0.63 mmol) ; 100℃維持2 h。	層析 : SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 99:1至95:5	2-((2-(6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇 (137 mg); MW: 434.48; 產率: 55%; 黃色固體; Mp ($^{\circ}\text{C}$): 157.7; R_f : 0.2 (CH_2Cl_2 :MeOH = 95:5); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.92-3.98 (m, 8H, $\text{CH}_2 + 2\text{xOCH}_3$), 4.35 (q, 2H, CH_2 , $J = 4.3$ Hz) , 4.66 (s, 2H, CH_2), 4.99 (s, 2H, CH_2), 7.20 (d, 1H, ArH, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (m, 2H, 2xArH), 7.44 (m, 2H, 2xArH), 7.52 (d, 2H, 2xArH, $J = 7.3$ Hz), 7.96 (d, 1H, ArH, $J = 8.6$ Hz), 8.42 (s, 1H, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 40.7, 55.9, 56.3, 58.4, 61.1, 74.4, 75.5, 103.1, 104.1, 115.8, 121.7, 121.8, 123.3, 126.6, 127.5, 128.2, 132.5, 137.2, 140.4, 141.3, 149.8, 152.7, 154.2, 154.3, 159.7; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 435.2 ($[\text{MH}]^+$, 56); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.58 min, 峰面積99.9%。

167		H (b) ECO 59060 (380 mg, 0.73 mmol); 苯甲酮亞胺(389 μL, 2.39 mmol); Pd₂dba₃ (40 mg, 0.044 mmol); BINAP (96 mg, 0.145 mmol); Cs₂CO₃ (474 g, 1.45 mmol); 甲苯 (15 mL); 115°C 隔夜。	3 N HCl (25 mL); THF (25 mL); RT 維持15 min; 用1 M NaHCO₃中和。 層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺(71 mg); MW: 389.45; 產率: 20%; 橙色固體; Mp (°C): 196.9; R_f: 0.45 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.48 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (s, 2H, CH₂), 4.70 (s, 2H, CH₂), 5.00 (s, 2H, CH₂), 6.90 (dd, 1H, ArH, J = 6.4 Hz), 6.93 (d, 1H, ArH, J = 8.1 Hz), 7.17 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 7.26 (m, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.88 (d, 1H, ArH, J = 8.5 Hz), 8.44 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 41.3, 55.9, 56.1, 58.3, 75.5, 103.3, 104.0, 110.3, 115.9, 121.3, 123.3, 126.9, 127.2, 128.2, 132.7, 136.7, 137.3, 141.2, 143.4, 149.7, 152.5, 153.9, 157.5; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 390.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.78 min, 峰面積97.0%。
168		A TTA 46082 (210 mg, 0.64 mmol); ECO 55114C (140 mg, 0.64 mmol); 37% HCl (1 mL); EtOH (1 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	3-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚(67 mg); MW: 390.43; 產率: 27%; 白色固體; Mp (°C): 256.3; R_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (s, 2H, CH₂), 5.01 (s, 2H, CH₂), 6.90 (d, 1H, ArH, J = 2.6 Hz), 6.99 (s, 1H, ArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.38 (dd, 1H, ArH, J = 2.6 Hz, J = 9.1 Hz), 7.58 (s, 1H, ArH), 8.01 (d, 1H, ArH, J = 9.2 Hz), 8.33 (s, 1H, ArH), 8.87 (d, 1H, ArH, J = 2.0 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, δ): 34.1, 55.9, 56.0, 58.7, 74.4, 102.3, 104.6, 107.7, 122.7, 123.7, 129.0, 129.5, 130.6, 132.5, 132.7, 139.7, 142.6, 147.8, 150.3, 153.3, 153.9, 156.9; MS-ESI m/z (% rel. Int.): 391.1 ([MH]⁺, 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.30 min, 峰面積99%。
169		A TTA 46082B (224 mg, 0.69 mmol); ECO 55152C (179 mg, 0.62 mmol); 37% HCl (1.8 mL); EtOH (1.8 mL); 95°C 維持0.5 h。	層析: SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 100:0至95:5	3-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚(40.9 mg); MW: 458.43; 產率 29%; 白色固體; Mp (°C): 201.1; R_f: 0.3 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5); ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.60 (s, 2H, CH₂), 4.90 (s, 2H, CH₂), 7.40 (m, 2H, 2xArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, 1H, J = 9.3 Hz, ArH), 8.30 (s, 1H, ArH), 8.34 (s, 1H, ArH), 8.75 (s, 1H, ArH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ): 32.9, 55.5, 57.6, 74.6, 102.5, 103.9 (q, J = 30.0 Hz, CCF₃, weak), 104.5, 122.0, 122.7, 125.2 (q, J = 27.3 Hz, CF₃), 125.6,

		h。		128.5, 129.4, 131.1, 134.8, 135.1, 140.7, 141.1, 148.7, 149.4, 152.3, 153.6, 156.1; MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 459.1 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.95 min, 峰面積99%。
170		J ANP 53010A (117 mg, 0.38 mmol); TTA 46118C (51.5 mg, 0.38 mmol); MeOH (3.5 mL); 60°C隔夜; DDQ (332 mg, 1.42 mmol)之CH ₂ Cl ₂ 溶液(6 mL); RT維持0.5 h。	層析: SiO ₂ , EtOAc至 EtOAc:MeOH = 98:2	(4-(6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)甲醇 (7 mg); MW: 426.46; 產率 4%; 米色固體; ¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ): 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 4.01 (s, 3H, OCH ₃), 4.47 (s, 2H, CH ₂), 4.79 (s, 2H, CH ₂), 6.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz, ArH), 7.23-7.32 (m, 1H, ArH), 7.50 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2xArH), 7.70 (d, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz, ArH), 8.17 (d, 2H, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2xArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 9.01 (s, 1H, ArH). ¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ): 36.9, 55.9, 56.0, 64.8, 102.1, 106.0, 110.4, 113.9, 119.7, 124.9, 125.3, 126.3, 127.2 (2xC), 127.7 (2xC), 128.2, 131.4, 137.7, 140.8, 142.7, 144.5, 149.6, 150.1, 151.2, 152.9. MS-ESI <i>m/z</i> (% rel. Int.): 427.2 ([MH] ⁺ , 100); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.94 min, 峰面積99.0%。
171		Q 143 (210 mg, 0.54 mmol); POCl ₃ (252 μL, 2.70 mmol); NEt ₃ (113 μL, 0.81 mmol)之無水THF溶液(2.5 mL), 4°C, 接著為5 N aq. NaOH (1.8 mL)維持15 min, RT。	層析: RP18, H ₂ O:CH ₃ CN = 100:0至90:10	3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基磷酸鈉 (87 mg); MW: 512.4; 產率: 48%; 白色固體; Mp (°C): 197.1; ¹ H-NMR (CD ₃ OD, δ): 1.07 (t, 3H, <i>J</i> = 7.4 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.88 (m, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz, CH ₂), 3.22 (t, 2H, <i>J</i> = 7.7 Hz, CH ₂), 3.73 (s, 3H, OCH ₃), 3.98 (s, 3H, OCH ₃), 4.54 (s, 2H, CH ₂), 7.22 (s, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.61 (dd, 1H, <i>J</i> = 3.8 Hz, <i>J</i> = 9.3 Hz, ArH), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> = 2.1 Hz, ArH), 7.83 (d, 1H, <i>J</i> = 9.1 Hz, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.63 (s, 1H, ArH). ¹³ C-NMR (CD ₃ OD, δ): 14.5, 24.3, 34.5, 37.9, 56.4, 103.9, 105.8, 115.1(<i>J</i> = 4.4 Hz), 124.2, 126.9 (<i>J</i> = 6.6 Hz), 128.4, 129.0, 130.7, 133.4, 134.4, 136.0, 141.4, 143.4, 149.4, 151.5, 154.5, 155.5 (<i>J</i> = 5.8 Hz), 160.5. MS-ESI <i>m/z</i> (rel. int.): 469.3 ([MH] ⁺ , 98); HPLC: 方法A, 偵測UV 254 nm, RT = 3.16 min, 峰面積97.0%。

蘇格蘭生物醫學磷酸二酯酶分析法 (Scottish Biomedical Phosphodiesterase Assay) (PDE1-3、PDE5-9及PDE11)

此分析法利用IMAP技術，其係基於藉由奈米顆粒上所固著之金屬配位錯合物進行之磷酸鹽的高親和力結合。結合試劑與單磷酸核苷酸上之磷酸基團複合，此單磷酸核苷酸係由環核苷酸(cAMP/cGMP)經由磷酸二酯酶產生。在螢光極化偵測下，結合引起載有磷酸之分子之分子運動速率發生變化，且引起所觀測之連接至受質之螢光標記之螢光極化值增大。

化合物於100% DMSO中之預製備儲備物係以30 mM之濃度使用且所有分析均於3% DMSO (最終)中進行。化合物係以10 μ M之濃度、一式兩份、針對各磷酸二酯酶測試。抑制值百分比係基於兩個資料點計算。

Diaxonhit磷酸二酯酶分析法(PDE10A及PDE4D3)

PDE分析法係基於均相時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)技術(來自Perkin Elmer之LANCER[®])。此基於競爭之分析法係使用經染料標記之cAMP特異性抗體、Alexa Fluor[®] 647、生物素-cAMP及經銷標記之抗生蛋白鏈菌素(Eu-SA)格式化。當形成Eu-SA/生物素-cAMP/Alexa Fluor 647標記抗體之複合物時，產生增強之信號。當存在引起環核苷酸降解的PDE活性時，不形成複合物且觀測到信號降低。

使用LANCER[®] cAMP套組(PerkinElmer)開發磷酸二酯酶分析法。分析緩衝液含有具有5 mM HEPES、0.1% BSA及1.5 mM MgCl₂的HBSS，pH 7.4。每孔使用200 pg PDE10A (BPS Bioscience) (比活性為3200 pmole/min/ μ g，分析條件：10 mM Tris-HCl (pH 7.4)，10 mM MgCl₂，1 mM MnCl₂，200 μ M cAMP，2.5 kU 5'核苷酸酶，37°C，20分鐘)且每孔使用100 pg PDE4D3 (BPS Bioscience) (比活性為32713 pmole/min/ μ g，分析條件：10 mM Tris-HCl (pH 7.4)，10 mM MgCl₂，

1mM MnCl₂，200 μM cAMP，2.5 kU 5'核苷酸酶，37℃，20分鐘)。於10 mmol/L Tris-HCl緩衝(pH 8.0)鹽溶液中提供的生物素-cAMP示蹤劑係以1/375之稀釋度使用，該緩衝鹽溶液具有1 mmol/L乙二胺四乙酸(EDTA)、0.1%牛血清白蛋白(BSA)及0.05%疊氮化鈉。分析偵測混合物含有LANCE Eu-W8044標記之抗生蛋白鏈菌素 1/2250 (於50 mmol/L Tris-HCl緩衝(pH 7.8)鹽溶液中提供，該緩衝鹽溶液具有0.9%氯化鈉(NaCl)、0.1% BSA及0.05%疊氮化鈉)及Alexa Fluor® 647-抗cAMP抗體1/200 (於50 mmol/L Tris-HCl緩衝(pH 7.8)鹽溶液中提供，該緩衝鹽溶液具有0.9% NaCl、0.1% BSA及0.05%疊氮化鈉)。將化學化合物溶解於DMSO中(最終濃度2% (v/v))。

在384孔盤中，將2 μL抑制劑及3 μL PDE添加至孔中，隨後添加5 μL受質生物素化cAMP (1:5)。在室溫下培育60分鐘之後，將10 μL分析偵測混合物添加至分析盤中。在室溫下1小時之後，用EnVision™ (PerkinElmer)量測信號。

本發明之化合物具有通常小於10,000 nM (<10,000 nM)之PDE10A抑制活性。在一個實施例中，其具有小於1000 nM (<1000 nM)之活性；在另一個實施例中，具有小於500 nM (<500 nM)之活性；在另一個實施例中，具有小於100 nM (<100 nM)之活性；在另一個實施例中，具有小於50 nM (<50 nM)之活性；且在另一個實施例中，具有小於20 nM (<20 nM)之活性。

特定化合物之活性顯示於下表8中。

表8

化合物編號	PDE10A IC ₅₀	化合物編號(濃度)	PDE10A IC ₅₀
1	105 nM	86	8.3 nM
2	13 nM	87	58 nM
3	100 nM	88	17 nM
4	110 nM	89	3.5 nM

5	208 nM	90	46 nM
6	54 nM	91	77 nM
7	23 nM	92	495 nM
8	18 nM	93	17 nM
9	54 nM	94	13 nM
10	7.6 nM	95	28 nM
11	132 nM	96	13 nM
12	70 nM	97	15 nM
13	142 nM	98	3.5 nM
14	26 nM	99	16 nM
15	74 nM	100	4.6 nM
16	330 nM	101	43 nM
17	3556 nM	102	38 nM
18	238 nM	103	20 nM
19	95 nM	104	27 nM
20	-	105	4.3 nM
21	46 nM	106	28 nM
22	1069 nM	107	7.8 nM
23	213 nM	108	4.9 nM
24	90 nM	109	54 nM
25	194 nM	110	31 nM
26	49 nM	111	34 nM
27	49 nM	112	32 nM
28	168 nM	113	32 nM
29	> 10000	114	189 nM
30	> 10000	115	61 nM
31	92 nM	116	20 nM
32	315 nM	117	7.1 nM
33	184 nM	118	2.3 nM
34	81 nM	119	0.18 nM
35	31 nM	120	64 nM
36	7558 nM	121	4.7 nM
37	287 nM	122	5.0 nM
38	3174 nM	123	151 nM
39	339 nM	124	41 nM

40	278 nM	125	51 nM
41	51 nM	126	71 nM
42	42 nM	127	31 nM
43	39 nM	128	59 nM
44	11 nM	129	9.5 nM
45	20 nM	130	67 nM
46	21 nM	131	42 nM
47	36 nM	132	491 nM
48	6.5 nM	133	102 nM
49	63 nM	134	59 nM
50	19 nM	135	192 nM
51	44 nM	136	58 nM
52	99 nM	137	2.9 nM
53	25 nM	138	2.5 nM
54	151 nM	139	5.3 nM
55	158 nM	140	109 nM
56	65 nM	141	3107 nM
57	20 nM	142	19 nM
58	28 nM	143	9.4 nM
59	148 nM	144	6.5 nM
60	368 nM	145	1.6 nM
61	20 nM	146	4.7 nM
62	42 nM	147	64 nM
63	-	148	87 nM
64	92 nM	149	49 nM
65	159 nM	150	7.9 nM
66	30 nM	151	28 nM
67	154 nM	152	13 nM
68	31 nM	153	148 nM
69	5.2 nM	154	95 nM
70	946 nM	155	18 nM
71	>10000 nM	156	0.71 nM
72	32 nM	157	13 nM
73	1.4 nM	158	204 nM
74	1.2 nM	159	0.42 nM

75	6.6 nM	160	15 nM
76	11 nM	161	6.0 nM
77	9.7 nM	162	13 nM
78	25 nM	163	19 nM
79	5.1 nM	164	21 nM
80	41 nM	165	71 nM
81	3.6 nM	166	28 nM
82	4.4 nM	167	8.6 nM
83	11 nM	168	5.6 nM
84	0.53 nM	169	4.5 nM
85	0.82 nM	170	20 nM
		171	62 nM

亦已測試化合物對PDE1-9及PDE11之活性。大部分活性PDE10A抑制劑(<20 nM)均具有優先於PDE1-3、PDE5-9及PDE11的選擇性(至少120至10000倍)。其亦具有針對PDE10A優先於PDE4D3之選擇性(至少55至3000倍)(除以232 nM之IC₅₀抑制PDE4D3之化合物**162**、以398 nM之IC₅₀抑制PDE4D3之化合物**93**、以439 nM之IC₅₀抑制PDE4D3之化合物**83**及以194 nM之IC₅₀抑制PDE4D3之化合物**169**以外)。

本文揭示之每篇及每一參考文獻(不論專利公開案或科學/雜誌出版物)均以引用的方式併入本文中用於所有目的。

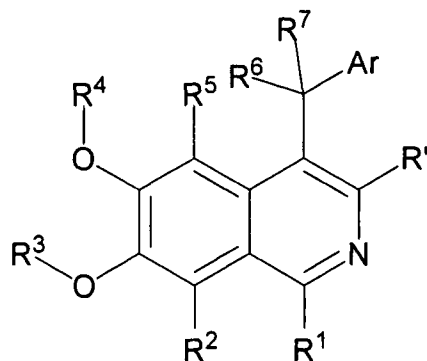
本發明中所述之特定實施例之細節不應解釋為具限制性。可在不偏離本發明之本質及範疇的情況下產生各種等效物及變型，且應瞭解，此等等效實施例為本發明之一部分。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹係選自以下群組：H、視情況經取代之(C₁-C₆)烷基、視情況經取代之(C₃-C₆)環烷基及視情況經取代之芳基；

R²為H；

R³及R⁴獨立地表示(C₁-C₃)烷基；

R⁵為H；

R⁶及R⁷獨立地為H；

R'為H或(C₁-C₆)烷基；

Ar係選自由以下組成之群：視情況經取代之稠合九員至十員雜芳基、視情況經取代之苯并稠合芳基、視情況經取代之苯并稠合雜芳基、視情況經取代之苯并稠合雜環基，及視情況經取代之苯并稠合環烷基，其中位於該視情況經取代之稠合九員至十員雜芳基、視情況經取代之苯并稠合芳基、視情況經取代之苯并稠合雜芳基、視情況經取代之苯并稠合雜環基及視情況經取代之苯并稠合環烷基中之每一者之相鄰位置上的兩個視情況選用之取代基可與其所連接之原子一起形成芳基。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 均為甲基。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^1 之該視情況經取代之 (C_1-C_6) 烷基係選自由乙基、正丙基、正丁基及異丁基組成之群；該視情況經取代之芳基為視情況經取代之苯基；且該視情況經取代之 (C_3-C_6) 環烷基係選自由環丙基及環己基組成之群。
4. 如請求項1之化合物，其中 R' 係選自由H及甲基組成之群。
5. 如請求項1之化合物，其中Ar為稠合九員至十員雜芳基且為視情況經取代之吡啶并吡啶基，其經由該吡啶并吡啶基之吡啶環之碳原子連接至載有 R^6 及 R^7 基團之碳。
6. 如請求項1之化合物，其中Ar為視情況經取代之苯并稠合芳基且為萘基，其中該萘基未經取代或經 (C_1-C_6) 烷氧基取代。
7. 如請求項1之化合物，其中Ar為視情況經取代之苯并稠合雜芳基，其經由苯環之碳原子或經由雜芳基環之碳原子連接至載有 R^6 及 R^7 基團之碳，且其中位於該苯并稠合雜芳基之相鄰位置上的兩個視情況選用之取代基可與其所連接之原子一起形成芳基。
8. 如請求項7之化合物，其中該苯并稠合雜芳基係選自由以下組成之群：喹啉基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、二苯并呋喃基、呋唑基、4*H*-吡喃-4-酮基、苯并[d]噁唑基及苯并[d]噁唑-2(3*H*)-酮基，其各自未經取代或經至少一個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、鹵烷基、氰基、視情況經取代之芳基、-芳基- (C_1-C_6) 烷基-OH、-芳基-C(=O)-OH、-芳基-CN、-芳基-OH、-NH₂、-NH (C_1-C_6) 烷基、N $((C_1-C_6)$ 烷基)₂、羥基、羥基- (C_1-C_6) 烷基、-O- (C_1-C_6) 烷基-四唑、-O- (C_1-C_6) 烷基-NH-C(=O)- (C_1-C_6) 烷基、-O- (C_1-C_6) 烷基-N $((C_1-C_6)$ 烷基)-C(=O)- (C_1-C_6) 烷基、-C(=O)- (C_1-C_6) 烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、-O- (C_1-C_6) 烷基-吡啶基、-O- (C_1-C_6) 烷基-C(=O)-O- (C_1-C_6) 烷基、-

O-(C₁-C₆)烷基-OH、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-NH₂、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-OH、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-NH-((C₁-C₆)烷基)、-O-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-NH-((C₁-C₆)環烷基)、-NH-(C₁-C₆)烷基、-NHS(=O)₂NH₂、-NHS(=O)₂NH-(C₁-C₆)烷基、-NHS(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基-OH、-NH-C(=O)-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-NH-C(=O)-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基-O-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-P(=O)(OH)₂、-N-吡咯啉-2-酮及-NH-(C₁-C₆)烷基-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基。

9. 如請求項1之化合物，其中Ar為苯并稠合雜環基，其經由該苯并稠合雜環基之苯環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳。
10. 如請求項9之化合物，其中該苯并稠合雜環基係選自由吡啶基、吡嗪基及二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基組成之群，其各自未經取代或在氮或碳原子處經至少一個-(C₁-C₆)烷基取代。
11. 如請求項1之化合物，其中Ar為苯并稠合環烷基，其經由該苯并稠合環烷基之苯環之碳原子連接至載有R⁶及R⁷基團之碳。
12. 如請求項11之化合物，其中該苯并稠合環烷基為茱基。
13. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

6,7-二甲氧基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽1，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽2，

4-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽3，

4-((9H-茱-2-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽4，

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽5，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽6，

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚二鹽酸鹽7，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲氧基喹啉二鹽酸鹽8，

- 6,7-二甲氧基-4-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)異喹啉鹽酸鹽**9**，
- 4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽**10**，
- 6,7-二甲氧基-4-((1-甲基吡啶-5-基)甲基)異喹啉鹽酸鹽**11**，
- 7-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[*b*][1,4]噁嗪鹽酸鹽**12**，
- 3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N,N*-二甲基喹啉-2-胺二鹽酸鹽**13**，
- 3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-9-乙基-9*H*-呋嗪鹽酸鹽**14**，
- 4-((1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**15**，
- 4-((4-氯-1-乙基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**16**，
- 4-((4-乙氧基-1-乙基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-5-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**17**，
- 5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-1-乙基-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-4-酚二鹽酸鹽**18**，
- 2-氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**19**，
- 3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-2-酚鹽酸鹽**20**，
- 2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-甲氧基喹啉二鹽酸鹽**21**，
- 6,7-二甲氧基-3-甲基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽**22**，
- 2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-(吡啶-4-基甲氧基)喹啉三鹽酸鹽**23**，
- 2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-(吡啶-3-基甲氧基)喹啉三鹽酸鹽**24**，

- 6,7-二甲氧基-1-甲基-4-(萘-2-基甲基)異喹啉鹽酸鹽**25**，
- 3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**26**，
- 2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-乙氧基喹啉二鹽酸鹽**27**，
- 3-((6,7-二乙氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**28**，
- 3-((6-乙氧基-7-甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**31**，
- 2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-8-丙氧基喹啉二鹽酸鹽**32**，
- 4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉鹽酸鹽**33**，
- 4-((2,2-二甲基吡咯烷-6-基)甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽**34**，
- 4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉2-氧化物**35**，
- 4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6-乙氧基-7-甲氧基異喹啉鹽酸鹽**37**，
- 4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉鹽酸鹽**39**，
- 4-(二苯并[*b,d*]呋喃-2-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉鹽酸鹽**40**，
- 2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯二鹽酸鹽**41**，
- 2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇二鹽酸鹽**42**，
- 3-((6,7-二甲氧基-3-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**43**，
- 3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**44**，

2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚二鹽酸鹽
45，

2-((2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺
46，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-2-酚二鹽酸鹽
47，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽 48，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚
二鹽酸鹽 49，

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽 50，

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚
二鹽酸鹽 51，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-乙氧基喹啉-2-酚
二鹽酸鹽 52，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-酚二鹽酸
鹽 53，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲基喹啉-2-酚二
鹽酸鹽 54，

2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-
2-基)氧基)乙腈 55，

N-(2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹
啉-2-基)氧基)乙基)乙醯胺二鹽酸鹽 56，

6-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸
鹽 57，

6-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸
鹽 58，

6-((6,7-二甲氧基-1-苯基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽**59**，

6-((1-環己基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽**60**，

3-((1-異丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**61**，

3-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**62**，

3-((6,7-二甲氧基-1-苯基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**63**，

3-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉二鹽酸鹽**64**，

4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉二鹽酸鹽**65**，

4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**66**，

6-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽**67**，

6-((1-異丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽**68**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉二鹽酸鹽**69**，

3-((1-丁基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉**70**，

1-乙基-4-(異喹啉-3-基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉二鹽酸鹽**72**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺二鹽酸鹽**73**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉**74**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)

乙醇**75**，

N-(2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基喹啉-2-基)胺基)乙基)乙醯胺二鹽酸鹽**76**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-6-甲氧基喹啉-2-胺二鹽酸鹽**77**，

6-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽**78**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲基-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**79**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**80**，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽**81**，及

6-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮二鹽酸鹽**82**，

2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚**83**，

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺**84**，

N-(2-((1-丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺**85**，

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)甲烷磺醯胺**86**，

1-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)脲**87**，

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)乙醯胺**88**，

N-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)乙烷

磺醯胺**89**，

2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-甲腈**90**，

2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-甲磺胺**91**，

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯**92**，

*N*¹-(2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)草磺胺**93**，

N-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)甲基)磺醯胺**94**，

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚**95**，

3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-胺**96**，

1-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)吡咯啉-2-酮**97**，

*N*¹-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)草磺胺**98**，

N-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)甲烷磺醯胺**99**，

N-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)磺醯胺**100**，

N-(3-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)-*N*-乙基甲烷磺醯胺**101**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-6-氟-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**102**，

6-氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**103**，

6,8-二氯-3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-4*H*-吡啶-4-酮鹽

酸鹽**104**，

6-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)-2-甲基喹啉二鹽酸鹽**105**，

5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽**106**，

5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-乙基苯并[d]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽**107**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸二鹽酸鹽**108**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-氟-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**109**，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲基-4*H*-吡啶-4-酮鹽酸鹽**110**，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽**111**，

6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-3-乙基苯并[d]噁唑-2(3*H*)-酮鹽酸鹽**112**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-*N*-乙基-6-甲氧基喹啉-2-胺二鹽酸鹽**113**，

5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-2-苯基苯并[d]噁唑**114**，

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲酸甲酯**115**，

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺**116**，

3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)-7-甲基喹啉**117**，

3-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)

丙酸鈉 **118** ,

N-(2-((1-(甲氧基甲基)-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)磺醯胺 **119** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **120** ,

8-((1*H*-四唑-5-基)甲氧基)-2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉 **121** ,

3-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)丙酸鈉 **122** ,

2-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚 **123** ,

2-((6,7-二甲氧基-3-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚 **124** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)-*N*-甲基乙醯胺 **125** ,

N-環丙基-2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **126** ,

8-((1*H*-四唑-5-基)甲氧基)-2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉 **127** ,

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯 **128** ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-6-甲氧基-*N*-甲基喹啉-2-胺 **129** ,

2-((2-((1-環丙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **130** ,

2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚 **131** ,

2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-酚 **132** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **133** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)-2-甲基丙醯胺 **134** ,

2-((2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇 **135** ,

N-((2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙基)乙醯胺 **136** ,

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚 **137** ,

2-((3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙醯胺 **138** ,

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺 **139** ,

乙酸 2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基酯 **140** ,

乙酸 2-((1-乙基-6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基酯 **141** ,

(4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[*d*]噁唑-2-基)苯基)甲醇 **142** ,

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚 **143** ,

2-((3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙醯胺 **144** ,

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[*d*]噁唑-2-基)苯甲酸鉀 **145** ,

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[*d*]噁唑-2-基)苯甲酸 **146** ,

5-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3*H*)-
酮**147**，

2-(5-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-2-側氧基苯并
[d]噁唑-3(2*H*)-基)乙醯胺**148**，

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯胺
149，

2-((3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基)氧基)乙酸
150，

(3-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)
甲醇**151**，

2-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺**152**，

4-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯甲
腓**153**，

(2-(5-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)
甲醇**154**，

3-((6,7-二甲氧基-1-甲基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚**155**，

(2-(6,7-二甲氧基-1-甲基-異喹啉-4-基甲基)-喹啉-8-基)-磺醯胺
156，

2-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺**157**，

乙酸2-((2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)
胺基)-2-側氧基乙酯**158**，

(2-(6,7-二甲氧基-1-甲基-異喹啉-4-基甲基)-喹啉-8-基)-磺醯胺
159，

N-(2-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)-2-羥
基乙醯胺**160**，

3-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚

161，

3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚**162**，

2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-酚**163**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醯胺**164**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙酸乙酯**165**，

2-((2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-基)氧基)乙醇**166**，

2-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-8-胺**167**，

3-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-酚**168**，

3-((6,7-二甲氧基-1-(甲氧基甲基)異喹啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-6-酚**169**，

(4-(6-((6,7-二甲氧基異喹啉-4-基)甲基)苯并[d]噁唑-2-基)苯基)甲醇**170**，

及3-((6,7-二甲氧基-1-丙基異喹啉-4-基)甲基)喹啉-6-基磷酸鈉**171**；或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。
15. 一種如請求項1之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以抑制哺乳動物中之PDE10A的藥劑。
16. 一種如請求項1之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以抑制哺乳動物中之PDE10A的藥劑。

途，其係用於製造用以治療哺乳動物之由PDE10A調節之疾病的藥劑。

17. 如請求項16之用途，其中該疾病係選自由以下組成之群：I型或II型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹葡萄糖異常、代謝症候群、代謝相關病症、精神障礙、精神分裂症、與精神分裂症有關之正性、負性及/或認知症狀、妄想症、物質誘發性精神障礙、焦慮症、恐慌症、強迫症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、藥癮、運動障礙、巴金森氏病(Parkinson's disease)、腿不寧症候群、認知力不足症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、多梗塞性癡呆、情緒障礙、抑鬱症、躁鬱症、神經精神病狀、精神病、注意力不足/過動症、注意力障礙、糖尿病及相關病症、2型糖尿病、神經退化性病症、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、多發性硬化症、中風、脊髓損傷、實體腫瘤、血液惡性腫瘤、腎細胞癌及乳癌、疼痛、黃斑變性/視網膜變性、濕性年齡相關性黃斑變性(ARMD)、乾性ARMD、地圖狀萎縮、色素性視網膜炎、脈絡膜新生血管、血管疾病/滲出性疾病、視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、葡萄膜炎/視網膜炎/脈絡膜炎、斯塔戈氏疾病(Stargard's disease)、黃斑水腫、視網膜剝離、創傷、伴有視網膜營養不良之全身性病症、視錐細胞營養不良、視網膜色素上皮營養不良、近視性視網膜變性、急性視網膜色素上皮炎、視網膜腫瘤及與腫瘤有關之視網膜疾病。
18. 如請求項16之用途，其中該疾病係選自由以下組成之群：癡呆、阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關性癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷有關之癡呆、與亨廷頓氏病或巴金森氏病有關之癡呆，或AIDS相關性癡呆；譫妄；遺忘症；創傷後壓力症；心智遲滯；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障

礙或書寫表達障礙；注意力不足/過動症；年齡相關性認知力下降、輕度、中度或重度類型之重性抑鬱發作；躁狂或混合情緒發作；輕度躁狂情緒發作；具有非典型特徵之抑鬱發作；具有憂鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張特徵之抑鬱發作；產後開始之情緒發作；中風後抑鬱症；重性抑鬱症；情感低落症；輕度抑鬱症；月經前煩躁症；精神分裂症之精神病後抑鬱症；重性抑鬱症附加精神障礙，包含妄想症或精神分裂症；躁鬱症，包含I型躁鬱症、II型躁鬱症、循環性精神病、巴金森氏病；亨廷頓氏病；額顳葉性癡呆；與腦創傷有關之神經退化；與中風有關之神經退化；與腦梗塞有關之神經退化；低血糖症誘發性神經退化；與癲癇發作有關之神經退化；與神經毒素中毒有關之神經退化；多發性全身性萎縮症；類偏狂型、紊亂型、緊張型、未分型或殘餘型；精神分裂症樣病症；妄想型或抑鬱型情感性精神分裂症；妄想症；物質誘發性精神障礙、酒精、安非他命(amphetamine)、大麻、古柯鹼、致幻劑、肥胖、吸入劑、類鴉片物質或苯環利定(phencyclidine)誘發之精神病；類偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

19. 一種如請求項1之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療哺乳動物之病症的藥劑，該病症係選自由以下組成之群：癡呆、阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關性癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷有關之癡呆、與亨廷頓氏病或巴金森氏病有關之癡呆，或AIDS相關性癡呆；譫妄；遺忘症；創傷後壓力症；心智遲滯；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力不足/過動症；年齡相關性認知力下降、輕度、中度或重度類型之重性抑鬱發作；躁狂或混合情緒發作；輕度躁狂情緒發作；具有非

典型特徵之抑鬱發作；具有憂鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張特徵之抑鬱發作；產後開始之情緒發作；中風後抑鬱症；重性抑鬱症；情感低落症；輕度抑鬱症；月經前煩躁症；精神分裂症之精神病後抑鬱症；重性抑鬱症附加精神障礙，包含妄想症或精神分裂症；躁鬱症，包含I型躁鬱症、II型躁鬱症、循環性精神病、巴金森氏病；亨廷頓氏病；額顳葉性癡呆；與腦創傷有關之神經退化；與中風有關之神經退化；與腦梗塞有關之神經退化；低血糖症誘發性神經退化；與癲癇發作有關之神經退化；與神經毒素中毒有關之神經退化；多發性全身性萎縮症；類偏狂型、紊亂型、緊張型、未分型或殘餘型；精神分裂症樣病症；妄想型或抑鬱型情感性精神分裂症；妄想症；物質誘發性精神障礙、酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、致幻劑、肥胖、吸入劑、類鴉片物質或苯環利定誘發之精神病；類偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

20. 一種如請求項1之至少一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療哺乳動物之病症的藥劑，該病症係選自由以下組成之群：癡呆、阿茲海默氏症、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關性癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷有關之癡呆、與亨廷頓氏病或巴金森氏病有關之癡呆，或AIDS相關性癡呆；譫妄；遺忘症；創傷後壓力症；心智遲滯；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或書寫表達障礙；注意力不足/過動症；年齡相關性認知力下降、輕度、中度或重度類型之重性抑鬱發作；躁狂或混合情緒發作；輕度躁狂情緒發作；具有非典型特徵之抑鬱發作；具有憂鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張特徵之抑鬱發作；產後開始之情緒發作；中風後抑鬱症；重性抑鬱症；情感低落症；輕度抑鬱症；月經前煩躁症；精神分裂症

之精神病後抑鬱症；重性抑鬱症附加精神障礙，包含妄想症或精神分裂症；躁鬱症，包含I型躁鬱症、II型躁鬱症、循環性精神病、巴金森氏病；亨廷頓氏病；額顳葉性癡呆；與腦創傷有關之神經退化；與中風有關之神經退化；與腦梗塞有關之神經退化；低血糖症誘發性神經退化；與癲癇發作有關之神經退化；與神經毒素中毒有關之神經退化；多發性全身性萎縮症；類偏狂型、紊亂型、緊張型、未分型或殘餘型；精神分裂症樣病症；妄想型或抑鬱型情感性精神分裂症；妄想症；物質誘發性精神障礙、酒精、安非他命、大麻、古柯鹼、致幻劑、肥胖、吸入劑、類鴉片物質或苯環利定誘發之精神病；類偏狂型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。