(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 201201805 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100123560 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 04 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/4725 (2006.01)* *C07D217/02 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/05 世界智慧財產權組織 PCT/IB2010/053071
(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士
(72)發明人：艾賽奧 漢姆德 AISSAOUI, HAMED (FR)；博斯 克里斯多夫 BOSS, CHRISTOPH (CH)；費區 安傑 FECHER, ANJA (DE)；波提爾 朱利安 POTHIER, JULIEN (FR)；理查 比得史登 席微亞 RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA (FR)；瑞許 菲利浦 RISCH, PHILIPPE (FR)；希吉斯特 霍曼 SIEGRIST, ROMAIN (CH)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 343 頁

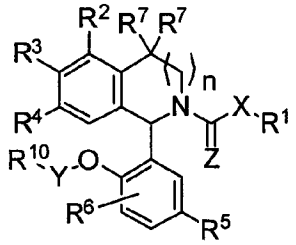
(54)名稱

1－苯基取代之雜環衍生物及其作為前列腺素D 2受體調節劑之用途

1-PHENYL-SUBSTITUTED HETEROCYCLYL DERIVATIVES AND THEIR USE AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR MODULATORS

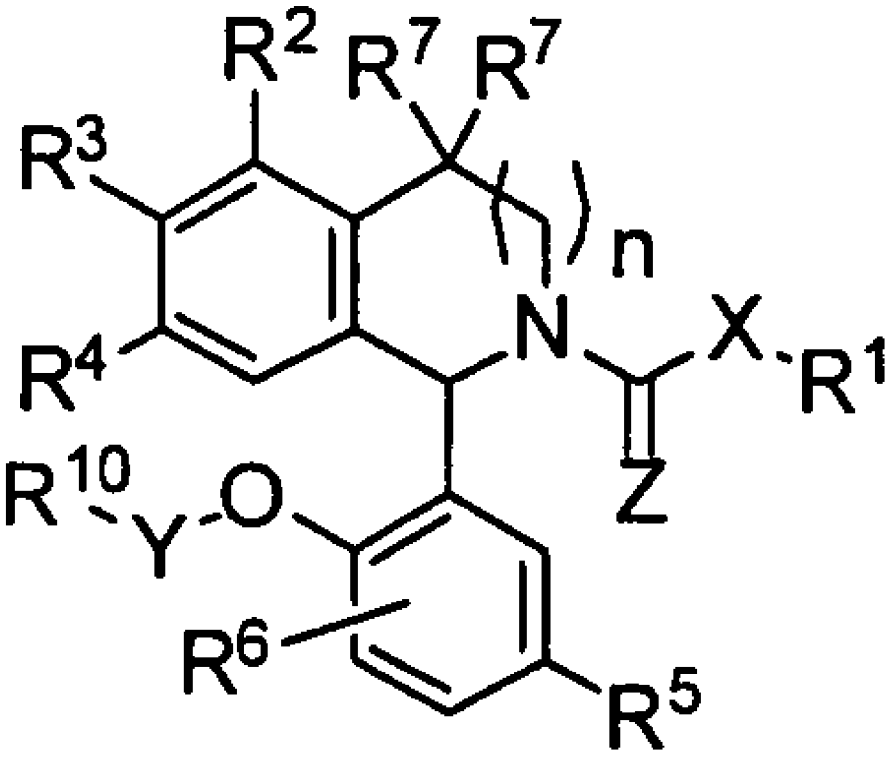
(57)摘要

本發明係關於式(I)之 1-苯基取代之雜環衍生物，



(I)

其中 X、Y、Z、n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^{10} 係如發明說明所述；及其作為前列腺素受體調節劑，最特別作為前列腺素 D_2 受體調節劑在治療各種前列腺素介導之疾病及病症中之用途；並關於含有此等化合物之醫藥組合物及其製備方法。



(I)

(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 201201805 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100123560 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 04 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/4725 (2006.01)* *C07D217/02 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/05 世界智慧財產權組織 PCT/IB2010/053071
(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士
(72)發明人：艾賽奧 漢姆德 AISSAOUI, HAMED (FR)；博斯 克里斯多夫 BOSS, CHRISTOPH (CH)；費區 安傑 FECHER, ANJA (DE)；波提爾 朱利安 POTHIER, JULIEN (FR)；理查 比得史登 席微亞 RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA (FR)；瑞許 菲利浦 RISCH, PHILIPPE (FR)；希吉斯特 霍曼 SIEGRIST, ROMAIN (CH)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 343 頁

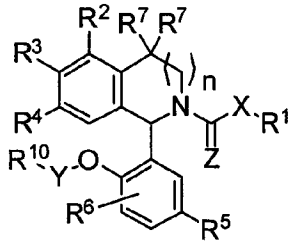
(54)名稱

1－苯基取代之雜環衍生物及其作為前列腺素D 2受體調節劑之用途

1-PHENYL-SUBSTITUTED HETEROCYCLYL DERIVATIVES AND THEIR USE AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於式(I)之 1-苯基取代之雜環衍生物，



(I)

其中 X、Y、Z、n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 及 R^{10} 係如發明說明所述；及其作為前列腺素受體調節劑，最特別作為前列腺素 D_2 受體調節劑在治療各種前列腺素介導之疾病及病症中之用途；並關於含有此等化合物之醫藥組合物及其製備方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之1-苯基取代之雜環衍生物及其作為前列腺素受體調節劑，最特別作為前列腺素D_2受體(「DP受體」)調節劑在治療各種前列腺素介導之疾病及病症中之用途，係關於含有此等化合物之醫藥組合物及其製備方法。詳言之，該等衍生物可單獨或以醫藥組合物形式用於治療慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，諸如哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、全身性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管炎，如謝格-司托司症候群(Churg-Strauss syndrome)、韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、顯微性多血管炎(及器官特異性顯微性多血管炎)，嗜伊紅血球增多症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎(Loeffler's endocarditis))、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿皰型毛囊炎(太藤氏病(Ofuji's disease))、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生併發嗜伊紅血球增多症(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(維爾斯症候群(Wells syndrome))、慢性嗜伊紅血球性

白血病及DRESS症候群(藥物疹併發嗜伊紅血球增多症及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多症。

【先前技術】

作為過敏性病狀中對過敏原曝露之反應，肥大細胞經活化且釋放如組織胺、凝血脂素A2(TxA2)、半胱胺醯基白三烯(CysLT)及前列腺素D_2(PGD_2)之介體。此等介體與其各別受體相互作用且引起諸如以下生理作用：血管滲透性增加、水腫、瘙癢、鼻充血及肺充血、支氣管收縮及黏液分泌。舉例而言，血管滲透性增加使嗜伊紅血球性白血球及嗜鹼性白血球過量滲入組織中且因此放大過敏反應。

過敏性疾病之當前治療包含可阻斷或另外中斷該等相互作用之藥劑，例如抗組織胺(組織胺H1受體拮抗劑)、白三烯受體拮抗劑、β-腎上腺素受體促效劑及皮質類固醇。一般而言，用抗組織胺及白三烯拮抗劑治療之功效有限，且長期使用皮質類固醇通常與不合需要的副作用相關。

PGD_2為已知作用於兩種G蛋白質偶合受體，亦即PGD_2受體DP1及近來所鑑別之CRTH2(表現於Th2細胞上之化學引誘劑受體同源分子)受體(亦稱為「DP2受體」)之促效劑。

認為高PGD_2含量會引起如諸如過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎及其類似疾病之過敏性疾病中所觀測到之炎症。因此，認為阻斷PGD_2與其受體之相互作用為治療該等疾病之有用治療策略。

GB 2388540揭示另外對CRTH2具有拮抗活性之TxA2受

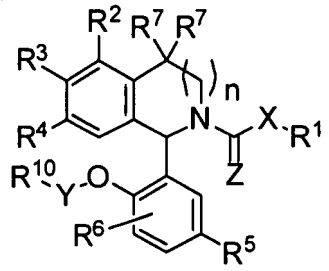
體(亦稱為「TP受體」)拮抗劑雷馬曲班(ramatroban)((3R)-3-(4-氟苯-磺醯胺基)-1,2,3,4-四氫咔唑-9-丙酸)用於預防及治療諸如哮喘、過敏性鼻炎或過敏性結膜炎之過敏性疾病的用途。T. Ishizuka等人，*Cardiovascular Drug Rev.* **2004**, *22(2)*, 71-90中描述雷馬曲班對晚期炎症之作用。此外，已報導雷馬曲班之口服生物可用性及其活體外抑制前列腺素D_2誘導之嗜伊紅血球遷移的能力(*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **305(1)**, 第347-352頁(2003))。

WO 03/097598及WO 03/097042揭示具有CRTH2拮抗活性之雷馬曲班類似物。Ulven等人，*J. Med. Chem.* **2005**, *48(4)*, 897-900揭示其他雷馬曲班類似物。

含有苯氧基-乙酸部分之CRTH2拮抗劑例如描述於WO 05/105727、WO 06/056752、WO 07/037187及WO 07/052023中。

【發明內容】

1) 本發明係關於式(I)之1-苯基取代之雜環衍生物，



(I)

其中

X 表示-NH-、-O-或一鍵；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O或S；

n 表示0或1；

R^1 表示

- (C_4-C_6)烷基；
- (C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基硫基或-NR^8R^9單取代；
- (C_2-C_4)烯基，其經視情況經取代之芳基單取代；
- (C_2-C_4)炔基，其經視情況經取代之芳基單取代；
- (C_3-C_6)環烷基，其經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代，經(C_1-C_4)烷氧基單取代，經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代；
- 視情況經取代之芳基；或
- 10員部分不飽和環系統；

R^2 表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯磺醯基或(C_1-C_4)烷基磺醯胺基；

R^3 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^4 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基、鹵素、(C_1-C_4)烷基磺醯基、

視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^5表示氫、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$氟烷基、鹵素、氰基、$\text{-}CONH_2$、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、$(C_1\text{-}C_4)$烷基磺醯基、苯磺醯基或二甲胺基-磺醯基；及

R^6表示氫或鹵素；或

R^5及R^6一起形成亞甲二氧基；

R^7表示氫或甲基；

R^8表示氫或甲基；

R^9表示視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基磺醯基或視情況經取代之雜芳基磺醯基；及

R^{10}表示 -C(O)OH、-C(O)NH-CN、-C(O)NH-OH、$\text{-C(O)NH-S(O)}_2\text{CF}_3$或視情況經取代之雜芳基；

其限制條件為若X表示-NH-或一鍵，則R^1不為視情況經取代之芳基；

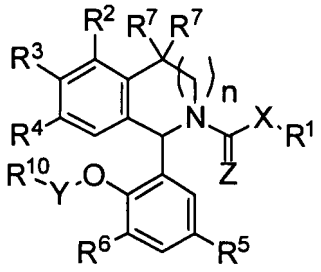
及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

實施例1)之式(I)化合物可含有一或多個立體對稱中心或不對稱中心，諸如一或多個不對稱碳原子。除非另外指示，否則雙鍵處之取代基可呈(*Z*)-或(*E*)-組態。因此式I化合物可以立體異構體之混合物或較佳純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者已知之方式分離。

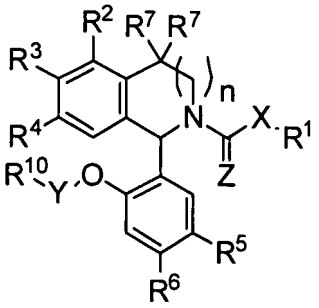
以下段落提供本發明化合物之各種化學部分之定義，且除非另外特別指出定義提供較寬或較窄之定義，否則以下

定義意欲一致地應用於整篇說明書及申請專利範圍。

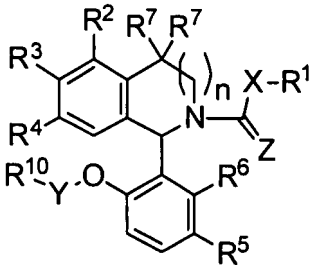
在本專利申請案中，對於取代基或基團可使用可變連接鍵。在此情況下，意謂取代基或基團連接至可變連接鍵所引入之環系統之任何碳原子，其限制條件為該碳原子尚未經特定取代。舉例而言，式(I)涵蓋以下三式：



(I-1)

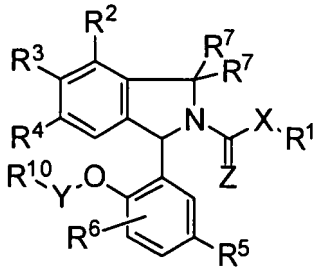


(I-2)

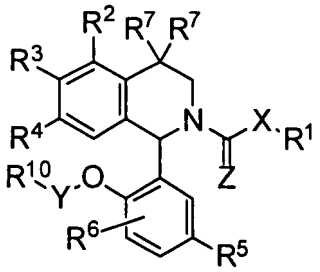


(I-3)。

為避免任何疑義，n表示0之式I化合物由式I_{ISO}表示；且n表示1之式I化合物由式I_{TET}表示：



I_{ISO}



I_{TET}。

單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。術語「$(C_x\text{-}C_y)$烷基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷基。舉例而言，$(C_1\text{-}C_4)$烷基含有1至4個碳原子。$(C_1\text{-}C_4)$烷基之代表性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁

基、第二丁基及第三丁基。(C_4-C_6)烷基之代表性實例包括正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊-1-基、戊-2-基、戊-3-基、2-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-1-基、2-甲基-丁-2-基、3甲基-丁-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基及異己基。如所明確定義，烷基可未經取代或經取代。

若「$\mathbf{R^1}$」表示「(C_4-C_6)烷基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_4-C_6)烷基。該等基團之實例為正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊-1-基、戊-2-基、戊-3-基、2-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-1-基、2-甲基-丁-2-基、3-甲基-丁-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基及異己基。較佳為正丁基、異丁基、第三丁基、戊-1-基、2-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-1-基及2,2-二甲基-丙-1-基，更佳為正丁基、異丁基、第三丁基及2,2-二甲基-丙-1-基，且最佳為正丁基、異丁基及2,2-二甲基-丙-1-基。

若「$\mathbf{R^1}$」表示經單取代之(C_1-C_4)烷基，則該術語「(C_1-C_4)烷基」意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基。該等基團之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳為甲基、乙基及正丙基；最較佳為甲基及乙基。該等(C_1-C_4)烷基經以下單取代：(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基硫基或$-NR^8R^9$(且尤其經視情

況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基或視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基單取代)。

若「R^1」表示「經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代之(C_3-C_6)環烷基」，則該術語「(C_1-C_4)烷基」意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基。該等基團之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳為甲基、乙基及異丙基且最佳為甲基。

若「R^2」表示「(C_1-C_4)烷基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基。該等基團之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳為甲基。

若「R^5」表示「(C_1-C_4)烷基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基。該等基團之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳為甲基及異丙基；最佳為甲基。

若「(C_1-C_4)烷基」為芳基、雜芳基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基硫基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基之取代基，則該術語「(C_1-C_4)烷基」意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基。該等基團之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳為甲基及乙基；最佳為甲基。

如Y中所用之術語「(C_1-C_4)烷二基」係指含有1至4個碳

原子且連接至氧原子及如式(I)中所述之R^{10}之碳鏈。各別兩個殘基可連接至烷二基之相同或不同碳原子。(C_1-C_4)烷二基之較佳實例為甲二基、乙-1,1-二基、乙-1,2-二基、丙-1,3-二基及丁-1,4-二基。更佳為甲二基及乙-1,1-二基。最佳為甲二基。

單獨或組合使用之術語「烯基」係指含有2至4個碳原子之直鏈或分支鏈烯基。術語「(C_x-C_y)烯基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烯基。舉例而言，(C_2-C_4)烯基含有2至4個碳原子。(C_2-C_4)烯基之代表性實例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基-丙烯基及丁烯基。較佳為乙烯基。(C_2-C_4)烯基經視情況經取代之芳基單取代。

單獨或組合使用之術語「炔基」係指含有2至4個碳原子之直鏈或分支鏈炔基。術語「(C_x-C_y)炔基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之炔基。舉例而言，(C_2-C_4)炔基含有2至4個碳原子。(C_2-C_4)炔基之代表性實例包括乙炔基、丙炔基及丁炔基。較佳為乙炔基。(C_2-C_4)炔基經視情況經取代之芳基單取代。

單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指烷基-O-基團，其中該烷基係如先前所定義。術語「(C_x-C_y)烷氧基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷氧基。舉例而言，(C_1-C_4)烷氧基含有1至4個碳原子。烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

若「$\mathbf{R^1}$」表示「經(C_1-C_4)烷氧基單取代之(C_1-C_4)烷

基」，則該術語「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」意謂如上文所定義之$(C_1$-$C_4)$烷氧基。該等基團之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳為甲氧基及異丁氧基。最佳為甲氧基。

若「$\mathbf{R^1}$」表示「經$(C_1$-$C_4)$烷氧基單取代之$(C_3$-$C_6)$環烷基」，則該術語「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」意謂如上文所定義之$(C_1$-$C_4)$烷氧基。該等基團之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳為甲氧基及乙氧基。最佳為乙氧基。

若「$\mathbf{R^2}$」表示「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」，則該術語意謂如上文所定義之$(C_1$-$C_4)$烷氧基。該等基團之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。最佳為甲氧基。

若「$\mathbf{R^3}$」表示「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」，則該術語意謂如上文所定義之$(C_1$-$C_4)$烷氧基。該等基團之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。最佳為甲氧基。

若「$\mathbf{R^4}$」表示「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」，則該術語意謂如上文所定義之$(C_1$-$C_4)$烷氧基。該等基團之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。最佳為甲氧基。

若「$\mathbf{R^5}$」表示「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」，則該術語意謂如上文所定義之$(C_1$-$C_4)$烷氧基。該等基團之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁

氧基及第三丁氧基。最佳為甲氧基。

若「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」為芳基、雜芳基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基、雜芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基、雜芳基硫基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基之取代基，則該術語「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」意謂如上文所定義之$(C_1$-$C_4)$烷氧基。該等基團之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。最佳為甲氧基。

術語「芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基」係指一個氫原子已經如下文所定義之芳基置換的如上文所定義之$(C_1$-$C_2)$烷氧基。芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基之實例為芳基-甲氧基、1-芳基-乙氧基及2-芳基-乙氧基。最佳為芳基-甲氧基。

術語「雜芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基」係指一個氫原子已經如下文所定義之雜芳基置換的如上文所定義之$(C_1$-$C_2)$烷氧基。雜芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基之實例為雜芳基-甲氧基、1-雜芳基-乙氧基及2-雜芳基-乙氧基。最佳為雜芳基-甲氧基。

單獨或組合使用之術語「$(C_1$-$C_4)$烷基磺醯基」係指烷基-$S(O)_2$-基團，其中該烷基係如先前所定義，其係經由硫原子連接至分子之其餘部分。術語「$(C_x$-$C_y)$烷基磺醯基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷基磺醯基。舉例而言，$(C_1$-$C_4)$烷基磺醯基含有1至4個碳原子。烷基磺醯基之代表性實例包括甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、異丁磺醯基、第二丁磺醯基及第三丁磺醯基。

若「R^2」表示「(C_1-C_4)烷基磺醯基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基磺醯基。該等基團之實例為甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、異丁磺醯基、第二丁磺醯基及第三丁磺醯基。較佳為甲磺醯基及乙磺醯基；最佳為甲磺醯基。

若「R^4」表示「(C_1-C_4)烷基磺醯基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基磺醯基。該等基團之實例為甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、異丁磺醯基、第二丁磺醯基及第三丁磺醯基。較佳為甲磺醯基及乙磺醯基；最佳為乙磺醯基。

若「R^5」表示「(C_1-C_4)烷基磺醯基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基磺醯基。該等基團之實例為甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、異丁磺醯基、第二丁磺醯基及第三丁磺醯基。較佳為甲磺醯基及乙磺醯基；最佳為乙磺醯基。

若「(C_1-C_4)烷基磺醯基」為芳基、雜芳基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基硫基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基之取代基，則該術語「(C_1-C_4)烷基磺醯基」意謂如上文所定義之(C_1-C_4)烷基磺醯基。該等基團之實例為甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、異丁磺醯基、第二丁磺醯基及第三丁磺醯基。較佳為甲磺醯基。

單獨或組合使用之術語「(C_1-C_4)烷基磺醯胺基」係指烷基-$S(O)_2N$-基團，其中該烷基係如先前所定義，其係經由

氮原子連接至分子之其餘部分。術語「(C_x-C_y)烷基磺醯胺基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷基磺醯胺基。舉例而言，(C_1-C_4)烷基磺醯胺基含有1至4個碳原子。烷基磺醯胺基之代表性實例包括甲磺醯胺基、乙磺醯胺基、正丙磺醯胺基、異丙磺醯胺基、正丁磺醯胺基、異丁磺醯胺基、第二丁磺醯胺基及第三丁磺醯胺基。較佳為甲磺醯胺基。

單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有3至6個碳原子之環烷基。術語「(C_x-C_y)環烷基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之環烷基。舉例而言，(C_3-C_6)環烷基含有3至6個碳原子。含有5或6個碳原子之環烷基可視情況與苯環并環。(C_3-C_6)環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、茚滿基、環己基及1,2,3,4-四氫萘基。如所明確定義，環烷基可未經取代或經取代。

若「$\mathbf{R^1}$」表示「經(C_3-C_6)環烷基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「(C_3-C_6)環烷基」意謂如上文所定義之(C_3-C_6)環烷基。該等基團之實例為環丙基、環丁基、環戊基、茚滿基、環己基及1,2,3,4-四氫萘基。較佳為環丙基、茚滿基及1,2,3,4-四氫萘基；最佳為茚滿基(尤其為茚滿-2-基)。在另一實施例中，較佳為環戊基及環己基。

若「$\mathbf{R^1}$」表示「(C_3-C_6)環烷基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_3-C_6)環烷基。該等基團之實例為環丙基、環丁基、環戊基、茚滿基、環己基及1,2,3,4-四氫萘基。較佳為環丙基、環丁基、環戊基及環己基；最佳為環丙基。該

等(C_3-C_6)環烷基經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代、經(C_1-C_4)烷氧基單取代、經視情況經取代之芳基單取代、或經視情況經取代之雜芳基單取代(且較佳經視情況經取代之芳基單取代)。

術語「(C_x-C_y)氟烷基」(x及y各為整數)係指含有x至y個碳原子且一或多個(且可能所有)氫原子已經氟置換之如先前所定義之烷基。舉例而言，(C_1-C_4)氟烷基含有1至4個碳原子，其中1至9個氫原子已經氟置換。

若「R^2」表示「(C_1-C_4)氟烷基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_1-C_4)氟烷基。該等基團之實例為二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳為三氟甲基。

若「R^5」表示「(C_1-C_4)氟烷基」，則該術語意謂如上文所定義之(C_1-C_4)氟烷基。該等基團之實例為二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳為三氟甲基。

若「(C_1-C_4)氟烷基」為芳基、雜芳基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基硫基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基之取代基，則該術語「(C_1-C_4)氟烷基」意謂如上文所定義之(C_1-C_4)氟烷基。該等基團之實例為二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳為三氟甲基。

術語鹵素意謂氟、氯、溴或碘。

若「R^2」表示「鹵素」，則該術語較佳意謂氟、氯及

溴，且最佳意謂氟。

若「R^3」表示「鹵素」，則該術語較佳意謂氟及氯，且最佳意謂氟。

若「R^4」表示「鹵素」，則該術語較佳意謂氟、氯及溴，且最佳意謂氟。

若「R^5」表示「鹵素」，則該術語較佳意謂氟、氯及溴，且最佳意謂氟及氯。

若「R^6」表示「鹵素」，則該術語較佳意謂氟、氯及溴，且最佳意謂氟。

若「鹵素」為芳基、雜芳基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、雜芳基硫基、芳基磺醯基或雜芳基磺醯基之取代基，則該術語意謂氟、氯、溴或碘。較佳實例為氟及氯；最佳為氯。

單獨或以任何組合使用之術語「芳基」意謂苯基或萘基。較佳為苯基。「視情況經取代之芳基」意謂如所明確定義未經取代或經取代之如先前所定義之芳基。

若R^1表示「視情況經取代之芳基」，則該術語意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單取代，且最佳經單取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷基。該等取代基較佳獨立地選自由鹵素及(C_1-C_4)烷氧基組成之群。該等視情況經取代之芳基之實例為苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、2-甲氧基-苯基及4-甲氧基-苯基。

若R^1表示「經視情況經取代之芳基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「視情況經取代之芳基」意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單取代或經二取代，且最佳未經取代或經單取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、(C_1-C_4)烷基磺醯基、氰基、苯基及5-甲基-四唑-1-基。取代基較佳獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯基及5-甲基-四唑-1-基。取代基更佳獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷基。另外，該術語「視情況經取代之芳基」可表示2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基。該等視情況經取代之芳基之實例為苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2,3-二氯-苯基、2,6-二氯-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-甲磺醯基-苯基、聯苯-4-基、4-(5-甲基-四唑-1-基)-苯基及2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基(且尤其為苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2,3-二氯-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基及3-三氟甲基-苯基)。該等視情況經取代之芳基之其他

實例為萘基、2,3-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、2,4-二氯-苯基、2,5-二氯-苯基、2-溴-苯基、2-氯-6-氟-苯基、2-氯-5-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2,3-二甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、2,6-二甲基-苯基、2,4,6-三甲基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,6-二甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、2-氰基-苯基(且尤其為2,3-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,4-二氯-苯基、2-氯-6-氟-苯基、2,3-二甲基-苯基及2,4-二甲基-苯基)。在一較佳實施例中，若**X**表示**-NH-**，則該術語「視情況經取代之芳基」較佳意謂未經取代或經單取代之苯基，其中該取代基係選自鹵素或(C_1-C_4)烷氧基(尤其選自氟、氯或甲氧基)。在另一較佳實施例中，若**X**表示**-O-**，則該術語「視情況經取代之芳基」較佳意謂未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單取代或經二取代)之苯基，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基及氰基(且較佳選自氟、氯、甲基、甲氧基及三氟甲基)。在另一較佳實施例中，若**X**表示一鍵，則該術語「視情況經取代之芳基」意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單取代或經二取代，且最佳未經取代或經單取代)之苯基或萘基(較佳苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯基及5-甲基-四唑-1-基(且較佳選自氟、

氯、甲基、甲氧基及三氟甲基)。

若$\mathbf{R^1}$表示「經視情況經取代之芳基單取代之$(C_2\text{-}C_4)$烯基」，則該術語「視情況經取代之芳基」意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單取代，且最佳經單取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基及$(C_1\text{-}C_4)$氟烷基。該等取代基較佳獨立地選自由鹵素及$(C_1\text{-}C_4)$烷基組成之群。該等視情況經取代之芳基之實例為2-氟-苯基及2-甲基-苯基。

若$\mathbf{R^1}$表示「經視情況經取代之芳基單取代之$(C_2\text{-}C_4)$炔基」，則該術語「視情況經取代之芳基」意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單經取代，且最佳未經取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基及$(C_1\text{-}C_4)$氟烷基。該視情況經取代之芳基之實例為苯基。

若$\mathbf{R^1}$表示「經視情況經取代之芳基單取代之$(C_3\text{-}C_6)$環烷基」，則該術語「視情況經取代之芳基」意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單取代或經二取代，且最佳未經取代或經單取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基及$(C_1\text{-}C_4)$氟烷基。該等視情況經取代之芳基之實例為苯

基、2-氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2,4-二氯-苯基、2-甲基-苯基、2-甲氧基-苯基及2-三氟甲基-苯基。該等視情況經取代之芳基之其他實例為3-氟-苯基、4-氟-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3-三氟甲基-苯基及4-三氟甲基-苯基。

若$\mathbf{R^4}$表示「視情況經取代之芳基」，則該術語意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單取代，且最佳經單取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷基。取代基較佳獨立地選自由鹵素組成之群。該視情況經取代之芳基之實例為4-氟-苯基。

若$\mathbf{R^5}$表示「視情況經取代之芳基」，則該術語意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單取代，且最佳經單取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷基。取代基較佳獨立地選自由鹵素組成之群。該視情況經取代之芳基之實例為4-氟-苯基。

若$\mathbf{R^9}$表示「視情況經取代之芳基」，則該術語意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單經取代，且最佳未經取代)之以上所提及之基團(較佳為苯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷

基。該視情況經取代之芳基之實例為苯基。

單獨或組合使用之術語「芳基氧基」係指芳基-O-基團，其中該芳基係如先前所定義。「視情況經取代之芳基氧基」意謂如所明確定義未經取代或經取代之如先前所定義之芳基氧基。

若R^1表示「經視情況經取代之芳基氧基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「視情況經取代之芳基氧基」意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單取代，且最佳經單取代)之以上所提及之基團(較佳為苯氧基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基及苯基。取代基較佳獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷基，且最佳選自鹵素及(C_1-C_4)烷基。該等視情況經取代之芳基氧基之實例為苯氧基、2-氟-苯氧基、3-氟-苯氧基、4-氟-苯氧基、2-氯-苯氧基、3-氯-苯氧基、4-氯-苯氧基、2-甲基-苯氧基、3-甲基-苯氧基、4-甲基-苯氧基及聯苯-2-基。該等視情況經取代之芳基氧基之其他實例為2,4-二甲基-苯氧基、2-甲氧基-苯氧基及4-甲氧基-苯氧基。

單獨或組合使用之術語「視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基」係指如上文所定義之芳基-(C_1-C_2)烷氧基，其中該芳基如所明確定義未經取代或經取代。

若R^1表示「經視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「視情況經取代之芳基-$(C_1-$

C_2)烷氧基」意謂以上所提及之基團，其中該術語「芳基」意謂苯基或萘基(較佳為苯基)。芳基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單經取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷基。該等取代基較佳獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基及(C_1-C_4)烷氧基。該等芳基之實例為苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基及4-甲氧基-苯基。

單獨或組合使用之術語「芳基磺醯基」係指芳基-$S(O)_2$-基團，其中該芳基係如先前所定義，其係經由硫原子連接至分子之其餘部分。「視情況經取代之芳基磺醯基」意謂如所明確定義未經取代或經取代之如先前所定義之芳基磺醯基。

若$\mathbf{R^9}$表示「視情況經取代之芳基磺醯基」，則該術語意謂獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單經取代或經二取代)之以上所提及之基團(較佳為苯磺醯基)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及(C_1-C_4)氟烷基。該等取代基較佳獨立地選自由鹵素(尤其氟)組成之群。該等視情況經取代之芳基磺醯基之實例為苯磺醯基、2-氟-苯磺醯基、3-氟-苯磺醯基及3,4-二氟-苯磺醯基。

單獨或組合使用之術語「雜芳基」意謂含有1、2、3或4個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1、2或3個雜原子，更佳1或2個雜原子)的5至10員單環或雙環芳環。該等雜芳基之實例為呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并[2,1,3]噁二唑基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[1,2,3]噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、喹唑啉基、喹喏啉基及酞嗪基。其他實例為四唑基、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基、吡咯并[3,2-*b*]吡啶基、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪基及咪唑并[4,5-*b*]吡啶基。該等雜芳基之較佳實例為異噁唑基(尤其為異噁唑-3-基、異噁唑-4-基及異噁唑-5-基)、噁二唑基(尤其為[1,2,4]噁二唑-3-基及[1,3,4]噁二唑-2-基)、噻唑基(尤其為噻唑-2-基、噻唑-4-基及噻唑-5-基)、咪唑基(尤其為咪唑-2-基及咪唑-4-基)、吡唑基(尤其為吡唑-1-基及吡唑-3-基)、三唑基(尤其為[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基及[1,2,3]三唑-4-基)、四唑基(尤其為四唑-5-基)、吡啶基(尤其為吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基)、嘧啶基(尤其為嘧啶-4-基及嘧啶-5-基)、吡嗪基(尤其為吡嗪-2-基)、吲哚基(尤其為吲哚-1-基、吲哚-2-基及吲哚-3-基)、苯并呋喃基(尤其

為苯并呋喃-3-基)、苯并噻吩基(尤其為苯并噻吩-3-基)、吲唑基(尤其為吲唑-1-基、吲唑-2-基及吲唑-3-基)、苯并咪唑基(尤其為苯并咪唑-1-基及苯并咪唑-2-基)、苯并噁唑基(尤其為苯并噁唑-2-基)、苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)、苯并噻唑基(尤其為苯并噻唑-2-基)、吡咯并[2,3-*b*]吡啶基(尤其為吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)、吡咯并[2,3-*c*]吡啶基(尤其為吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)、吡咯并[3,2-*b*]吡啶基(尤其為吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)、吡咯并[3,2-*c*]吡啶基(尤其為吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基(尤其為5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)、咪唑并[4,5-*b*]吡啶基(尤其為咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)及喹啉基(尤其為喹啉-6-基、喹啉-7-基及喹啉-8-基)。該等雜芳基之更佳實例為異噁唑基(尤其為異噁唑-4-基)、噁二唑基(尤其為[1,2,4]噁二唑-3-基)、噻唑基(尤其為噻唑-4-基)、咪唑基(尤其為咪唑-2-基及咪唑-4-基)、吡唑基(尤其為吡唑-3-基)、三唑基(尤其為[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基及[1,2,3]三唑-4-基)、吡啶基(尤其為吡啶-3-基)、嘧啶基(尤其為嘧啶-5-基)、吲哚基(尤其為吲哚-1-基、吲哚-2-基及吲哚-3-基)、苯并呋喃基(尤其為苯并呋喃-3-基)、苯并噻吩基(尤其為苯并噻吩-3-基)、吲唑基(尤其為吲唑-2-基)、苯并咪唑基(尤其為苯并咪唑-1-基及苯并咪唑-2-基)、苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)、苯并噻唑基(尤其為苯并噻唑-2-基)及喹啉基(尤其為喹啉-6-基及喹啉-7-基)。「視情況經取代之雜芳基」意謂如所明確定義未

經取代或經取代之如先前所定義之雜芳基。

若R^1表示「經視情況經取代之雜芳基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「雜芳基」意謂以上所提及之基團。該等雜芳基之較佳實例為異噁唑基(尤其為異噁唑-3-基、異噁唑-4-基及異噁唑-5-基)、噻唑基(尤其為噻唑-2-基、噻唑-4-基及噻唑-5-基)、咪唑基(尤其為咪唑-2-基及咪唑-4-基)、吡唑基(尤其為吡唑-1-基及吡唑-3-基)、三唑基(尤其為[1,2,3]三唑-4-基)、吡啶基(尤其為吡啶-2-基及吡啶-3-基)、嘧啶基(尤其為嘧啶-4-基及嘧啶-5-基)、吡嗪基(尤其為吡嗪-2-基)、吲哚基(尤其為吲哚-1-基、吲哚-2-基及吲哚-3-基)、苯并呋喃基(尤其為苯并呋喃-3-基)、苯并噻吩基(尤其為苯并噻吩-3-基)、吲唑基(尤其為吲唑-1-基、吲唑-2-基及吲唑-3-基)、苯并咪唑基(尤其為苯并咪唑-1-基及苯并咪唑-2-基)、苯并噁唑基(尤其為苯并噁唑-2-基)、苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)、苯并噻唑基(尤其為苯并噻唑-2-基)、吡咯并[2,3-b]吡啶基(尤其為吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)、吡咯并[2,3-c]吡啶基(尤其為吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)、吡咯并[3,2-b]吡啶基(尤其為吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(尤其為吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基(尤其為5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)及喹啉基(尤其為喹啉-6-基及喹啉-7-基)。該等雜芳基之更佳實例為噻唑基(尤其為噻唑-4-基)、咪唑基(尤其為咪唑-2-基及咪唑-4-基)、三唑基(尤其為[1,2,3]三唑-4-基)、吲哚基(尤其為吲哚-1-基、吲哚-2-

基及吲哚-3-基)、苯并呋喃基(尤其為苯并呋喃-3-基)、苯并噻吩基(尤其為苯并噻吩-3-基)、吲唑基(尤其為吲唑-2-基)、苯并咪唑基(尤其為苯并咪唑-1-基及苯并咪唑-2-基)、苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)、苯并噻唑基(尤其為苯并噻唑-2-基)及喹啉基(尤其為喹啉-6-基及喹啉-7-基)。最佳為咪唑基(尤其為咪唑-4-基)、吲哚基(尤其為吲哚-3-基)、苯并呋喃基(尤其為苯并呋喃-3-基)、苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)及喹啉基(尤其為喹啉-6-基)。若**X**表示**-O-**，則較佳實例為異噁唑基(尤其為異噁唑-3-基、異噁唑-4-基及異噁唑-5-基)、噻唑基(尤其為噻唑-2-基、噻唑-4-基及噻唑-5-基)、咪唑基(尤其為咪唑-4-基)、吡唑基(尤其為吡唑-1-基及吡唑-3-基)、吡啶基(尤其為吡啶-3-基)、嘧啶基(尤其為嘧啶-4-基及嘧啶-5-基)、吡嗪基(尤其為吡嗪-2-基)、吲唑基(尤其為吲唑-1-基及吲唑-3-基)、苯并咪唑基(尤其為苯并咪唑-1-基)、苯并噁唑基(尤其為苯并噁唑-2-基)及苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)。若**X**表示一鍵，則較佳實例為噻唑基(尤其為噻唑-4-基)、咪唑基(尤其為咪唑-2-基及咪唑-4-基)、三唑基(尤其為[1,2,3]三唑-4-基)、吡啶基(尤其為吡啶-2-基及吡啶-3-基)、吲哚基(尤其為吲哚-1-基、吲哚-2-基及吲哚-3-基)、苯并呋喃基(尤其為苯并呋喃-3-基)、苯并噻吩基(尤其為苯并噻吩-3-基)、吲唑基(尤其為吲唑-1-基及吲唑-2-基)、苯并咪唑基(尤其為苯并咪唑-1-基及苯并咪唑-2-基)、苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)、苯并噻唑

基(尤其為苯并噻唑-2-基)、吡咯并[2,3-b]吡啶基(尤其為吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)、吡咯并[2,3-c]吡啶基(尤其為吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)、吡咯并[3,2-b]吡啶基(尤其為吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(尤其為吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基(尤其為5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)及喹啉基(尤其為喹啉-6-基及喹啉-7-基)；若**X**表示一鍵，則最佳為咪唑基(尤其為咪唑-4-基)、吲哚基(尤其為吲哚-1-基及吲哚-3-基)、苯并呋喃基(尤其為苯并呋喃-3-基)、吲唑基(尤其為吲唑-1-基)、苯并異噁唑基(尤其為苯并異噁唑-3-基)及吡咯并[2,3-b]吡啶基(尤其為吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)。雜芳基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單取代或經二取代，且最佳未經取代或經單取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、三氟甲基、氰基及苯基，其中該苯基未經取代或經甲基單取代或二取代。取代基較佳獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及苯基，其中該苯基未經取代或經甲基單取代或二取代。取代基最佳獨立地選自由(C_1-C_4)烷基及(C_1-C_4)烷氧基組成之群。該等視情況經取代之雜芳基之實例為2-甲基-噻唑-4-基、1-苯基-咪唑-2-基、3-(2,3-二甲基-苯基)-咪唑-4-基(較佳)、3-苯基-[1,2,3]三唑-4-基、吲哚-1-基、5-甲氧基-吲哚-2-基、吲哚-3-基、5-氟-吲哚-3-基、5-氯-吲哚-3-基、1-甲基-吲哚-3-基(較佳)、2-甲基-吲哚-3-基(較佳)、

1-乙基-2-甲基-吲哚-3-基、5-甲氧基-吲哚-3-基(較佳)、6-甲氧基-苯并呋喃-3-基、苯并噻吩-3-基、5-氯-苯并噻吩-3-基、吲唑-2-基、苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并異噁唑-3-基、5-甲基-苯并異噁唑-3-基、5-甲氧基-苯并異噁唑-3-基(較佳)、苯并噻唑-2-基、喹啉-6-基及喹啉-7-基。其他實例為4-甲基-異噁唑-3-基、5-甲基-異噁唑-3-基、3,5-二甲基-異噁唑-4-基、3-甲基-異噁唑-5-基、噻唑-2-基、4-甲基-噻唑-2-基、5-甲基-噻唑-2-基、2-甲基-噻唑-5-基、4-甲基-噻唑-5-基、4-甲基-吡唑-1-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、2-甲基-吡唑-3-基、2,5-二甲基-吡唑-3-基、2-乙基-5-甲基-吡唑-3-基、1,5-二甲基-吡唑-3-基、3-甲基-咪唑-4-基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、3-甲基-吲哚-1-基、6-甲基-吲哚-1-基、6-甲氧基-吲哚-1-基、4,6-二甲氧基-吲哚-1-基、6-氯-吲哚-1-基、2-三氟甲基-吲哚-1-基、吲唑-1-基、4-氟-吲唑-1-基、5-氟-吲唑-1-基、6-氟-吲唑-1-基、7-氟-吲唑-1-基、4-氟-3-甲基-吲唑-1-基、6-氟-3-甲基-吲唑-1-基、7-氟-3-甲基-吲唑-1-基、4-氯-吲唑-1-基、5-氯-吲唑-1-基、6-氯-吲唑-1-基、7-氯-吲唑-1-基、4-氯-3-甲基-吲唑-1-基、6-氯-3-甲基-吲唑-1-基、3-甲基-吲唑-1-基、1-甲基-吲唑-3-基、3-氯-吲唑-1-基、苯并噁唑-2-基、3-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基及6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基。

若$\mathbf{R^1}$表示「經視情況經取代之雜芳基單取代之(C_3-C_6)環

烷基」，則該術語「雜芳基」意謂以上所提及之基團。較佳為含有1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1或2個雜原子)之5員或6員單環雜芳基。該等5員或6員單環雜芳基之實例為呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基及吡嗪基。該雜芳基之較佳實例為噻唑基(尤其為噻唑-5-基)。雜芳基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單取代或經二取代，且最佳經二取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及三氟甲基。取代基最佳係選自(C_1-C_4)烷基。該視情況經取代之雜芳基之實例為2,4-二甲基-噻唑-5-基。

若$\mathbf{R^4}$表示「視情況經取代之雜芳基」，則該術語「雜芳基」意謂以上所提及之基團。較佳為含有1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1或2個雜原子)之5員或6員單環雜芳基。該等5員或6員單環雜芳基之實例為呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基及吡嗪基。該雜芳基之較佳實例為嘧啶基(尤其為嘧啶-5-基)。雜芳基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單經取代或經二取代，且最佳未經取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基及(C_1-C_4)烷

氧基。取代基最佳係選自(C_1-C_4)烷基。該視情況經取代之雜芳基之實例為嘧啶-5-基。

若R^5表示「視情況經取代之雜芳基」，則該術語「雜芳基」意謂以上所提及之基團。較佳為含有1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1或2個雜原子)之5員或6員單環雜芳基。該等5員或6員單環雜芳基之實例為呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基及吡嗪基。該等雜芳基之較佳實例為噁二唑基(尤其為[1,2,4]噁二唑-3-基)、三唑基(尤其為[1,2,3]三唑-1-基及[1,2,3]三唑-2-基)及嘧啶基(尤其為嘧啶-5-基)。雜芳基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單經取代，且最佳未經取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及巯基(較佳)。該等視情況經取代之雜芳基之實例為5-巯基-[1,2,4]噁二唑-3-基(5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基之互變異構體)、[1,2,3]三唑-1-基(較佳)、[1,2,3]三唑-2-基(較佳)及嘧啶-5-基。

若R^{10}表示「視情況經取代之雜芳基」，則該術語「雜芳基」意謂以上所提及之基團。較佳為含有1、2、3或4個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳2、3或4個雜原子)的5員或6員單環雜芳基。該等5員或6員單環雜芳基之實例為呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三

唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基及吡嗪基。該等雜芳基之較佳實例為異噁唑基(尤其為異噁唑-5-基)、噁二唑基(尤其為[1,2,4]噁二唑-3-基及[1,3,4]噁二唑-2-基)及四唑基(尤其為四唑-5-基)。雜芳基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代或經單經取代),其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群:鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及羥基(較佳)。該等視情況經取代之雜芳基之實例為3-羥基-異噁唑-5-基(異噁唑-3(2H)-酮-5-基之互變異構體)、5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基(1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮-3-基之互變異構體)、5-羥基-[1,3,4]噁二唑-2-基(1,3,4-噁二唑-5(4H)-酮-2-基之互變異構體)及四唑-5-基。

單獨或組合使用之術語「雜芳基氧基」係指雜芳基-O-基團,其中該雜芳基係如先前所定義。「視情況經取代之雜芳基氧基」意謂如所明確定義未經取代或經取代之如先前所定義之雜芳基氧基。

若$\mathbf{R^1}$表示「經視情況經取代之雜芳基氧基單取代之(C_1-C_4)烷基」,則該術語「視情況經取代之雜芳基氧基」意謂以上所提及之基團。較佳為在雜芳基部分中含有1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1或2個雜原子)之5員或6員單環雜芳基氧基。該等5員或6員單環雜芳基氧基之實例為呋喃基氧基、噁唑基氧基、異噁唑基氧基、噁二唑基氧基、噻吩基氧基、噻唑基氧基、異噻唑基氧基、噻二唑基氧基、吡咯基氧基、咪唑基氧基、吡唑基氧基、三

唑基氧基、吡啶基氧基、嘧啶基氧基、噠嗪基氧基及吡嗪基氧基。該雜芳基氧基之較佳實例為吡啶基氧基(尤其為吡啶-3-基氧基)。其他較佳實例為咪唑并[4,5-b]吡啶基氧基(尤其為咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基氧基)及喹啉基氧基(尤其為喹啉-8-基氧基)。雜芳基氧基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單經取代或經二取代，且最佳經二取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、2-羥基-乙氧基、氰基、$-C(O)NH_2$及三氟甲基(較佳選自鹵素、(C_1-C_4)烷基及(C_1-C_4)烷氧基，且最佳選自(C_1-C_4)烷基)。該視情況經取代之雜芳基氧基之實例為2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基。其他實例為吡啶-3-基氧基、2-氟-吡啶-3-基氧基、5-氟-吡啶-3-基氧基、2-氯-吡啶-3-基氧基、4-氯-吡啶-3-基氧基、5-氯-吡啶-3-基氧基、6-氯-吡啶-3-基氧基、2-甲基-吡啶-3-基氧基、5-甲基-吡啶-3-基氧基、6-甲基-吡啶-3-基氧基、5-甲基-2-甲氧基-吡啶-3-基氧基、5-甲氧基-吡啶-3-基氧基、6-甲氧基-吡啶-3-基氧基、2,6-二甲氧基-吡啶-3-基氧基、5,6-二甲氧基-吡啶-3-基氧基、2-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-3-基氧基、2-氰基-吡啶-3-基氧基、2-胺甲醯基-吡啶-3-基氧基、6-三氟甲基-吡啶-3-基氧基、2,6-二氯-吡啶-4-基氧基、3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基氧基及喹啉-8-基氧基。

單獨或組合使用之術語「雜芳基硫基」係指雜芳基-S-基團，其中該雜芳基係如先前所定義。「視情況經取代之

雜芳基硫基」意謂如所明確定義未經取代或經取代之如先前所定義之雜芳基硫基。

若R^1表示「經視情況經取代之雜芳基硫基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「視情況經取代之雜芳基硫基」意謂以上所提及之基團。較佳為在雜芳基部分中含有1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1或2個雜原子)之5員或6員單環雜芳基硫基。該等5員或6員單環雜芳基硫基之實例為呋喃基硫基、噁唑基硫基、異噁唑基硫基、噁二唑基硫基、噻吩基硫基、噻唑基硫基、異噻唑基硫基、噻二唑基硫基、吡咯基硫基、咪唑基硫基、吡唑基硫基、三唑基硫基、吡啶基硫基、嘧啶基硫基、噠嗪基硫基及吡嗪基硫基。該雜芳基硫基之較佳實例為三唑基硫基(尤其為[1,2,3]三唑-4-基硫基)。雜芳基硫基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳經單經取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基及苯基(且較佳選自苯基)。該視情況經取代之雜芳基硫基之實例為3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基硫基。

單獨或組合使用之術語「雜芳基磺醯基」係指雜芳基-$S(O)_2$-基團，其中該雜芳基係如先前所定義，其係經由硫原子連接至分子之其餘部分。「視情況經取代之雜芳基磺醯基」意謂如所明確定義未經取代或經取代之如先前所定義之雜芳基磺醯基。

若R^9表示「視情況經取代之雜芳基磺醯基」，則該術語

意謂以上所提及之基團。較佳為在雜芳基部分中含有1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1或2個雜原子)之5員或6員單環雜芳基磺醯基。該等5員或6員單環雜芳基磺醯基之實例為呋喃基磺醯基、噁唑基磺醯基、異噁唑基磺醯基、噁二唑基磺醯基、噻吩基磺醯基、噻唑基磺醯基、異噻唑基磺醯基、噻二唑基磺醯基、吡咯基磺醯基、咪唑基磺醯基、吡唑基磺醯基、三唑基磺醯基、吡啶基磺醯基、嘧啶基磺醯基、噠嗪基磺醯基及吡嗪基磺醯基。該雜芳基磺醯基之較佳實例為異噁唑基磺醯基(尤其為異噁唑-4-磺醯基)。雜芳基磺醯基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳經二取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基及(C_1-C_4)烷氧基(且較佳選自(C_1-C_4)烷基)。該視情況經取代之雜芳基磺醯基之實例為3,5-二甲基-異噁唑-4-磺醯基。

單獨或組合使用之術語「視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基」係指如上文所定義之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基，其中該雜芳基如所明確定義未經取代或經取代。

若$\mathbf{R^1}$表示「經視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基」意謂以上所提及之基團，其中該術語「雜芳基」意謂如上文所定義之雜芳基且較佳為含有1、2或3個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(較佳1或2個雜原子)的5員或6員單環雜芳基。如「視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基」中所用之該等5員或6員單環雜芳基之實例為呋喃

基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基及吡嗪基。該雜芳基之較佳實例為吡唑基(尤其為吡唑-3-基)。如「視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基」中所用之雜芳基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳經單取代)，其中該等取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、(C_1-C_4)烷基及(C_1-C_4)烷氧基(且較佳選自(C_1-C_4)烷基)。如「視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基」中所用之該視情況經取代之雜芳基之實例為1-甲基-1H-吡唑-3-基。視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基之較佳實例為1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基。

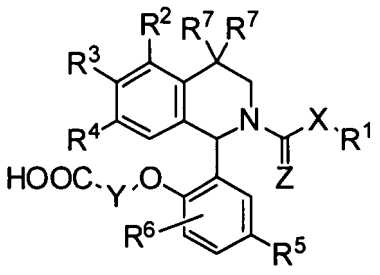
單獨或組合使用之術語「雜環基」係指含有1或2個選自氮、氧及硫之雜原子的5至7個環成員之飽和單環部分，應瞭解雜環基不含2個硫原子。雜環基之硫原子可呈氧化形式，亦即呈亞碸或磺醯基形式。雜環基可視情況與苯環并環。「視情況經取代之雜環基」意謂如所明確定義未經取代或經取代之如先前所定義之雜環基。

若$\mathbf{R^1}$表示「經視情況經取代之雜環基單取代之(C_1-C_4)烷基」，則該術語「雜環基」意謂以上所提及之基團。該等雜環基之實例為吡咯啶基、咪唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氧雜環己烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹喏啉基、吖烷基、二氫苯并噁

噻基、二氫苯并噻噻基及二氫苯并二氧雜環己烯基。較佳實例為噻唑啶基(尤其為噻唑啶-3-基)、吲哚啉基(尤其為吲哚啉-1-基)、異吲哚啉基(尤其為異吲哚啉-2-基)、四氫喹啉基(尤其為1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)及二氫苯并噁噻基(尤其為2,3-二氫-苯并[1,4]噁噻-4-基)。其他較佳實例為吡咯啶基(尤其為吡咯啶-1-基)。雜環基獨立地未經取代、經單取代、經二取代或經三取代(較佳未經取代、經單經取代或經二取代)，其中該等取代基獨立地選自由鹵素、側氧基(oxo)及苯基組成之群。該等視情況經取代之雜環基之實例為4-側氧基-2-苯基-噻唑啶-3-基、吲哚啉-1-基、異吲哚啉-2-基、1,2,3,4-四氫喹啉-1-基及6-氯-3-側氧基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁噻-4-基。其他實例為2-側氧基-吡咯啶-1-基、4-甲基-2-側氧基-噻唑啶-3-基、2-側氧基-噻唑啶-3-基及1-側氧基-異吲哚啉-2-基。

術語「10員部分不飽和環系統」意謂四氫萘基(尤其為1,2,3,4-四氫萘-2-基)或吃烯基(尤其為2H-吃烯-3-基)。

2) 本發明之另一實施例係關於實施例1)之式(I)化合物，亦為式(I_P)化合物，



(I_P)

其中

X 表示-NH-、-O-或一鍵；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O或S；

R^1 表示

- (C_4-C_6)烷基；
- (C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基硫基或$-NR^8R^9$單取代；
- (C_2-C_4)烯基，其經視情況經取代之芳基單取代；
- (C_2-C_4)炔基，其經視情況經取代之芳基單取代；
- (C_3-C_6)環烷基，其經視情況經取代之芳基單取代；
- 視情況經取代之芳基；或
- 10員部分不飽和環系統；

R^2 表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯磺醯基或(C_1-C_4)烷基磺醯胺基；

R^3 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^4 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基、鹵素或(C_1-C_4)烷基磺醯基；

R^5 表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、氰基、$-CONH_2$、視情況經取代之芳基、視情

況經取代之雜芳基、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯磺醯基或二甲胺基-磺醯基；

R^6 表示氫或鹵素；或

R^5及R^6一起形成亞甲二氧基；

R^7 表示氫或甲基；

R^8 表示氫或甲基；及

R^9 表示視情況經取代之芳基磺醯基或視情況經取代之雜芳基磺醯基；

其限制條件為

(1) 若X表示-NH-或一鍵，則R^1不為視情況經取代之芳基；及

(2) R^5及R^6中之至少一者不為氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

3) 本發明之另一實施例係關於實施例1)之化合物，其中

X 表示-NH-、-O-或一鍵；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O；

n 表示0或1；

R^1 表示

- (C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基或

視情況經取代之雜芳基硫基單取代；

- (C_3-C_6)環烷基，其經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代，經(C_1-C_4)烷氧基單取代，經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代；

R^2 表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素或(C_1-C_4)烷基磺醯基；

R^3 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^4 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^5 表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或苯磺醯基；

R^6 表示氫或鹵素；或

R^7 表示氫；及

R^{10}表示-C(O)OH、-C(O)NH-CN、-C(O)NH-OH、-C(O)NH-$S(O)_2$CF或視情況經取代之雜芳基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

4) 本發明之另一實施例係關於實施例1)或2)之化合物，其中

X 表示-NH-、-O-或一鍵；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O；

R^1 表示

- (C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情

況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基或視情況經取代之雜芳基硫基單取代；或

- (C_3-C_6)環烷基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2 表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素或(C_1-C_4)烷基磺醯基；

R^3 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^4 表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^5 表示(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或苯磺醯基；

R^6 表示氫或鹵素；及

R^7 表示氫或甲基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

5) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至4)中任一者之化合物，其中

X表示-NH-、-O-或一鍵；

Y表示(C_1-C_4)烷二基；

Z表示O；

R^1表示

- (C_1-C_4)烷基，其經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基或視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基單取代；或

- 環丙基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2表示氫、甲基、甲氧基、三氟甲基或鹵素；

R^3表示氫或氟；

R^4表示氫、甲氧基或氟；

R^5表示三氟甲基、鹵素、氰基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^6表示氫或氟；及

R^7表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

6) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)中任一者之化合物，其中

X表示-O-或一鍵；

Y表示甲二基；

Z表示O；

n表示0或1；

R^1表示

- $(C_1\text{-}C_2)$烷基，其經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基-$(C_1\text{-}C_2)$烷氧基(較佳經視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基)單取代；或
- 環丙基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2表示氫、三氟甲基或氟(較佳為氫或氟)；

R^3表示氫或氟；

R^4表示氫；

R^5表示鹵素或氰基(較佳為氯)；

R^6表示氫；

R^7表示氫；及

R^{10}表示-C(O)OH；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

7) 本發明之另一實施例係關於實施例1)或2)之化合物，其中

X 表示-NH-；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基(較佳為甲二基)；

Z 表示O或S；

R^1 表示(C_1-C_4)烷基(較佳為甲基或乙基)，其經苯基單取代，該苯基未經取代或經鹵素或(C_1-C_4)烷氧基(且較佳經氯或甲氧基)單取代；

R^2 表示氫；

R^3 表示氫；

R^4 表示氫；

R^5 表示鹵素(較佳氟或氯)；

R^6 表示氫；

R^7 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

8) 本發明之另一實施例係關於實施例1)或2)之化合物，其中

X 表示-O-；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O；

R^1 表示

- (C_4-C_6)烷基；
- (C_1-C_4)烷基，其經(C_1-C_4)烷氧基或視情況經取代之芳基單取代；或
- 視情況經取代之芳基；

R^2表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯磺醯基或(C_1-C_4)烷基磺醯胺基；

R^3表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^4表示氫、(C_1-C_4)烷氧基、鹵素或(C_1-C_4)烷基磺醯基；

R^5表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、氰基、$-CONH_2$、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯磺醯基或二甲胺基-磺醯基；

R^6表示氫或鹵素；或

R^5及R^6一起形成亞甲二氧基；

R^7表示氫或甲基；

其限制條件為R^5及R^6中之至少一者不為氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

9) 本發明之另一實施例係關於實施例1)、2)或8)中任一者之化合物，其中

X 表示-O-；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O；

R^1表示(C_1-C_4)烷基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2 表示氫、甲基、甲氧基、三氟甲基或鹵素；

R^3 表示氫、甲氧基或氟；

R^4 表示氫、甲氧基或氟；

R^5 表示三氟甲基、鹵素、氰基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^6 表示氫或氟；

R^7 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

10) 本發明另一實施例係關於實施例1)之化合物，其中

X 表示-O-；

Y 表示$(C_1\text{-}C_2)$烷二基(較佳為甲二基)；

Z 表示O；

n 表示0或1；

R^1 表示$(C_1\text{-}C_2)$烷基，其經$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基(較佳經視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基)單取代；

R^2 表示氫、甲基、甲氧基、三氟甲基或鹵素(較佳為氫、三氟甲基或氟)；

R^3 表示氫或鹵素(較佳為氫或氟)；

R^4 表示氫、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基或鹵素(較佳為氫或氟)；

R^5 表示鹵素、氰基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基(較佳為氟、氯或氰基)；

R^6 表示氫；

R^7 表示氫；及

R^{10}表示-C(O)OH、-C(O)NH-$S(O)_2$CF或視情況經取代之雜芳基(較佳為-C(O)OH)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

11) 本發明之另一實施例係關於實施例1)或2)之化合物，其中

X 表示一鍵；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O；

R^1 表示

•(C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基硫基或-NR^8R^9單取代；

• (C_2-C_4)烯基，其經視情況經取代之芳基單取代；

• (C_2-C_4)炔基，其經視情況經取代之芳基單取代；或

• (C_3-C_6)環烷基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2 表示氫或鹵素；

R^3 表示氫；

R^4 表示氫；

R^5 表示鹵素或氰基；

R^6 表示氫；

R^7 表示氫；

R^8 表示氫或甲基；及

R^9 表示視情況經取代之芳基磺醯基或視情況經取代之雜芳基磺醯基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

12) 本發明另一實施例係關於實施例1)之化合物，其中

X 表示一鍵；

Y 表示甲二基；

Z 表示O；

n 表示0或1；

R^1 表示

- $(C_1\text{-}C_4)$烷基(較佳為$(C_1\text{-}C_3)$烷基)，其經$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基或視情況經取代之芳基-$(C_1\text{-}C_2)$烷氧基(較佳經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基氧基或視情況經取代之芳基-$(C_1\text{-}C_2)$烷氧基)單取代；
- 環丙基，其經甲基二取代，經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代(較佳經視情況經取代之芳基單取代)；

R^2 表示氫或鹵素(較佳為氫或氟)；

R^3 表示氫或鹵素(較佳為氫或氟)；

R^4 表示氫；

R^5 表示鹵素或氰基(較佳為氟或氯)；

R^6 表示氫；

R^7 表示氫；及

R^{10} 表示-C(O)OH；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

13) 本發明之另一實施例係關於實施例1)、2)、11)或12)中任一者之化合物，其中

X 表示一鍵；

Y 表示甲二基；

Z 表示O；

R^1 表示

- $(C_1$-$C_4)$烷基，其經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基或視情況經取代之芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基單取代；或
- 環丙基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2 表示氫或氟；

R^3 表示氫；

R^4 表示氫；

R^5 表示氟、氯或氰基；

R^6 表示氫；

R^7 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

14) 本發明另一實施例係關於實施例1)之化合物，其中

X 表示-NH-、-O-或一鍵；

Y 表示甲二基；

Z 表示O；

n 表示0；

R^1 表示

- (C_1-C_4)烷基(較佳為(C_1-C_2)烷基)，其經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基或視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基單取代；
- 環丙基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2 表示氫或鹵素(較佳為氫或氟)；

R^3 表示氫或鹵素(較佳為氫或氟)；

R^4 表示氫；

R^5 表示鹵素(較佳氟或氯)；

R^6 表示氫；

R^7 表示氫；

R^{10}表示-C(O)OH；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

15) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)、7)或14)中任一者之化合物，其中

X表示-NH-；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

16) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)、8)至10)或

14) 中任一者之化合物，其中

X表示-O-；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

17) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)或11)至14)中任一者之化合物，其中

X 表示一鍵；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

18) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)、7)至11)、或15)至17)中任一者之化合物，其中

Y 表示甲二基、乙-1,1-二基或丙-1,3二基(且較佳為甲二基或乙-1,1-二基)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

19) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至11)、或15)至17)中任一者之化合物，其中

Y 表示甲二基或(R)-組態乙-1,1-二基(且較佳為甲二基)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

20) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至19)中任一者之化合物，其中

Z 表示O；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

21) 本發明之另一實施例係關於實施例1)或3)至20)中任一者之化合物，其中

n 表示0；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

22) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至20)中任一者之化合物，其中

n 表示1；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

23) 本發明之另一實施例係關於實施例1)、2)、8)或15)至22)中任一者之化合物，其中

R^1 表示(C_4-C_6)烷基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

24) 本發明之另一實施例係關於實施例1)或15)至22)中任一者之化合物，其中

R^1 表示

- (C_1-C_4)烷基(較佳為(C_1-C_2)烷基)，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基硫基或$-NR^8R^9$單取代；或
- (C_3-C_6)環烷基(較佳為環丙基)，其經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代，經(C_1-C_4)烷氧基單取代，經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

25)本發明之另一實施例係關於實施例1)、3)或15)至22)中任一者之化合物，其中

R^1表示

- (C_1-C_4)烷基(較佳為(C_1-C_3)烷基)，其經(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基或視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基單取代；或
- 環丙基，其經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代，經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代(較佳經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代或經視情況經取代之芳基單取代，且最佳經視情況經取代之芳基單取代)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

26) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至4)、11)或15)至22)中任一者之化合物，其中

R^1表示

- (C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基或視情況經取代之雜芳基硫基單取代；或
- (C_3-C_6)環烷基，其經視情況經取代之芳基單取代；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

27) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)或11)至22)中任一者之化合物，其中

R^1 表示

- $(C_1\text{-}C_4)$烷基，其經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基或視情況經取代之芳基-$(C_1\text{-}C_2)$烷氧基單取代；或
- 環丙基，其經視情況經取代之芳基單取代；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

28) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)或11)至22)中任一者之化合物，其中

R^1 表示$(C_1\text{-}C_4)$烷基，其經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基或視情況經取代之芳基-$(C_1\text{-}C_2)$烷氧基(且較佳經視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基)單取代；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

29) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)或10)至28)中任一者之化合物，其中

$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_3)$烷基或$(C_1\text{-}C_2)$烷基(若表示R^1)之取代基係選自視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

30) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至22)或24)至29)中任一者之化合物，其中經單取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷基(若表示

R^1)係選自甲基；2位置經取代之乙基；及3位置經取代之正丙基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

31) 本發明之另一實施例係關於實施例1)、3)或15)至22)中任一者之化合物，其中

R^1 表示(C_3-C_6)環烷基(較佳為環丙基)，其經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代，經(C_1-C_4)烷氧基單取代，經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

32) 本發明之另一實施例係關於實施例1)、3)、12)或15)至22)中任一者之化合物，其中

R^1表示(C_3-C_6)環烷基(較佳環丙基)，其經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

33) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)或11)至22)中任一者之化合物，其中

R^1 表示(C_3-C_6)環烷基(較佳為環丙基)，其經視情況經取代之芳基單取代；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

34) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)、8)至10)、或15)至33)中任一者之化合物，其中

R^2 表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基或鹵素(且較佳為氫、甲基、甲氧基、三氟甲基、氟、氯或溴)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

35) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)、8)至10)、或15)至33)中任一者之化合物，其中

R^2 表示氫、(C_1-C_4)氟烷基或鹵素(且較佳為氫、三氟甲基或氟)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

36) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)或8)至33)中任一者之化合物，其中

R^2 表示鹵素(且較佳為氟)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

37) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至33)中任一者之化合物，其中

R^2 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

38) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)、8)至10)、12)或14)至37)中任一者之化合物，其中

R^3 表示氫或鹵素(且較佳為氫或氟)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

39) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至37)中任一者之化合物，其中

R^3 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

40) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)、8)至10)、或15)至39)中任一者之化合物，其中

R^4 表示氫、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基或鹵素(且較佳為氫、甲氧基或氟)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

41) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)、8)至10)、或15)至39)中任一者之化合物，其中

R^4 表示氫或鹵素(且較佳為氫或氟)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

42) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至39)中任一者之化合物，其中

R^4 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

43) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至4)、8)或15)至42)中任一者之化合物，其中

R^5 表示$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$氟烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或苯磺醯基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

44) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)、8)、9)、或15)至42)中任一者之化合物，其中

R^5 表示$(C_1\text{-}C_4)$氟烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基(且較佳為三氟甲基、氟、氯、溴、氰基、4-氟苯基、[1,2,3]三唑-1-基或[1,2,3]三唑-2-基)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

45) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至6)、8)至13)、或15)至42)中任一者之化合物，其中

R^5 表示鹵素或氰基(且較佳為氟、氯或氰基)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

46) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至42)中任一者之化合物，其中

R^5 表示鹵素(且較佳為氟或氯)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

47) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至5)、8)至10)、或15)至42)中任一者之化合物，其中

R^5 表示視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基(且較佳為4-氟苯基、[1,2,3]三唑-1-基或[1,2,3]三唑-2-基)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

48) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至47)中任一者之化合物，其中

R^5及R^6中之至少一者不為氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

49) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至3)、8)或15)至42)中任一者之化合物，其中

R^5 表示氫；及

R^6 表示鹵素(且較佳為氟)；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

50) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至48)中任一者之化合物，其中

R^6 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

51) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至50)中任一者之化合物，其中

R^7 表示氫；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

52) 本發明之另一實施例係關於實施例1)、3)至5)、7)至11)、13)或15)至51)中任一者之化合物，其中

R^{10} 表示-C(O)OH、-C(O)NH-$S(O)_2CF_3$或視情況經取代之雜芳基；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

53) 本發明之另一實施例係關於實施例1)、3)至5)、7)至11)、13)或15)至51)中任一者之化合物，其中

R^{10} 表示-C(O)OH或視情況經取代之雜芳基；

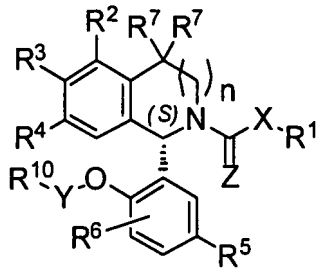
及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

54) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至51)中任一者之化合物，其中

R^{10} 表示-C(O)OH；

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

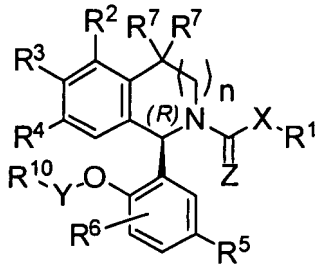
55) 本發明之另一實施例係關於實施例1)至54)中任一者之化合物，其中立體對稱中心之絕對組態係如式(I_{St1})所述



(I_{St1})

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

56)本發明之另一實施例係關於實施例1)至54)中任一者之化合物，其中立體對稱中心之絕對組態係如式(I_{St2})所述



(I_{St2})

及該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

57)如實施例1)中所定義之較佳式(I)化合物係選自由以下組成之群：

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-((S)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

7-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-4,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氰基-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-二甲基胺磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-異丙基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(6-羧基甲氧基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-[2-((S)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-3,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氯-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

{2-[2-(2-苯并[d]異噁唑-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-甲基-3-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-喹啉-7-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-喹啉-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(2-{2-[3-(1-乙基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(2,6-二氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

[4-氟-2-(2-{2-[4-(5-甲基-四唑-1-基)-苯基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

(2-{2-[3-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{2-[2-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(3-苯并噻唑-2-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-聯苯-4-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-1H-苯并咪唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-1,3-二氫-異吲哚-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-環丙基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2H-吃烯-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-甲氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苯基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苯并咪唑-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-吲唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-反-[2-(2-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(1-苯基-1H-咪唑-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-側氧基-2-苯基-噻唑啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

[4-氯-2-(2-{3-[3-(2,3-二甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-丙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

(2-{2-[2-(聯苯-2-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氯-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-對甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氯-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-間甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-對甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(3-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-間甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-鄰甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(3-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(2-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(3-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(3-苯基-丙炔醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

[4-氟-2-(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(2-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(3-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-萘-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-鄰甲苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(2-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-茚滿-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[(E)-3-(2-氟-苯基)-丙烯醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-((E)-3-鄰甲苯基-丙烯醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(5-苯基-戊醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[(反)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-((反)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2,4-二氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基硫基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,2-二甲基-丙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苯酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-甲烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(5-苯磺醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-乙烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

5-苯磺醯基-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-嘧啶-5-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(4-羧基甲氧基-4'-氟-聯苯-3-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(2-{2-[2-(3-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(4-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(3-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(4-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(3-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(4-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸；

[4-氟-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

(2-{2-[2-(2-氯-苯基)-乙基胺甲醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

{2-[2-(2-苯磺醯基胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

(2-{2-[2-(3,5-二甲基-異噁唑-4-磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(3-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(3,4-二氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(N-苯磺醯基-N-甲基-胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

[4-氟-2-(2-{2-[N-(3-氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

[2-(2-{2-[N-(3,4-二氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸；

1-(5-胺甲醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-羧基甲氧基-5-(5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-6-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-(3-羧基-丙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

{4-氰基-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(R)-1-[2-(1-羧基-乙氧基)-5-氯-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基胺基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-1-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；及

{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄硫基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

或該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)；

應瞭解，對於以上列舉之化合物中之任一者，未特別指定之立體對稱中心可呈絕對(*R*)-組態或絕對(*S*)-組態，且未特別指定之雙鍵可呈(*E*)-組態或(*Z*)-組態；例如處於1,2,3,4-四氫異喹啉核結構之1位置之立體對稱中心可呈絕對(*R*)-組態或絕對(*S*)-組態(且較佳呈絕對(*S*)-組態)。值得注意的是，含有一個以上立體對稱中心之化合物在未特別指定之各立體對稱中心可呈絕對(R)-或絕對(S)-組態；例如如{4-氟-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸所列舉之化合物可為2-{4-氟-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸、2-{4-氟-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸、2-{4-氟-2-[(R)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸、2-{4-氟-2-[(R)-2-((1S,2S)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸或其混合物(且較佳為2-{4-氟-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸或2-{4-氟-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸)。

58)如實施例1)中所定義之其他較佳式(I)化合物係選自由以下組成之群：

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-溴-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-三氟甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-三氟甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4,6-三甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-6-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-吡啶-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氰基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-氯-2-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-5-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環己基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吡唑-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環戊基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環丙基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-吡唑-1-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氯-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

S

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-三氟甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(7-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[3-(6-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(4-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(3-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(反-2-間甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{6-氟-2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(反-2-氯-苯基)-環丙羰基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[6-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{6-氟-2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,4-二甲基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2,2-二甲基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸；

[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

{4-氯-2-[2-反-(2-苯基-環丙羰基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-反-[2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-反-[2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

[2-(2-苄基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸；

[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氯-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(S)-1-[5-氯-2-(2-側氧基-2-三氟甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-[5-氯-2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；及

1-[5-氯-2-(3-羥基-異噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

或該等化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)；

應瞭解，對於以上列舉之化合物中之任一者，未特別指定之立體對稱中心可呈絕對(*R*)-組態或絕對(*S*)-組態，且未特別指定之雙鍵可呈(*E*)-組態或(*Z*)-組態；例如處於1,2,3,4-四氫異喹啉或異吲哚啉核結構之1位置之立體對稱中心可呈絕對(*R*)-組態或絕對(*S*)-組態(且較佳呈絕對(*S*)-組態)。值得注意的是，含有一個以上立體對稱中心之化合物在未特別指定之各立體對稱中心可呈絕對(R)-組態或絕對(S)-組態；例如如(4-氯-2-{2-反-[2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸所列舉之化合物可為(4-氯-2-{(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸、(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸、(4-氯-2-{(R)-2-[(1S,2S)-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸、(4-氯-2-{(R)-2-[(1R,2R)-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸或其混合物(且較佳為(4-氯-2-{(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-

1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸或(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸)。

除非另外明確規定，否則在本發明背景下上下文中所用之通用術語及名稱較佳具有以下含義：

在化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及其類似物使用複數形式之情況下，此意欲亦意謂單個化合物、鹽、醫藥組合物、疾病或其類似物。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指無毒無機或有機酸及/或鹼加成鹽。可參看「Salt selection for basic drugs」，*Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217。

實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑且適用於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，包含哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、全身性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管炎，如謝格-司托司症候群、韋格納氏肉芽腫、顯微性多血管炎(及器官特異性顯微性多血管炎)，嗜伊紅血球增多症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血

球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎)、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿皰型毛囊炎(太藤氏病)、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生併發嗜伊紅血球增多症(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(維爾斯症候群)、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥物疹併發嗜伊紅血球增多症及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多症。

在一較佳實施例中，實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑且適用於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、食物過敏、全身性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹及濕疹。

在另一較佳實施例中，實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑且適用於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管炎，如謝格-司托司症候群、韋格納氏肉芽腫、顯微性多血管炎(及器官特異性顯微性多血管炎)，嗜伊紅血球增多症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎)、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿皰型毛囊炎(太藤

氏病)、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生併發嗜伊紅血球增多症(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(維爾斯症候群)、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥物疹併發嗜伊紅血球增多及全身性症狀)。

在另一較佳實施例中，實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑且適用於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：嗜鹼性血球相關疾病，其包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多症。

本發明亦係關於實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物之用途，其係用於製備用以治療及/或預防以上所提及之疾病之醫藥組合物。

本發明亦係關於實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物及調配物。

本發明之醫藥組合物含有至少一種實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)作為活性劑且視情況含有載劑及/或稀釋劑及/或佐劑。

實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥劑，例如呈用於經腸(諸如尤其口服)或非經腸(包括局部施用或吸入)投與之醫藥組合物形式。

可依熟習此項技術者所熟知之方式(參見例如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(2005)，第5部分，「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])，藉由將所述式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況與其他有治療價值之物質組

合，與適合之治療上相容之無毒惰性固體或液體載劑物質及(若需要)常用醫藥佐劑一起形成蓋侖製劑投藥形式(galenical administration form)來製備醫藥組合物。

本發明亦係關於一種預防或治療本文所提及之疾病或病症之方法，該方法包括向個體投與醫藥活性量之實施例1)至58)中任一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦包括同位素標記，尤其^{2}H(氘)標記之式(I)化合物，該化合物中除了一或多個原子各經原子序數相同但原子質量不同於自然界中常見之原子質量的原子置換外，該等化合物與式(I)化合物相同。同位素標記，尤其^{2}H(氘)標記之式(I)化合物及其鹽在本發明之範疇內。用較重同位素^{2}H(氘)取代氫可產生較大代謝穩定性，從而例如延長活體內半衰期或降低所需劑量，或可降低對細胞色素P450酶之抑制性，從而改善例如安全型態。在本發明之一項實施例中，式(I)化合物未經同位素標記，或其僅經一或多個氘原子標記。在一項子實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。經同位素標記之式(I)化合物可類似於下文所述之方法，但使用適當同位素變化之適合試劑或起始物質來製備。

適當且適宜時，本文中任何提及之式(I)、式(I_{ST1})、式(I_{ST2})、式(I_P)、式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)、式(I_{ISO})或式(I_{TET})化合物均應理解為亦提及該等化合物之鹽(且尤其醫藥學上可接受之鹽)。當然，對式(I)化合物指出之優先選擇在作必要修正之情況下適用於式(I_{ST1})化合物、式(I_{ST2})

化合物、式(I_P)化合物、式(I-1)化合物、式(I-2)化合物、式(I-3)化合物、式(I_{ISO})化合物及式(I_{TET})化合物以及式(I)、式(I_{ST1})、式(I_{ST2})、式(I_P)、式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)、式(I_{ISO})及式(I_{TET})化合物的鹽及醫藥學上可接受之鹽。同樣適用於作為藥劑之此等化合物、含有此等化合物作為活性成分之醫藥組合物或此等化合物用於製造用以治療本發明之疾病的藥劑之用途。

除非用於說明溫度，否則本申請案中置於數值「X」之前的術語「約」(或者「大約」)係指X減去X之10%至X加上X之10%之區間，且較佳係指X減去X之5%至X加上X之5%之區間。在用於溫度之特定情況下，在本申請案中置於溫度「Y」之前的術語「約」(或者「大約」)係指溫度Y減去10℃至Y加上10℃之區間，且較佳係指Y減去5℃至Y加上5℃之區間。此外，如本文所用之術語「室溫」(r.t.)係指約25℃之溫度。

當使用詞語「在...之間」描述數值範圍時，應瞭解所示範圍之端點明確包括在該範圍內。舉例而言：若溫度範圍描述為在40℃與80℃之間，則此意謂端點40℃及80℃包括在該範圍內，或若變數定義為1與4之間的整數，則此意謂該變數為整數1、2、3或4。

如先前所述，式(I)化合物調節CRTH2受體之PGD_2活化。可在多種活體外、離體及活體內檢定中測試該等化合物之生物作用。式(I)化合物結合CRTH2受體之能力可藉由類似於文獻所述(分別為Arimura A.等人，*J. Pharmacol.*

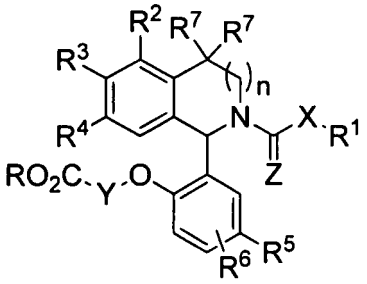
Exp. Ther. **2001**, *298(2)*, 411-419；及Sawyer N.等人，*Br. J. Pharmacol*, **2002**, *137*, 1163-1172)之方法且藉由下文實驗部分所述之檢定來量測。

本發明之另一態樣為一種製備式(I)化合物之方法。本發明之式(I)化合物可根據以下流程中所述之反應序列來製備，其中X、Y、Z、n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及R^{10}係如式(I)所定義。所用之其他縮寫在實驗部分加以定義。在一些情況下，通用基團X、Y、Z、n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9及R^{10}可能與以下流程中所示之組合不相容，且因此需要使用保護基(PG)。舉例而言，可能必需保護諸如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基之反應性官能基(若此等基團為最終產物中所要的)以避免其不合需要地參與反應。保護基之使用在此項技術中熟知(參見例如「Protective Groups in Organic Synthesis」，T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。假定該等保護基必要時處於適當位置。在下文說明書中，例如「PG」用作胺基保護基時較佳係指諸如第三丁氧羰基、苄氧羰基或烯丙氧羰基，最佳苄氧羰基之基團。此外，「L」係指離去基，諸如活性羥基(例如甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、活性酯等)、原位活化之羥基(如例如光延反應(Mitsunobu reaction)中所用者)，或鹵素，尤其氯或溴。此外，「R」係指(C_1-C_4)烷基，較佳甲基、乙基或第三丁基。

一般而言，所有化學轉化可根據如文獻中所述或如下文程序中所述之熟知標準方法來執行。亦可以本身已知之方

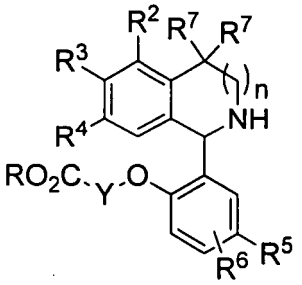
式將所獲得之化合物轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

一般而言，R^{10}表示-COOH之式(I)化合物係由結構1之酯(其中R表示(C_1-C_4)烷基(較佳為甲基、乙基或第三丁基))藉由使用常規程序水解酯基而獲得，例如藉由在諸如醇(如MeOH或EtOH)、THF、丙酮、MeCN或DMF之有機共溶劑中攪拌結構1之中間物(其中R表示甲基或乙基)與LiOH，NaOH或KOH之水溶液；或藉由在如TFA之酸中攪拌結構1之中間物(其中R表示第三丁基)而獲得。



結構1，其中R表示(C_1-C_4)烷基

結構1之中間物係例如藉由使結構2之中間物或其鹽(諸如鹽酸鹽)與式L-C(O)X-R^1之試劑(其中X及R^1係如式(I)所定義且L為諸如鹵素(尤其氯)之離去基)在如NEt_3、DIPEA、N-乙基-嗎啉、N-甲基哌啶或吡啶之鹼存在下在諸如THF或DCM之適合溶劑中反應而獲得。起始物質L-C(O)X-R^1可為氯甲酸酯；醯基酸酐；或醯基鹵，如醯氯或醯溴。醯基鹵可購得、在此項技術中已知、或可由相應可購得或熟知羧酸與如乙二醯氯或氧氯化磷之鹵化劑在熟習此項技術者已知之條件下反應就地獲得。



結構2

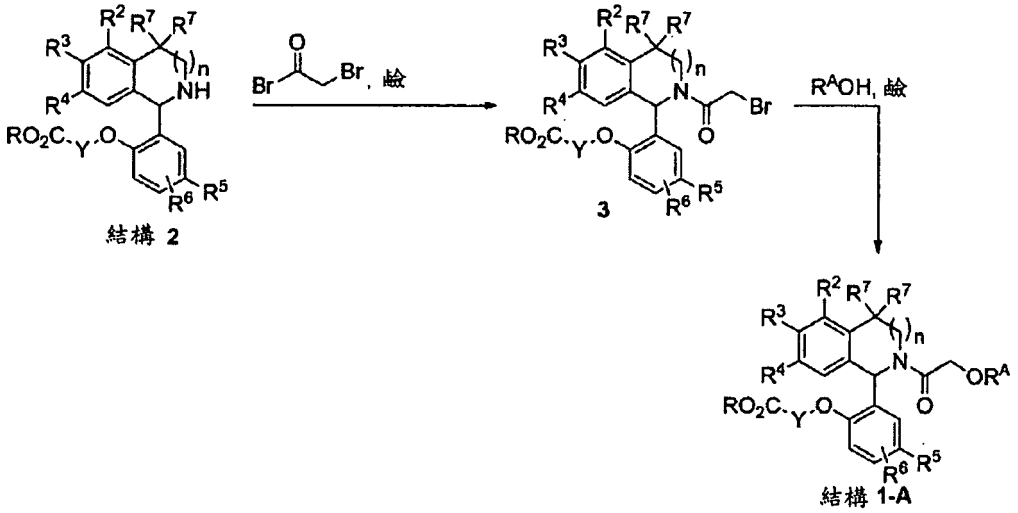
在另一態樣中，使結構2之中間物與可購得或熟知異氰酸酯或異硫氰酸酯在鹼存在下反應，形成結構1之中間物。

在另一態樣中，用三光氣、CDI或其類似物活化結構2之中間物，接著用醇或胺處理反應性中間物，得到結構1之中間物，其中X表示-NH-或-O-。

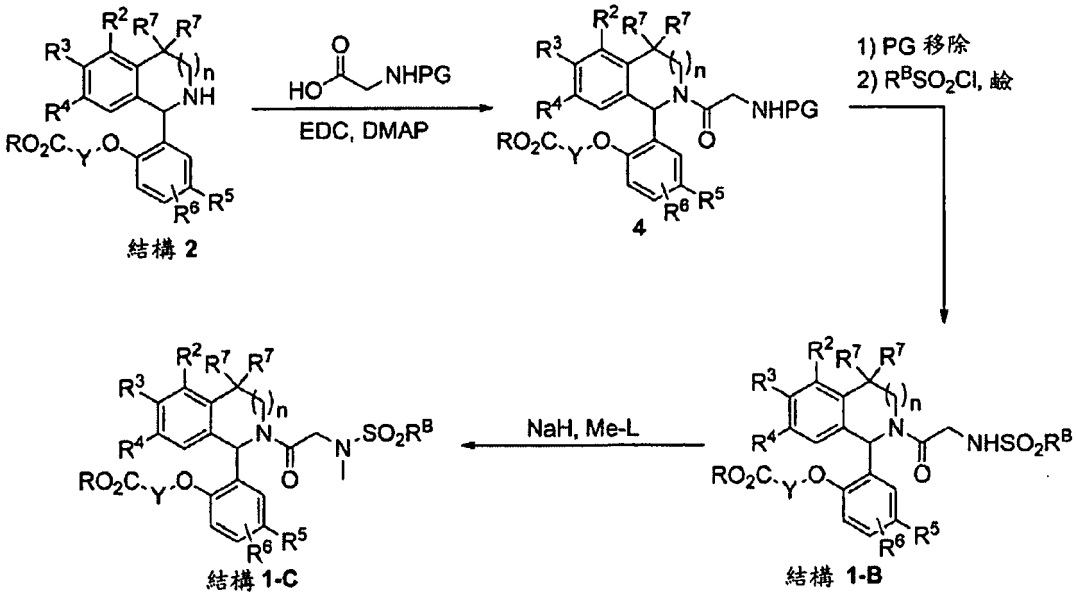
在另一態樣中，結構2之中間物與可購得或熟知羧酸在諸如EDC、TBTU、二異丙基羰化二亞胺、HATU、DCC、格氏試劑(Ghosez's reagent)或其類似物之偶合試劑存在下在如NEt_3、DIPEA或吡啶之鹼存在下縮合形成結構1之中間物。

在另一態樣中，使結構2之中間物與溴乙醯溴在如NEt_3或DIPEA之鹼存在下反應得到溴化物3，接著將其用於與醇R^AOH(其中R^A表示視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷基或視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷基)在如氫化鈉之鹼存在下進行醚化反應，得到結構1-A之化合物(流程1)。或者，將結構2之中間物用於與*N*保護胺基酸進行醯胺偶合，得到醯胺4。去除保護基(例如催化氫解Cbz保護基)，之後所得胺與磺醯氯R^BSO_2Cl(其中R^B表示視情況經取代之芳基或視

情況經取代之雜芳基)反應產生結構**1-B**之衍生物。所得磺醯胺可用Me-L(其中L為溴或碘)在如氫化鈉之鹼存在下烷基化，得到結構**1-C**之中間物(流程2)。



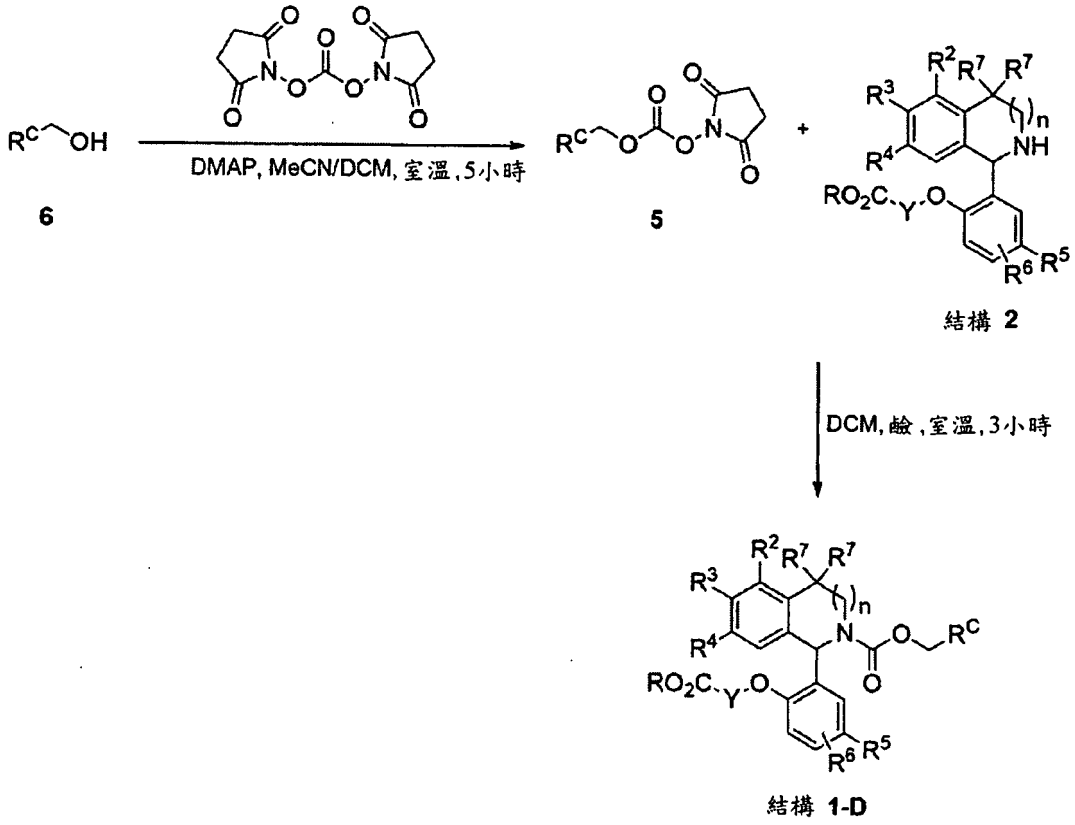
流程1.結構1-A之中間物的合成。



流程2.結構**1-B**及**1-C**之中間物之合成。

在另一態樣中，使結構**2**之中間物與碳酸酯**5**(其中R^C表示視情況經取代之芳基)在如NEt_3或DIPEA之鹼存在下反應，得到結構**1-D**之中間物(流程3)。碳酸酯**5**係藉由使苯

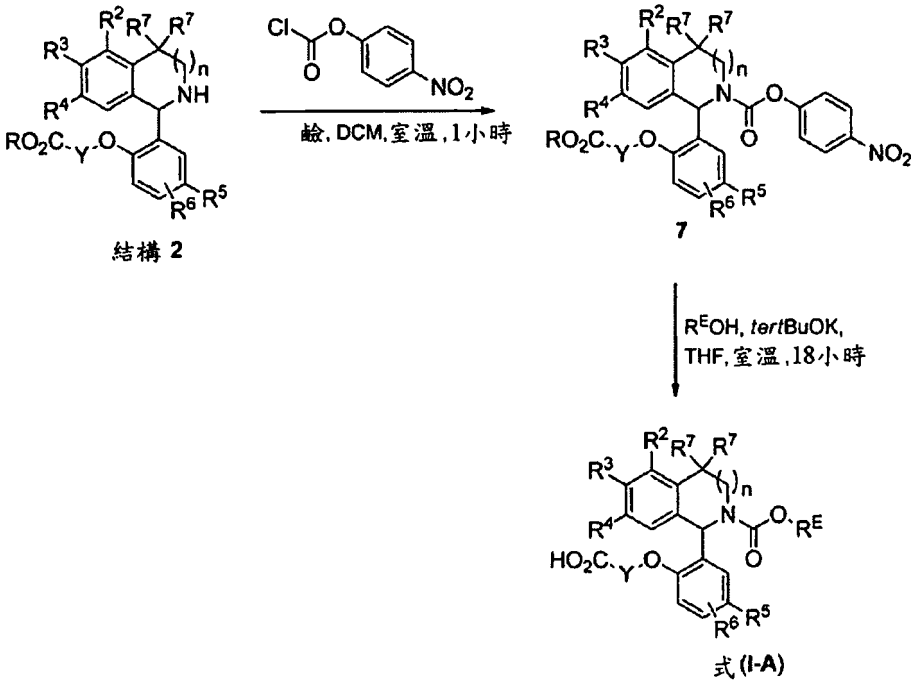
甲醇6與碳酸N,N'-二丁二醯亞胺酯在如DMAP之鹼存在下反應來製備。



流程3.結構1-D之中間物的合成。

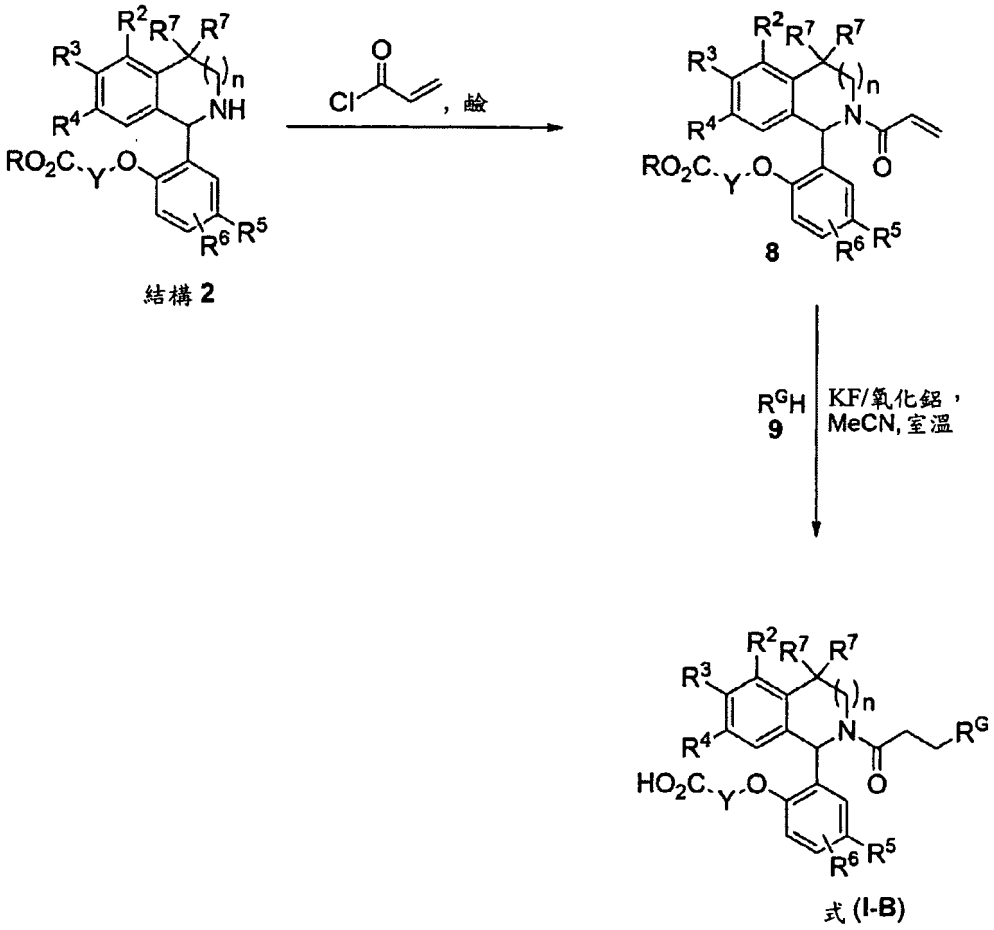
或者，使結構2之中間物與氯甲酸4-硝基苯酯在如NEt_3或DIPEA之鹼存在下縮合，得到胺基甲酸酯7(流程4)。接著在第三丁醇鉀存在下用醇R^EOH(其中R^E表示(C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基硫基或-NR^8R^9單取代)處理胺基甲酸酯7，得到式(I-A)之化合物。在此等

特定條件下，在同一反應期間發生皂化及取代反應。



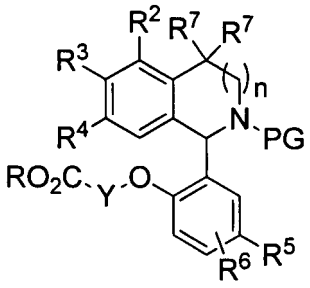
流程4.式(**I-A**)之化合物的合成。

在另一替代態樣中，在如NEt_3或DIPEA之鹼存在下用丙烯醯氯處理結構**2**之中間物得到乙烯醯胺**8**(流程5)。乙烯醯胺**8**可與R^GH(**9**)發生邁克爾加成(Michael addition)，其中R^GH表示在環系統中含有氫化氮原子的視情況經取代之雜芳基，如視情況經取代之吲哚、氮雜吲哚或吲唑衍生物。該反應可在氟化鉀/氧化鋁存在下執行(F. M. Moghaddam等人，Lett. Org. Chem. **2006**, *3*, 157-160)且在雜芳基之氮原子上進行，得到式(**I-B**)之化合物。在此等特定反應條件下，在同一反應期間，產生氫氧化鉀且發生邁克爾加成及皂化反應。



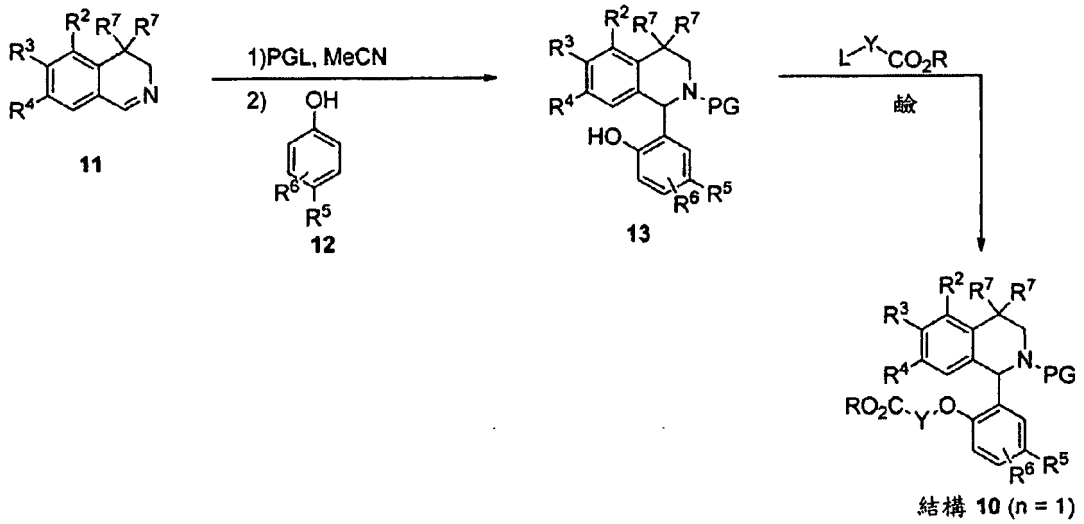
流程 5. 式 (I-B) 之中間物的合成。

結構 2 之中間物係在應用熟習此項技術者已知之反應條件自結構 10 之中間物移除保護基 (PG) 之後獲得。PG 較佳為諸如第三丁氧羰基或苄氧羰基之基團。藉由氫解或用酸處理移除苄氧羰基保護基；在酸性條件下使第三丁氧羰基裂解。



結構 10

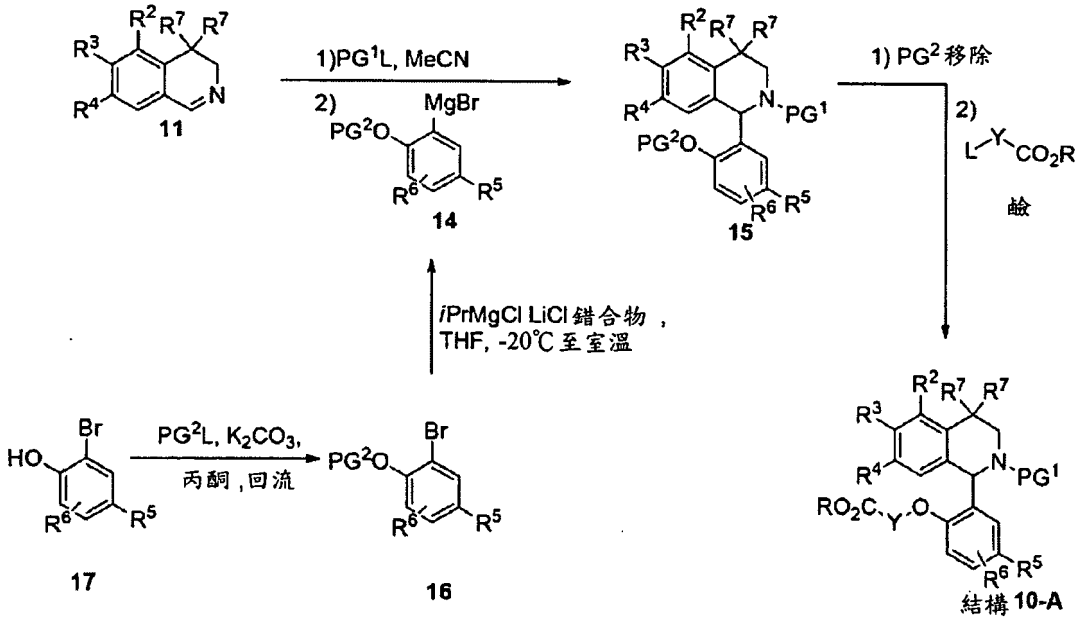
n表示1之結構**10**之中間物(四氫異喹啉)係藉由下文所述之一種合成路徑獲得。舉例而言，3,4-二氫異喹啉**11**與苯酚**12**之間的分子間α-醯胺基烷基化作用(流程6)得到四氫異喹啉**13**。在此反應中，3,4-二氫異喹啉**11**首先在室溫下在MeCN中用諸如二碳酸二第三丁酯或氯甲酸酯(如氯甲酸苄酯)之保護基前驅體PGL來活化。所得活性物質在約60℃至80℃之溫度下在MeCN中經富電子芳族化合物(諸如苯酚**12**)親電子取代。隨後苯酚**13**經親電子試劑L-Y-CO_2R(其中Y係如式(I)中所定義且L為離去基，諸如溴)在如Cs_2CO_3或K_2CO_3之鹼存在下烷基化得到結構**10**之中間物(n=1)。



流程6.結構**10**之中間物(n=1)的合成。

在另一態樣中，用諸如二碳酸二第三丁酯或氯甲酸酯(如氯甲酸苄酯)之保護基前驅體PG^1L處理二氫異喹啉**11**，之後添加格林納試劑(*Grignard* reagent)**14**，得到四氫異喹啉**15**(流程3)。格林納試劑**14**係藉由用氯化異丙基鎂/氯化鋰錯合物之溶液處理溴化物**16**來製備。化合物**16**經由用烯

丙基鹵(例如烯丙基溴)或苄基鹵(例如苄基溴)作為保護基前驅體PG^2L在如K_2CO_3之鹼存在下在如丙酮之溶劑中保護苯酚**17**獲得。選擇性脫除結構**15**之苯酚保護基，如在胺基甲酸酯基保護基(PG^1)存在下用$Pd(PPh_3)_4$及巴比妥酸(barbituric acid)衍生物選擇性移除烯丙基，隨後用親電子試劑L-Y-CO_2R(其中Y係如式(I)所定義且L為諸如溴之離去基)在如Cs_2CO_3或K_2CO_3之鹼存在下進行烷基化產生結構**10-A**之中間物。

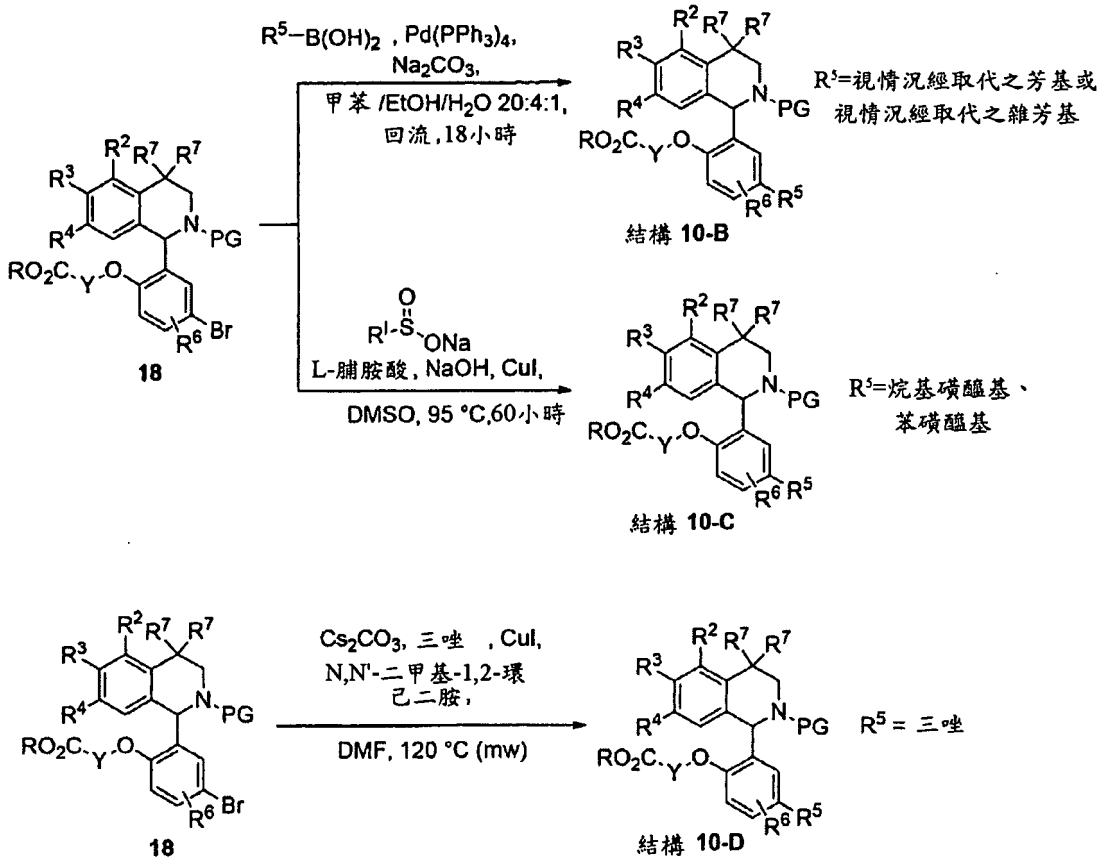


流程7.結構**10-A**之中間物的合成。

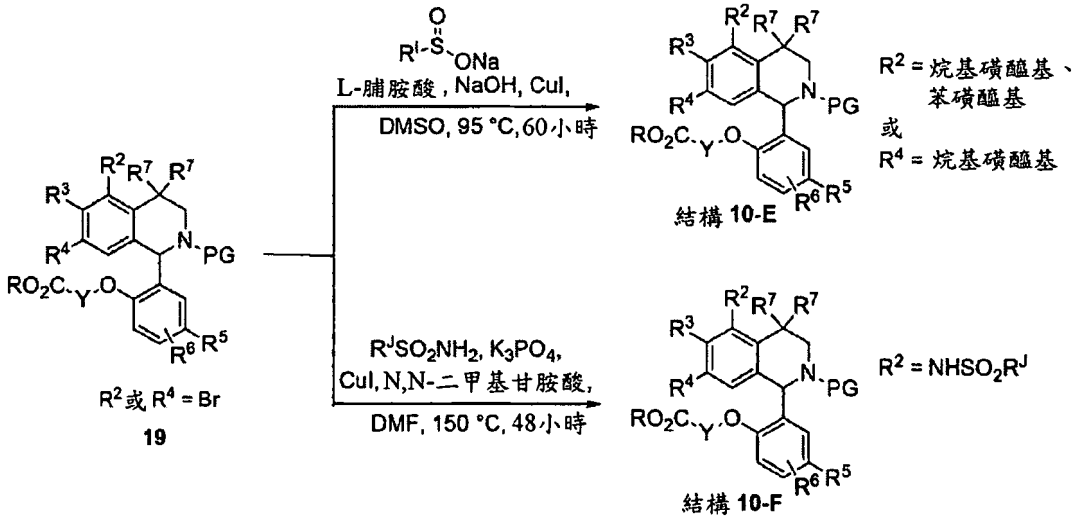
在另一態樣中，溴化物**18**與硼酸$R^5B(OH)_2$在鈀催化劑存在下發生鈴木反應(Suzuki reaction)得到結構**10-B**之中間物。溴化物**18**亦可用於史帝爾交叉偶合反應(*Stille* cross-coupling reaction)中。溴化物**18**亦可使用亞磺酸鹽衍生物$R^IS(O)ONa$(其中R^I表示(C_1-C_4)烷基或苯基)在如CuI之銅催化劑及如脯胺酸酯之配位體存在下轉化為結構**10-C**之碸。

最終，溴化物**18**可使用如CuI之銅催化劑在如*N,N'*-二甲基-1,2-環己二胺之雙齒配位體存在下轉化為結構**10-D**之三唑衍生物(流程8)。

或者，溴化物**19**可使用亞磺酸鹽衍生物$R^ISO(O)ONa$(其中R^I表示(C_1-C_4)烷基或苯基)在如CuI之銅催化劑及如脯胺酸酯之配位體存在下轉化為結構**10-E**之碸。溴化物**19**可使用磺醯胺衍生物$R^JSO_2NH_2$(其中R^J表示(C_1-C_4)烷基)在如CuI之銅催化劑存在下在如*N,N*-二甲基甘胺酸之雙齒配位體存在下轉化為結構**10-F**之磺醯胺(流程9)。

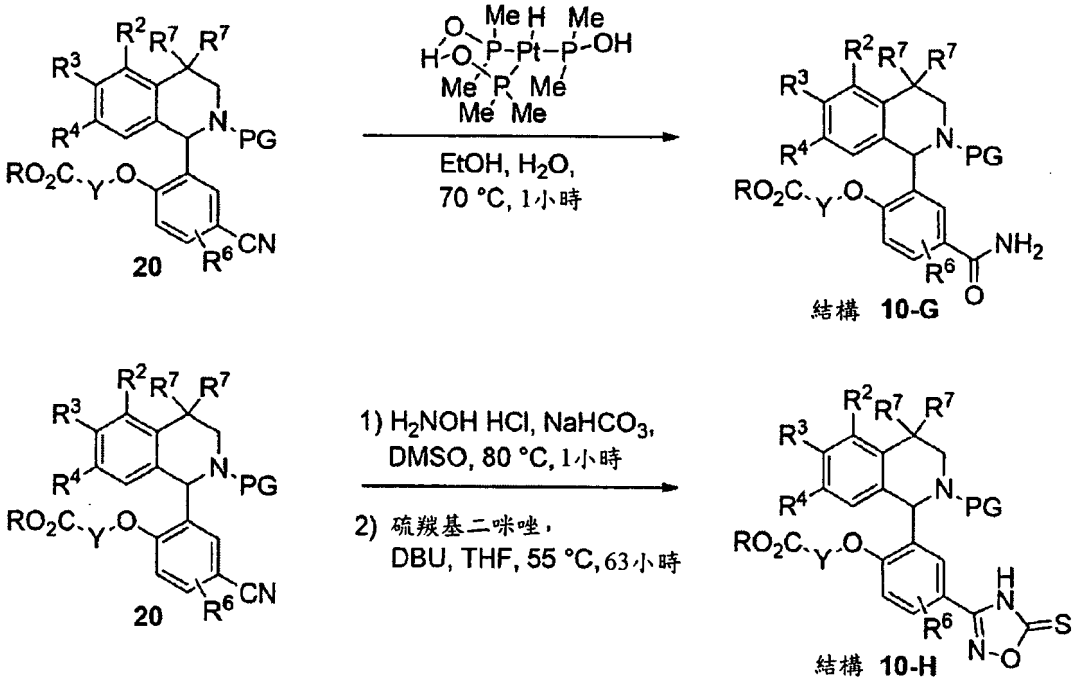


流程8.結構**10-B**、**10-C**及**10-D**之中間物的合成。



流程9.結構**10-E**及**10-F**之中間物的合成。

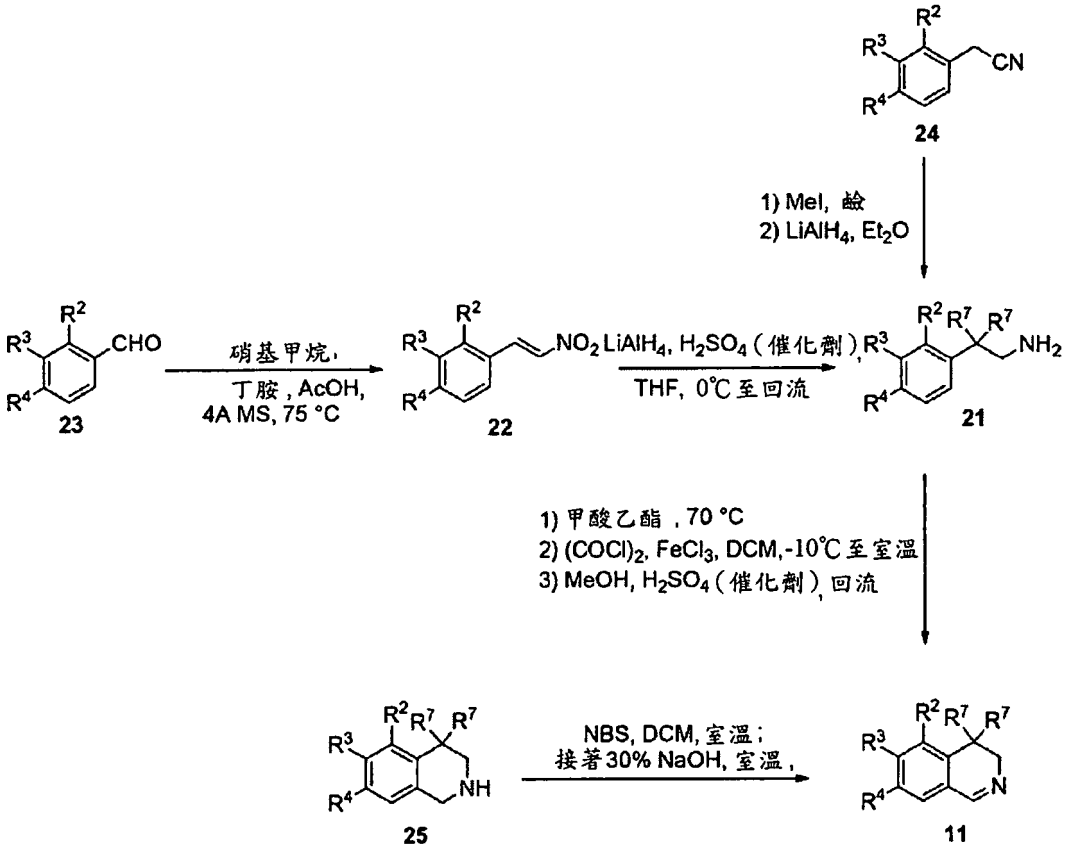
在另一態樣中，可遵循流程6中所述之序列(R^5=CN)獲得之腈**20**藉由腈水解使用水及由Ghaffar等人(Tet. Lett. **1995**, 36, 8657)開發之鉑催化劑轉化為結構**10-G**之醯胺。或者，腈**20**藉由與羥胺及硫羰基二咪唑縮合轉化為噁二唑衍生物(流程10)。



流程10.結構**10-G**及**10-H**之中間物的合成。

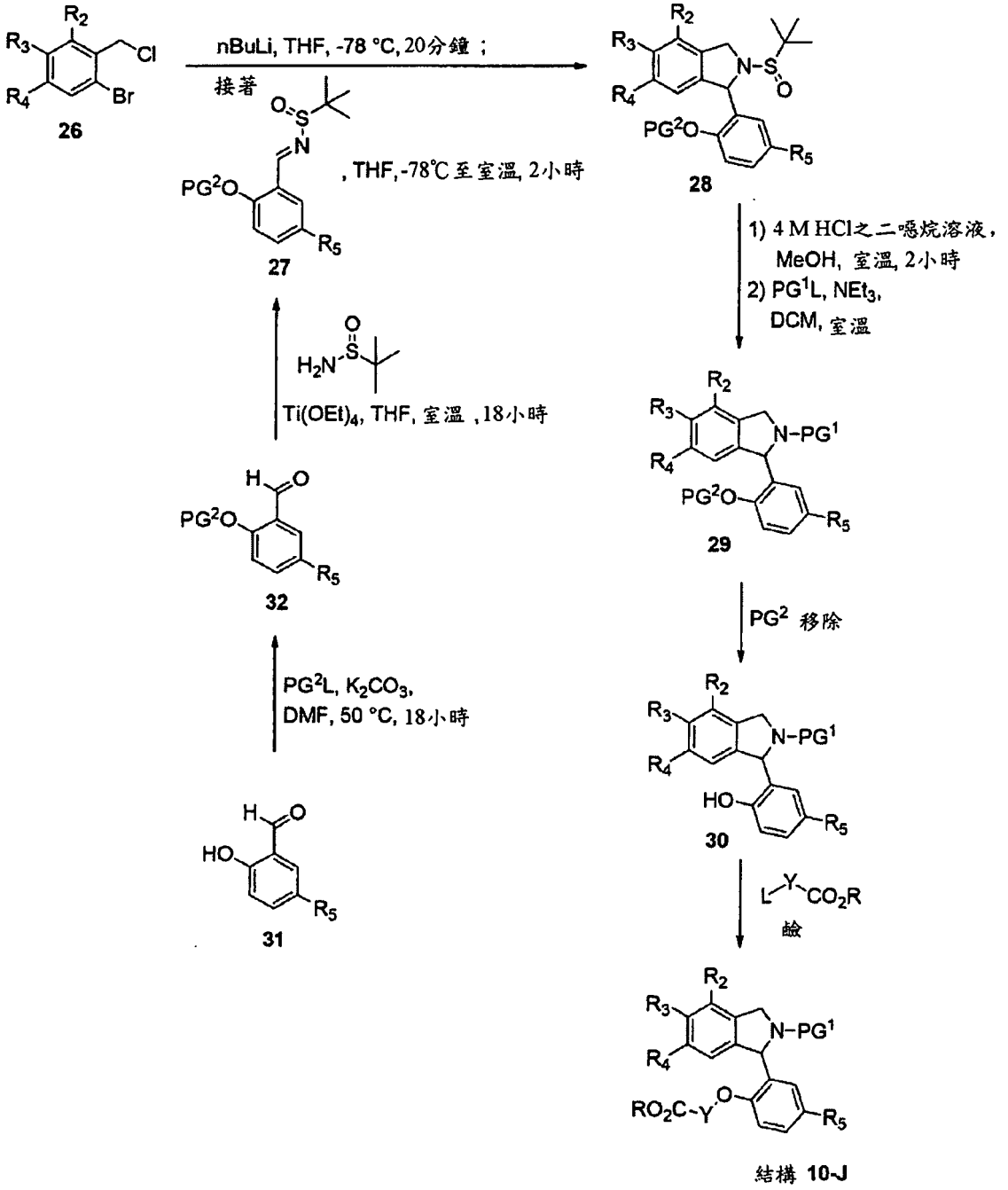
所需3,4-二氫異喹啉**11**係由相應苯乙胺**21**(或相應鹽酸

鹽)使用改良之比西勒-納皮拉爾斯基反應(Bischler-Napieralski reaction)來製備(流程11)。因此，苯乙胺**21**與甲酸乙酯反應得到相應甲醯胺，其在用乙二醯氯及氯化鐵(III)處理時轉化為噁唑并中間物。在如硫酸之酸存在下用甲醇處理噁唑并衍生物得到所需之3,4-二氫異喹啉**11**。若不可購得，則苯乙胺**21**可藉由還原相應α,β-不飽和硝基衍生物**22**合成，α,β-不飽和硝基衍生物**22**係由醛**23**經由亨利反應(Henry reaction)來製備。或者，R^7表示甲基之苯乙胺**21**係由相應苯乙腈**24**經由在如氫氧化鈉之鹼存在下用碘甲烷雙烷基化，之後用氫化鋰鋁還原腈獲得。最終，二氫異喹啉**11**可藉由用*N*-溴丁二醯亞胺氧化相應四氫異喹啉**25**，之後鹼性處理獲得(流程11)。



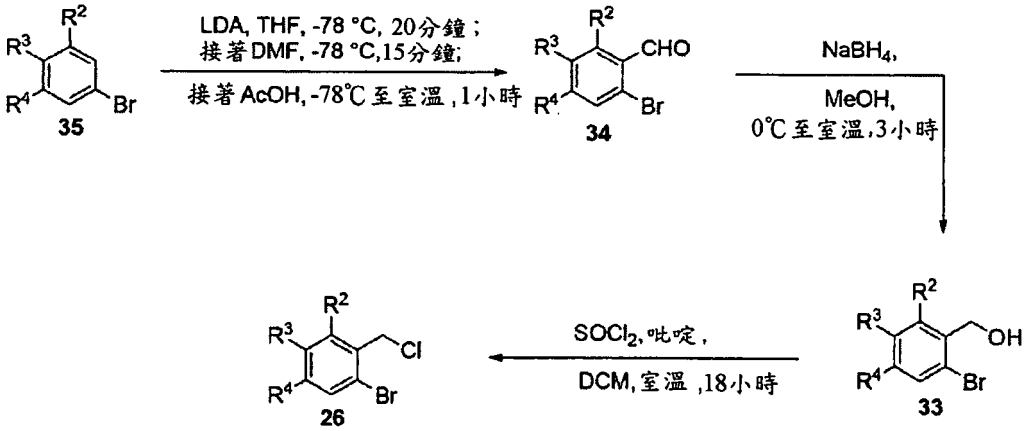
流程11.二氫異喹啉11之合成。

n表示0之結構**10**之中間物(異吲哚啉)可如流程12所述製備。使溴化物**26**發生由*n*BuLi介導之鋰鹵素交換，且所得鋰化物質用亞磺醯胺**27**處理得到異吲哚啉**28**。亞磺醯胺助劑接著在酸性條件下(例如在HCl存在下)裂解，且所得胺用諸如二碳酸二第三丁酯或氯甲酸酯(如氯甲酸苄酯)之保護基前驅體PG^1L處理，得到異吲哚啉**29**。選擇性脫除結構**29**之苯酚保護基，如在胺基甲酸酯基保護基(PG^1)存在下用$Pd(PPh_3)_4$及巴比妥酸衍生物選擇性移除烯丙基，得到苯酚**30**。化合物**30**在如Cs_2CO_3或K_2CO_3之鹼存在下經親電子試劑L-Y-CO_2R(其中Y係如式(I)中所定義且L為離去基，諸如溴)烷基化得到結構**10-J**之中間物。化合物**27**係由柳醛衍生物**31**經由用烯丙基鹵(例如PG^2L=烯丙基氯)或苄基鹵(例如PG^2L=苄基溴)在如碳酸鉀之鹼存在下在如DMF之溶劑中保護苯酚部分來製備。醛**32**在$Ti(OEt)_4$存在下在如THF之溶劑中用第三丁基亞磺醯胺處理，得到亞磺醯胺**27**。



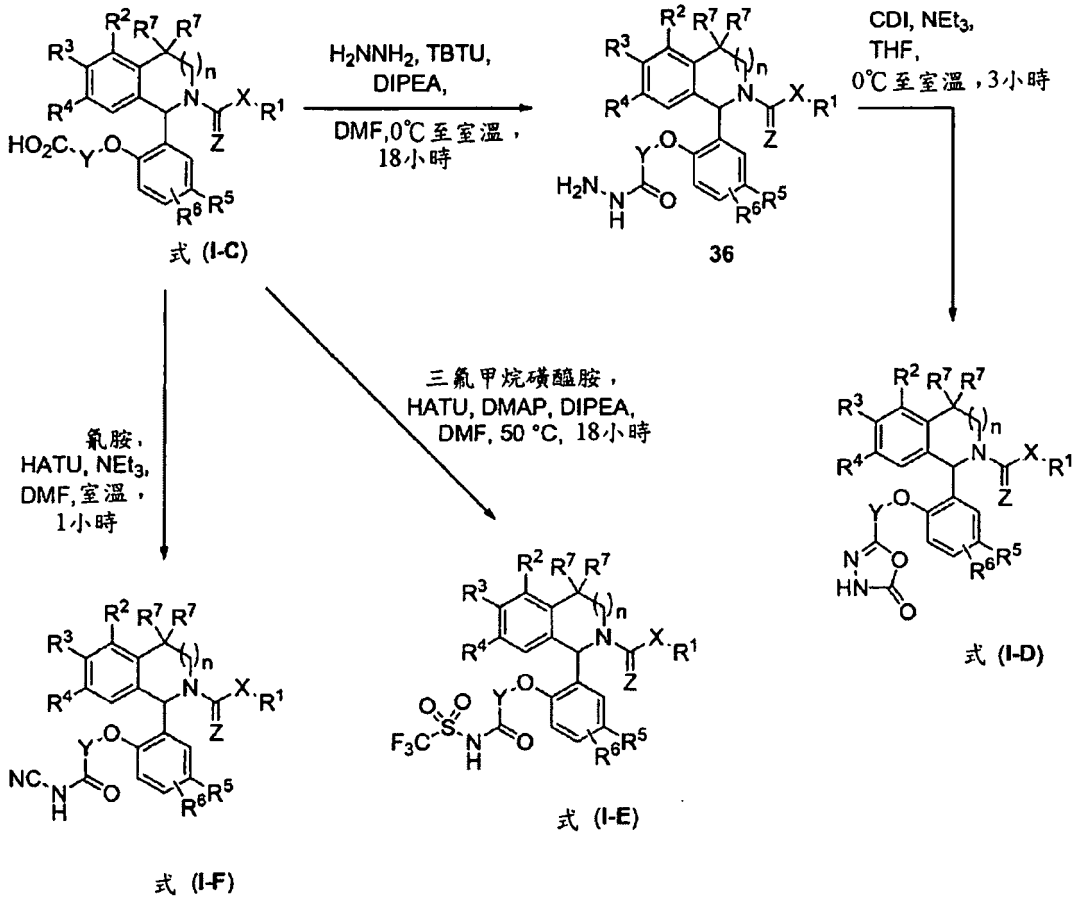
流程12.結構**10-J**之異吲哚啉的合成。

所需溴化物**26**係由相應苯甲醇**33**經由用亞硫醯氯氯化來製備(流程13)。若不可購得，則苯甲醇**33**藉由在如MeOH之溶劑中使用例如硼氫化鈉還原相應醛**34**來合成。醛**34**可由相應溴化物**35**經由用如LDA之強鹼去質子化隨後添加DMF來製備。



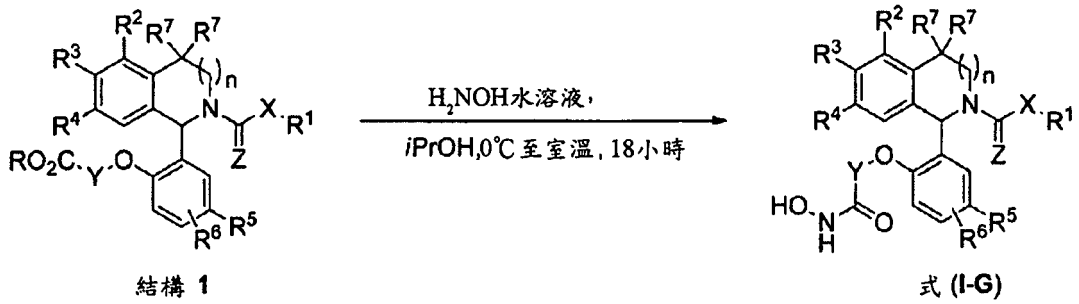
流程13.溴化物**26**之合成。

在另一態樣中，式(**I-C**)化合物之羧酸部分可經生物電等排物體置換。舉例而言，羧酸可在如TBTU之偶合試劑及諸如DIPEA之鹼存在下與肼醯胺偶合，得到醯肼中間物**36**。接著醯肼**36**可在如NEt_3之鹼存在下發生CDI介導之環化反應，形成式(**I-D**)之5-側氧基-4,5-二氫-[1,3,4]噁二唑衍生物(流程14)。或者，在如HATU之偶合試劑及諸如DIPEA之鹼存在下羧酸部分與三氟甲烷磺醯胺之間的醯胺偶合得到式(**I-E**)之三氟甲磺醯胺基衍生物。在另一態樣中，羧酸部分可在諸如HATU之偶合劑及如NEt_3之鹼存在下與氰胺發生醯胺偶合，得到式(**I-F**)之氰胺基衍生物(流程14)。



流程14.式(**I-D**)、(**I-E**)及(**I-F**)之化合物的合成。

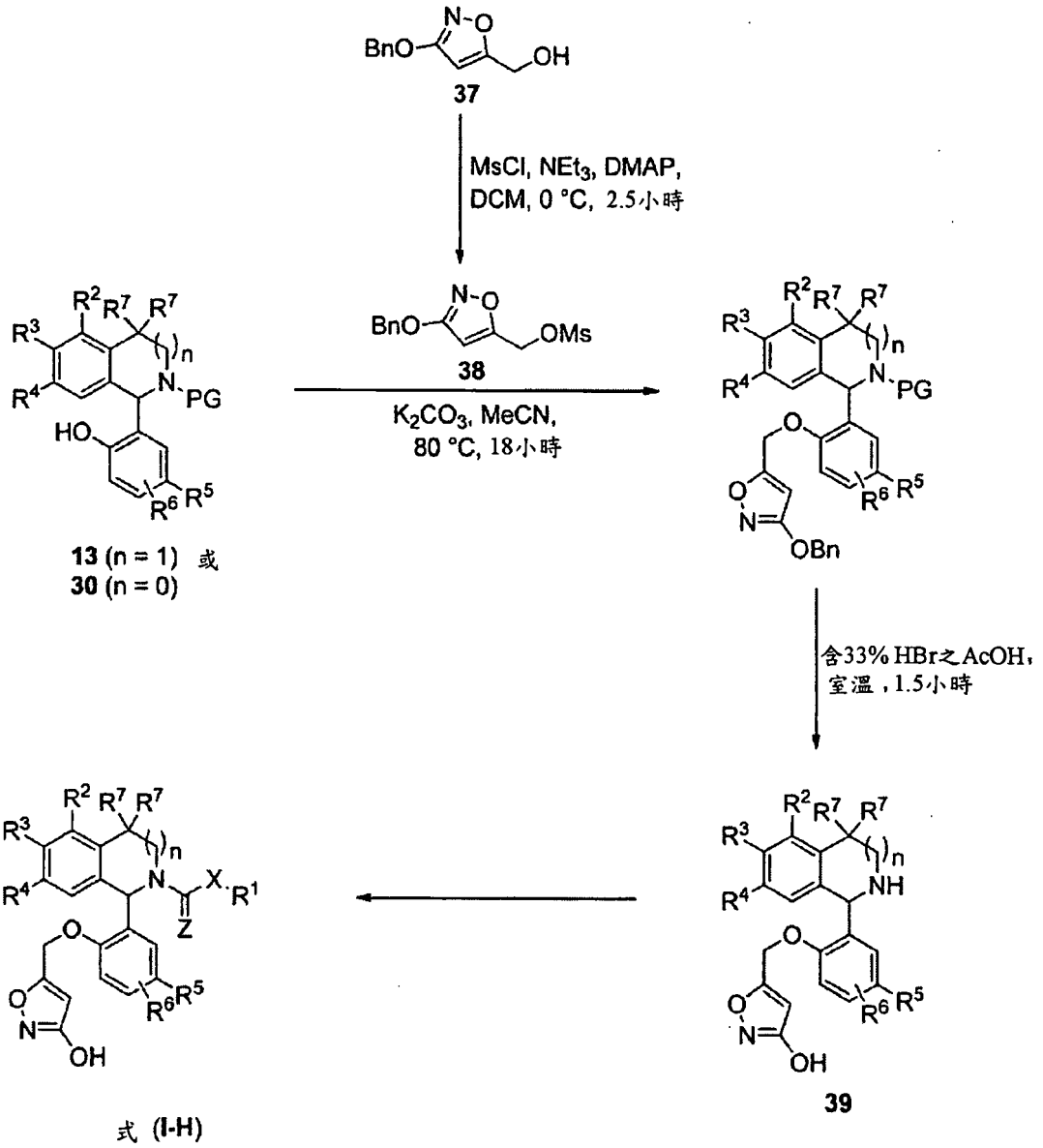
或者，結構**1**之酯可在如異丙醇之溶劑中用羥胺水溶液處理，形成式(**I-G**)之氫草醯胺酸酯(流程15)。



流程15.式(**I-G**)化合物之合成。

在另一態樣中，已知醇**37**(R. Riess等人，Eur. J. Org. Chem **1998**, 473-479)可藉由在如NEt_3之鹼存在下用甲磺醯氯處理轉化為甲磺酸酯**38**。接著在如碳酸鉀之鹼存在下使用甲磺酸酯**38**烷基化苯酚衍生物**13**(n = 1)或**30**(n = 0)(流程

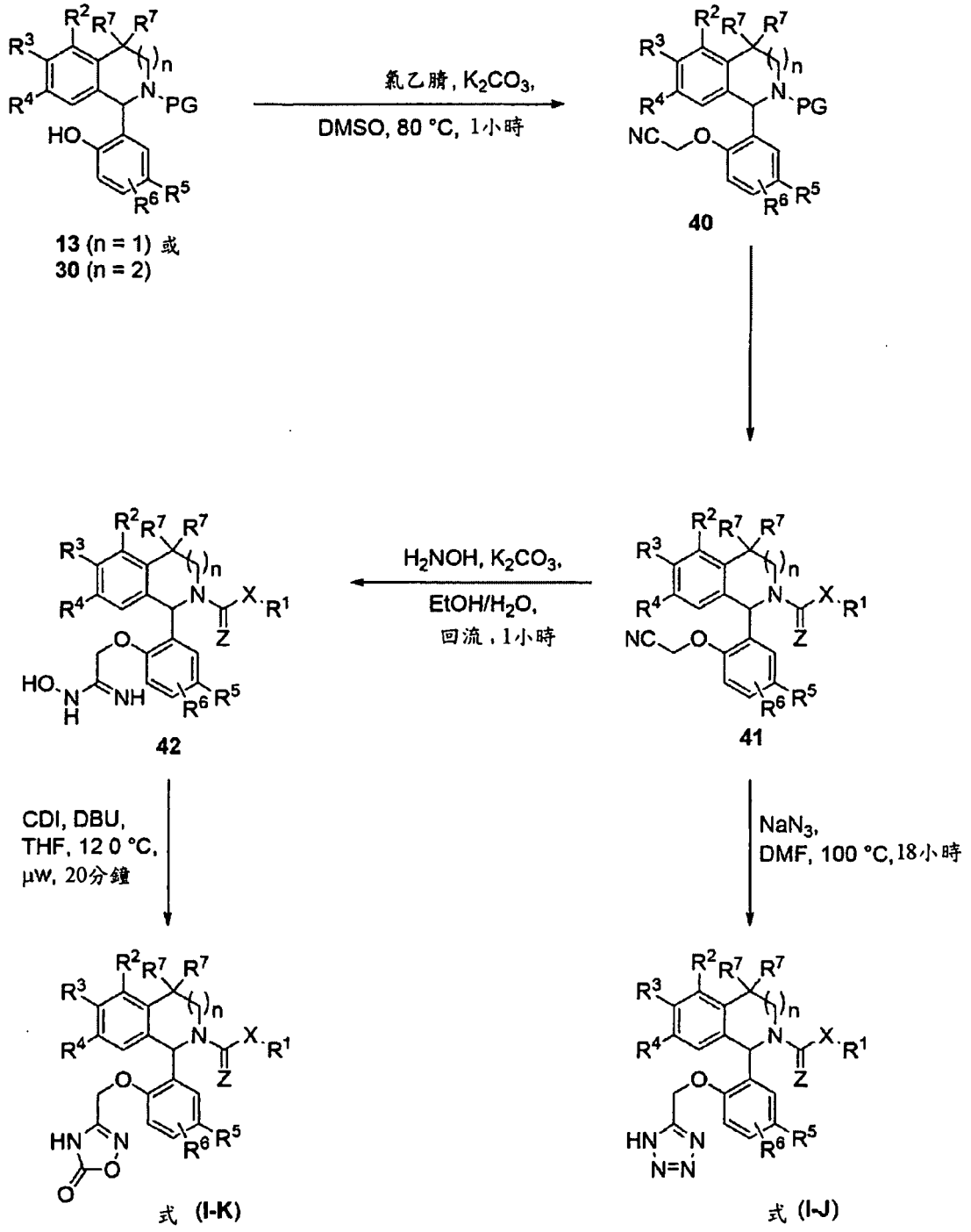
16)。在乙酸中藉由例如氫溴酸介導之整體脫除保護基產生中間物**39**，其可遵循一種描述結構**2**化合物轉化為式**I**化合物之合成路徑(參見上文)轉化為式(**I-H**)化合物。



流程16.式(**I-H**)化合物之合成。

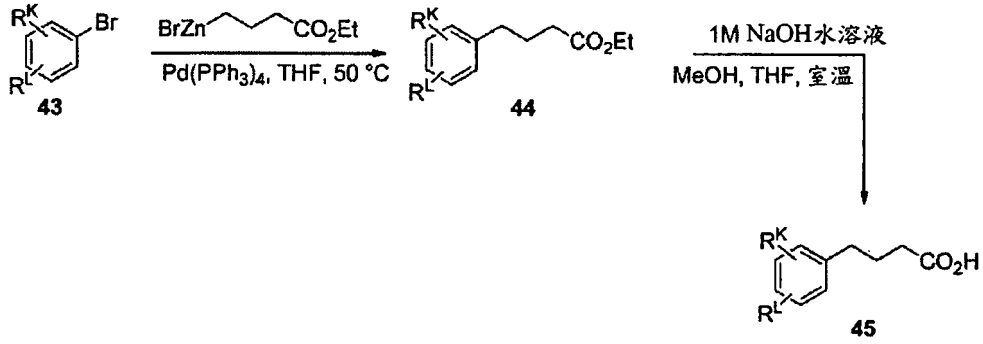
或者，苯酚**13**(n=1)或**30**(n=0)可用氯乙腈在諸如碳酸鉀之鹼存在下烷基化，得到腈衍生物**40**(流程17)。在酸性條件下移除保護基且如結構**2**之化合物轉化為式(**I**)化合物所述引入所需殘基R^1-X-C(Z)-，得到中間物**41**。腈衍生物**41**

可藉由用疊氮化鈉處理轉化為式(I-J)之四唑。在不同方法中，化合物41可在如碳酸鉀之鹼存在下與羥胺反應。所得N-羥基甲脒基衍生物42可在諸如DBU之鹼存在下發生CDI介導之環化反應，得到式(I-K)之5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑衍生物。



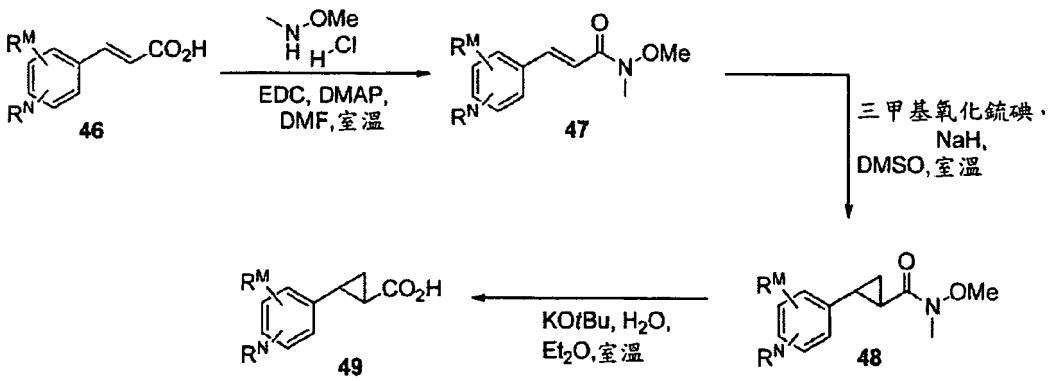
流程17.式(I-J)及式(I-K)之化合物的合成。

用於與結構2之化合物進行醯胺偶合之酸衍生物可購得、在此項技術中已知或可根據流程18及19獲得。溴基衍生物43(其中R^K及R^L獨立地表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、氯或氟)與溴化鋅衍生物之間的根岸交叉偶合反應(Negishi cross-coupling reaction)得到酯44，其經皂化成為相應羧酸45(流程18)。



流程18.酸衍生物45之合成。

或者，R^M及R^N獨立地表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基或鹵素之肉桂酸46轉化為溫勒伯醯胺(Weinreb amide)47。科里-柴可夫斯基環丙烷化(Corey-Chaykovsky cyclopropanation)得到環丙烷48，其水解成為相應羧酸49(流程19)。



流程19.酸衍生物49之合成。

當獲得呈對映異構體或非對映異構體之混合物形式之式(I)化合物時，對映異構體或非對映異構體可使用熟習此項技術者已知之方法分離：例如藉由形成並分離非對映異構鹽或藉由經諸如以下之對掌性固定相進行HPLC：Daicel ChiralPak AD-H(5 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H(5 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD(10 μm)管柱、Daicel ChiralPak IA(5 μm)管柱、Daicel ChiralPak IB(5 μm)管柱、Daicel ChiralPak IC(5 μm)管柱或(R,R)-Whelk-01(5 μm)。對掌性HPLC之典型條件為溶離劑A(EtOH，在如NEt_3及/或二乙胺之鹼或如TFA之酸存在或不存在下)與溶離劑B(己烷)之等度混合物，流速為8至34 mL/min。

【實施方式】

實驗部分：

縮寫(如本文所用)：

AcOEt	乙酸乙酯
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
Bdg	結合
BSA	牛血清白蛋白
Bu	正丁基
ca.	約(拉丁語：circa)
Cbz	苄氧羰基
CC	矽膠管柱層析法
CDI	羰基二咪唑

comb.	經合併
conc.	濃
DBU	1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯
DCC	1,3-二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIPEA	*N,N*-二異丙基乙胺
DMAP	*N,N*-二甲基-4-胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
dpm	每分鐘之衰變
EDTA	乙二胺四乙酸
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
ee	對映異構過量
eq.	當量
EtOH	乙醇
ESI-MS	電噴霧電離質譜分析
格氏試劑(Ghosez's reagent)	1-氯-*N,N*,2-三甲基-1-丙烯胺
h	小時
HATU	六氟磷酸*O*-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓
Hept	庚烷
HPLC	高效液相層析
HSA	人血清白蛋白

hv	高真空
*i*Pr	異丙基
L	公升
LAH	氫化鋁鋰
LC-MS	液相層析-質譜分析
M	莫耳濃度[mol L^{-1}]
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
mesyl	甲烷磺醯基
Meth.	方法
min	分鐘
MS	質譜分析
MW	分子量
N	溶液之當量濃度
NBS	N-溴-丁二醯亞胺
NEt_3	三乙胺
NMR	核磁共振
org.	有機
PBS	磷酸鹽緩衝生理食鹽水
PG	保護基
PGD_2	前列腺素D_2
PMSF	苯基甲磺醯氟

prep.	製備型
r.t.	室溫
s	秒
sat.	飽和
Si-碳酸酯	以聚合物為載體之碳酸酯
Si-DEA	以聚合物為載體之二乙胺
soln.	溶液
subst.	經取代
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N'*,N'-四甲基鎓
tert.	第三
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
tosyl	甲苯磺醯基
t_R	滯留時間
Tris	參(羥甲基)胺基甲烷緩衝液

化學反應

一般說明

除非另外指出，否則使用如自商業來源獲得之所有溶劑及試劑。

溫度以攝氏度(℃)表示。除非另外指出，否則反應在室溫(r.t)下進行。

除非另外指示，否則混合物中，液體形式之溶劑或溶離劑或試劑混合物之各部分之關係係以體積關係(v/v)給出。

以下實例中所用之分析型HPLC條件：

LC-MS 1

LC-MS條件：分析型泵：Waters Acquity二元溶劑管理器，MS：Waters SQ偵測器，DAD：Acquity UPLC PDA偵測器，ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 mm 2.1×50 mm(ID)，購自Waters，在Acquity UPLC管柱管理器中恆溫。溶離劑：A：H_2O+0.05%甲酸或TFA；B：MeCN+0.05%甲酸或TFA。方法：梯度：經2.00分鐘2% B至98% B。流速：1.2 mL/min。偵測：UV/Vis及/或ELSD及MS，t_R以分鐘計。

LC-MS 1FA：溶離劑：A：H_2O+0.05%甲酸；B：MeCN+0.05%甲酸。

LC-MS 1TFA：溶離劑：A：H_2O+0.05% TFA；B：MeCN+0.05% TFA。

LC-MS 2至LC-MS 5

經裝備有Dionex Ultimate 3000 RS光電二極管陣列偵測器、Dionex Ultimate 3000RS泵及Dionex MSQ$^+$質譜儀之Ultimate 3000RS Dionex HPLC儀執行HPLC/MS分析。

使用以下溶離條件獲得LC滯留時間：

- LC-MS 2：經Waters X-Bridge C18管柱(4.6 mm×30 mm，2.5 μm，Waters)進行分析型HPLC；水/0.04% TFA(A)及MeCN(B)之線性梯度為經1.5分鐘5%至95% B；流速為4.5 mL/min，在215 nm下偵測。

- LC-MS 3：經Zorbax® SB-AQ管柱(4.6 mm×50 mm，3.5 μm，Agilent)進行分析型HPLC；水/0.04% TFA(A)及

MeCN(B)之線性梯度為經1.5分鐘5%至95% B；流速為4.5 ml/min，在215 nm下偵測。

- LC-MS 4：經Waters Atlantis T3管柱(4.6 mm×30 mm，5 μm，Waters)進行分析型HPLC；水/0.04% TFA(A)及MeCN(B)之線性梯度為經1.5分鐘5%至95% B；流速為4.5 mL/min，在215 nm下偵測。

- LC-MS 5：經Supelco Ascentis Express C18管柱(5 mm×2.1 mm，2.7 μm，Supelco)進行分析型HPLC；水/0.05%甲酸(A)及MeCN(B)之線性梯度為經2.5分鐘5%至95% B；流速為1.8 mL/min，在214 nm及254 nm下偵測。

經裝備有Gilson 215自動取樣器、Gilson 333/334泵、Finnigan AQA MS偵測器系統及Dionex UV偵測器之Gilson HPLC系統，使用Waters Xbridge C18或Waters Atlantis管柱，以水/甲酸0.02%(A)及MeCN(B)(酸性條件)或水/氨水0.02%(A)及MeCN(B)(鹼性條件)之線性梯度執行製備型HPLC/MS純化。

經Varian Mercury 300VX FT-NMR光譜儀或經Bruker Advance II 400光譜儀記錄^{1}H-NMR光譜。除非另外說明，否則所有光譜均在室溫下記錄。以相對於由NMR溶劑之不完全氘化產生之質子共振的百萬分率(ppm)來報導化學位移(δ)，例如對於DMSO，δ(H)為2.49 ppm，且縮寫*s*、*d*、*t*、*q*、*m*及*br*分別係指單峰、二重峰、三重峰、四重峰、多重峰及寬峰。偶合常數*J*以Hz計。

合成式(I)化合物：

以下實例說明本發明化合物之製備，但並不限制本發明之範疇。首先，描述式(I)之實例化合物之合成，之後描述中間物及起始物質之合成。當用於實驗部分時，通用結構**1**、**2**、**3**等係指製備式(I)化合物之先前一般說明中所述之各別結構。

製備式(I)化合物之一般方法：

皂化反應

向結構**1**之酯(0.10 mmol、1當量)於THF(0.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.13 mL)。在室溫下攪拌所得溶液14小時。真空移除有機溶劑。用水(2 mL)稀釋殘餘物且用1 M HCl水溶液酸化。用DCM(3×5 mL)萃取混合物。真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化粗產物且蒸發，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表1中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**1**之化合物作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表1

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
1	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H22NO5F 435.25	0.87 LC-MS 1FA	436.2
2	1-[2-((*S*)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24NO5F 449.48	0.90 LC-MS 1FA	450.2
3	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H25NO5 431.49	0.90 LC-MS 1FA	432.2

4	(±)-1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H22NO5Br 496.36	0.92 LC-MS 1FA	496.0
5	(±)-7-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5BrF 514.35	0.91 LC-MS 1FA	514.0
6	(±)-1-(2-羧基甲氧基-4,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5F2 453.44	0.88 LC-MS 1FA	454.1
7	(±)-5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5BrF 514.35	0.94 LC-MS 1FA	514.0
8	1-[2-((*R*)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24NO5F 449.48	0.90 LC-MS 1FA	450.2
9	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5F3 471.43	0.88 LC-MS 1FA	472.1
10	(±)-1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5BrF2 532.34	0.93 LC-MS 1FA	532.0
11	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H20N2O5F2 478.45	0.82 LC-MS 1FA	479.1
12	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H21NO5F4 503.45	0.93 LC-MS 1FA	504.1
13	1-[2-((*R*)-1-羧基-乙氧基)-5-氰基-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H24N2O5 456.50	0.85 LC-MS 1FA	457.1
14	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5F3 471.43	0.89 LC-MS 1FA	472.1
15	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5ClF2 487.89	0.93 LC-MS 1FA	488.1
16	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H20N2O5F2 478.45	0.84 LC-MS 1FA	479.1
17	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-二甲基胺磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H28N2O7S 524.59	0.80 LC-MS 1FA	525.1
18	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5ClF 469.90	0.92 LC-MS 1FA	470.1
19	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H21N2O5F 460.46	0.83 LC-MS 1FA	461.1

20	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H22NO5F3 485.46	0.91 LC-MS 1FA	486.1
21	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H22NO5Cl 451.91	0.91 LC-MS 1FA	452.1
22	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-異丙基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H29NO5 459.54	0.96 LC-MS 1FA	460.2
23	(±)-1-(6-羧基甲氧基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H23NO7 461.47	0.85 LC-MS 1FA	462.1
24	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H25NO6 447.49	0.85 LC-MS 1FA	448.2
25	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H22N2O5 442.47	0.81 LC-MS 1FA	443.2
26	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H22NO5Cl 451.91	0.91 LC-MS 1FA	452.1
27	(S)-1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24NO5F 449.48	0.90 LC-MS 1FA	450.1
28	(S)-1-[2-((S)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24NO5F 449.48	0.89 LC-MS 1FA	450.2
29	{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體1)	C27H24NO4F 445.49	0.85 LC-MS 1FA	446.2
30	{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體2)	C27H24NO4F 445.49	0.85 LC-MS 1FA	446.2
31	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5ClF 469.90	0.92 LC-MS 1FA	470.1
32	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H21N2O5F 460.46	0.83 LC-MS 1FA	461.2

苯酚烷基化及隨後之皂化反應

向苯酚**13**(0.20 mmol，1.0當量)及K_2CO_3(83 mg，0.60 mmol，3.0當量)於DMF(1 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(33 μL，0.30 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物

5小時。添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物89小時。用甲酸(0.5 mL)小心中和溶液，過濾且藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表2中列舉根據以上所提及之方法用相應苯酚**13**作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表2

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
33	(±)-1-(2-羧基甲氧基-3,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5F2 453.44	0.87 LC-MS 1FA	454.1
34	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5F2 453.44	0.88 LC-MS 1FA	454.1
35	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24NO6F 465.48	0.89 LC-MS 1FA	466.2
36	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO7F 495.50	0.82 LC-MS 1FA	496.2
37	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24NO6F 465.48	0.86 LC-MS 1FA	466.1
38	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氯-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5ClF 469.90	0.93 LC-MS 1FA	470.1
39	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24NO5F 449.48	0.91 LC-MS 1FA	450.1
40	(±)-5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5BrF2 532.34	0.94 LC-MS 1FA	532.0
41	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5F2 453.44	0.87 LC-MS 1FA	454.1

42	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5F3 471.43	0.89 LC-MS 1FA	472.1
43	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5ClF2 487.89	0.93 LC-MS 1FA	488.1
44	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H20N2O5F2 478.45	0.84 LC-MS 1FA	479.1

醯胺偶合及隨後之皂化反應

方法A：向2-(1,2-苯并異噁唑-3-基)乙酸(20 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DMF(0.5 mL)中之溶液中添加TBTU(32 mg，0.10 mmol，1.0當量)及Si-DEA(400 mg，0.50 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物5分鐘。添加(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(44 mg，0.12 mmol，1.2當量)於DCM(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物18小時。過濾所得懸浮液，用DCM(5 mL)沖洗固體，且真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於THF(1 mL)中且添加0.2 M NaOH水溶液(1 mL)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。用0.2 M HCl水溶液中和混合物且真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且蒸發，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表3中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表 3

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
45	(±)-{2-[2-(2-苯并[d]異噁唑-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C26H21N2O5F 460.46	0.80 LC-MS 1FA	461.1
46	(±)-{4-氟-2-[2-(3-甲基-3-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H28NO4F 461.53	0.90 LC-MS 1FA	462.2
47	(±)-{4-氟-2-[2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C29H24NO4F 469.51	0.87 LC-MS 1FA	470.2
48	(±)-{4-氟-2-[2-(2-喹啉-7-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H23N2O4F 470.50	0.61 LC-MS 1FA	471.2
49	(±)-{4-氟-2-[2-(2-喹啉-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H23N2O4F 470.50	0.62 LC-MS 1FA	471.2
50	(±)-{2-[2-(2-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C27H24NO6F 477.49	0.78 LC-MS 1FA	478.1
51	(±)-{4-氟-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H25N2O4F 472.51	0.81 LC-MS 1FA	473.2
52	(±)-(2-{2-[3-(1-乙基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C31H31N2O4F 514.60	0.92 LC-MS 1FA	515.2
53	(±)-(2-{2-[3-(2,6-二氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H22NO4Cl2F 502.37	0.91 LC-MS 1FA	502.1
54	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5F2 467.47	0.84 LC-MS 1FA	468.1
55	(±)-[4-氟-2-(2-{2-[4-(5-甲基-四唑-1-基)-苯基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	C27H24N5O4F 501.52	0.73 LC-MS 1FA	502.2
56	(±)-(2-{2-[3-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C28H24N2O6ClF 538.96	0.83 LC-MS 1FA	539.1
57	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C23H21N2O4FS 440.49	0.73 LC-MS 1FA	441.1

58	(±)-{2-[2-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C27H22NO4FS 475.54	0.87 LC-MS 1FA	476.1
59	(±)-{2-[2-(3-苯并噻唑-2-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C27H23N2O4FS 490.55	0.83 LC-MS 1FA	491.1
60	(±)-{2-[2-(2-聯苯-4-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C31H26NO4F 495.55	0.92 LC-MS 1FA	496.2
61	(±)-{4-氟-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H23N2O4F 458.49	0.83 LC-MS 1FA	459.2
62	(±)-{2-[2-(2-1H-苯并咪唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C26H22N3O4F 459.48	0.57 LC-MS 1FA	460.2
63	(±)-{2-[2-(2-1,3-二氫-異吲哚-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C27H25N2O4F 460.50	0.64 LC-MS 1TFA	461.2
64	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O5F 502.54	0.79 LC-MS 1FA	503.2
65	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O4F 486.54	0.83 LC-MS 1FA	487.2
66	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O4F 486.54	0.87 LC-MS 1FA	487.2
67	(±)-{4-氟-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24NO4F 445.49	0.85 LC-MS 1FA	446.2
68	(±)-{4-氟-2-[2-(2-環丙基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C22H22NO4Cl 399.87	0.81 LC-MS 1FA	400.1
69	(±)-{4-氟-2-[2-(2H-吃烯-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H22NO5Cl 475.93	0.88 LC-MS 1FA	476.1
70	(±)-{4-氟-2-[2-(3-甲氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C21H22NO5Cl 403.86	0.75 LC-MS 1FA	404.1
71	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21NO4Cl2 470.35	0.88 LC-MS 1FA	470.0

72	(±)-{4-氯-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H23N2O4Cl 474.94	0.87 LC-MS 1FA	475.1
73	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O4Cl 503.00	0.86 LC-MS 1FA	503.1
74	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O5Cl 519.00	0.83 LC-MS 1FA	519.2
75	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H25N2O5Cl 480.95	0.58 LC-MS 1FA	481.1
76	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O4Cl 503.00	0.91 LC-MS 1FA	503.2
77	{4-氯-2-[2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H26NO4Cl 475.97	0.93 LC-MS 1FA	476.1
78	(±)-{2-[2-(2-苯并咪唑-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸	C26H22N3O4Cl 475.93	0.63 LC-MS 1FA	476.1
79	(±)-{4-氯-2-[2-(2-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H27N2O4Cl 490.99	0.91 LC-MS 1FA	491.2
80	(±)-{4-氯-2-[2-(2-吲唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H22N3O4Cl 475.93	0.80 LC-MS 1FA	476.1
81	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4ClF3 517.93	0.93 LC-MS 1FA	518.1
82	(4-氯-2-{2-[反-2-(2-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4Cl2 496.39	0.91 LC-MS 1FA	496.1
83	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-苯基-1H-咪唑-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H26N3O4Cl 516.00	0.64 LC-MS 1FA	516.2
84	(4-氯-2-{2-[3-(4-側氧基-2-苯基-噻唑啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O5ClS 551.06	0.84 LC-MS 1FA	551.2
85	(±)-[4-氯-2-(2-{3-[3-(2,3-二甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-丙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	C31H30N3O4Cl 544.05	0.66 LC-MS 1FA	544.2

86	(±)-(2-{2-[2-(聯苯-2-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氯-苯氧基)-乙酸	C31H26NO5Cl 528.00	0.95 LC-MS 1FA	528.2
87	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5ClF 483.92	0.88 LC-MS 1FA	484.1
88	(±)-{4-氯-2-[2-(3-對甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H26NO5Cl 479.96	0.91 LC-MS 1FA	480.1
89	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氯-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5Cl2 500.38	0.92 LC-MS 1FA	500.1
90	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4ClF3 517.93	0.93 LC-MS 1FA	518.1
91	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22N2O4ClF 492.93	0.82 LC-MS 1FA	493.1
92	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24NO6Cl 505.95	0.87 LC-MS 1FA	506.1
93	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H25NO4Cl2 498.41	0.95 LC-MS 1FA	498.1
94	(±)-{4-氯-2-[2-(3-間甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H26NO5Cl 479.96	0.91 LC-MS 1FA	480.1
95	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5Cl2 500.38	0.92 LC-MS 1FA	500.1
96	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22N2O4Cl2 509.39	0.86 LC-MS 1FA	509.1
97	(±)-{4-氯-2-[2-(4-對甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H28NO4Cl 477.99	0.95 LC-MS 1FA	478.2
98	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H21NO4Cl2S 526.44	0.94 LC-MS 1FA	526.0
99	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N2O5Cl 504.97	0.83 LC-MS 1FA	505.1

100	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23N2O5Cl 490.94	0.87 LC-MS 1FA	491.1
101	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23N2O6Cl 506.94	0.84 LC-MS 1FA	507.1
102	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5ClF 483.92	0.88 LC-MS 1FA	484.1
103	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H25NO4ClF 481.95	0.91 LC-MS 1FA	482.1

方法B：向2-甲基氫化肉桂酸(12 mg，0.08 mmol，1.5當量)於DMF(1 mL)中之溶液中依序添加DIPEA(34 μL，0.20 mmol，4.0當量)及TBTU(24 mg，0.08 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。接著添加(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(17 mg，0.05 mmol，1.0當量)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。添加1 M NaOH水溶液(0.50 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。用甲酸(0.50 mL)中和溶液，過濾接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表4中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表4

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
104	(±)-{4-氯-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H26NO4Cl 463.96	0.91 LC-MS 1FA	464.1

105	(±)-{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸	C26H24NO5Cl 465.93	0.85 LC-MS 1FA	466.1
106	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5Cl2 500.38	0.89 LC-MS 1FA	500.1
107	(±)-{4-氯-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H26NO4Cl 463.96	0.91 LC-MS 1FA	464.1
108	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(3-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H25NO4ClF 481.95	0.92 LC-MS 1FA	482.1
109	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H24NO4Cl3 532.85	0.98 LC-MS 1FA	532.0
110	(±)-{4-氯-2-[2-(4-間甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H28NO4Cl 477.99	0.95 LC-MS 1FA	478.1
111	(±)-{4-氯-2-[2-(4-鄰甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H28NO4Cl 477.99	0.94 LC-MS 1FA	478.2
112	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(3-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H25NO4Cl2 498.41	0.95 LC-MS 1FA	498.1
113	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H25NO4Cl2 498.41	0.95 LC-MS 1FA	498.1
114	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(3-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H28NO5Cl 493.99	0.90 LC-MS 1FA	494.2
115	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H25NO4ClF 481.95	0.92 LC-MS 1FA	482.1
116	(±)-{4-氯-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24NO4Cl 461.94	0.88 LC-MS 1FA	462.1
117	{4-氯-2-[5-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H23NO4ClF 479.93	0.90 LC-MS 1FA	480.1
118	(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H25NO4ClF 481.95	0.92 LC-MS 1FA	482.1

119	(±)-{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸	C26H23NO5ClF 483.92	0.86 LC-MS 1FA	484.1
120	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H22NO5Cl2F 518.37	0.90 LC-MS 1FA	518.0
121	(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H25NO4ClF 481.95	0.93 LC-MS 1FA	482.1
122	(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(3-苯基-丙炔醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H19NO4ClF 463.89	0.90 LC-MS 1FA	464.1

方法C：向3-苯基丙酸(23 mg，0.16 mmol，1.1當量)於DMF/THF(4:1，1 mL)中之溶液中添加HATU(108 mg，0.28 mmol，2.0當量)及DIPEA(49 μL，0.28 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。在0℃下添加(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(51 mg，0.14 mmol，1.0當量)及DIPEA(49 μL，0.28 mmol，2.0當量)於DCM/THF(4:1，1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物18小時。用DCM稀釋反應混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液及水洗滌。真空濃縮有機相。將殘餘物溶解於THF(2 mL)中且添加1 M NaOH水溶液(2 mL)。在室溫下攪拌混合物5小時。用乙酸(pH<5)酸化混合物。添加水(2 mL)及DCM(2 mL)。分離各層且真空濃縮有機相。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表5中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表 5

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
123	(±)-{4-氟-2-[2-(3-苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H24 NO4F 433.48	0.84 LC-MS 1FA	434.2
124	(±)-[4-氟-2-(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	C25H22 NO4F 419.45	0.81 LC-MS 1FA	420.2
125	(±)-{4-氟-2-[2-(2-苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C25H22 NO5F 435.45	0.80 LC-MS 1FA	436.1
126	(±)-{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C26H24 NO5F 449.48	0.81 LC-MS 1FA	450.1
127	(±)-{4-氟-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H26 NO4F 447.50	0.88 LC-MS 1FA	448.2
128	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26 NO5F 463.50	0.86 LC-MS 1FA	464.1
129	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26 NO5F 463.50	0.84 LC-MS 1FA	464.2
130	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26 NO5F 463.50	0.83 LC-MS 1FA	464.2
131	(±)-(2-{2-[3-(2-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H23 NO4ClF 467.92	0.88 LC-MS 1FA	468.1
132	(±)-(2-{2-[3-(3-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H23 NO4ClF 467.92	0.89 LC-MS 1FA	468.1
133	(±)-(2-{2-[3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H23 NO4ClF 467.92	0.89 LC-MS 1FA	468.1
134	(±)-{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H26 NO4F 447.50	0.88 LC-MS 1FA	448.2

方法D：向(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧

基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(37 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DCM(1 mL)中之懸浮液中添加Si-碳酸酯(220 mg)。在室溫下攪拌混合物1小時，過濾，且真空濃縮濾液，得到游離胺。

向2-萘乙酸(28 mg，0.15 mmol，1.5當量)於DCM(1 mL)中之溶液中添加格氏試劑於DCM(0.21 mmol，2.1當量)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。添加游離胺及Si-DEA(0.45 mmol，4.5當量)於DCM(0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF(0.5 mL)中且添加0.2 M NaOH水溶液。在室溫下攪拌混合物20分鐘，接著用1 M HCl水溶液中和，且真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表6中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表6

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
135	(±)-{4-氟-2-[2-(2-萘-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C29H24NO4F 469.51	0.87 LC-MS 1FA	470.2
136	(±)-{4-氟-2-[2-(2-鄰甲苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H24NO5F 449.48	0.85 LC-MS 1FA	450.2
137	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N2O4F 472.51	0.84 LC-MS 1FA	473.2

138	(±)-(2-{2-[2-(2-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C25H21 NO5ClF 469.90	0.84 LC-MS 1FA	470.1
139	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23 NO4F2 451.47	0.85 LC-MS 1FA	452.1
140	(±)-{4-氟-2-[2-(2-茚滿-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H26 NO4F 459.52	0.89 LC-MS 1FA	460.2
141	(±)-(4-氟-2-{2-[(E)-3-(2-氟-苯基)-丙烯醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H21 NO4F2 449.45	0.85 LC-MS 1FA	450.1
142	(±)-{4-氟-2-[2-((E)-3-鄰甲苯基-丙烯醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24 NO4F 445.49	0.87 LC-MS 1FA	446.2
143	(±)-{4-氟-2-[2-(5-苯基-戊醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H28 NO4F 461.53	0.91 LC-MS 1FA	462.2
144	(±)-{4-氟-2-[2-(3-苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H24 NO5F 449.48	0.84 LC-MS 1FA	450.2
145	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26 NO6FS 511.57	0.73 LC-MS 1FA	512.1
146	(±)-{2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C28H27 N2O4F 474.53	0.85 LC-MS 1FA	475.2
147	(±)-{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H26 NO5F 463.50	0.88 LC-MS 1FA	464.2
148	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21 NO5F2 453.44	0.81 LC-MS 1FA	454.1
149	(±)-(4-氟-2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H28 NO5F 477.53	0.88 LC-MS 1FA	478.2

方法E：向(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(42 mg，0.10 mmol，1.0當量)及[(2-氯苄基)氧基]乙酸(20 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DMF(1.2 mL)中之溶液中依序添加N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化

二亞胺鹽酸鹽(29 mg，0.15 mmol，1.5當量)及4-(二甲胺基)吡啶(31 mg，0.25 mmol，2.5當量)。在室溫下攪拌混合物86小時。用AcOEt(10 ml)稀釋混合物。用1 M HCl水溶液(2×5 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(2×5 mL)、飽和NaCl水溶液(1×5 mL)洗滌稀溶液，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF(0.5 mL)中。添加1 M NaOH水溶液(0.28 mL)。在室溫下攪拌混合物17小時。真空濃縮混合物。用水(2 mL)稀釋殘餘物且用1 M HCl水溶液酸化。用DCM/THF 2:1(3×6 mL)萃取混合物。真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，19 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表7中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表7

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
150	(±)-(2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5ClF 483.92	0.86 LC-MS 1FA	484.1
151	(±)-(4-氯-2-{2-[(反)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體1)	C27H23NO4Cl2 496.39	0.94 LC-MS 1FA	496.1
152	(±)-(4-氯-2-{2-[(反)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體2)	C27H23NO4Cl2 496.39	0.92 LC-MS 1FA	496.1
153	(±)-{4-氯-2-[2-((反)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體1)	C28H26NO4Cl 475.97	0.93 LC-MS 1FA	476.2

154	(±)-{4-氯-2-[2-((反)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體2)	C28H26NO4Cl 475.97	0.91 LC-MS 1FA	476.2
155	(±)-(4-氯-2-{2-[(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體1)	C28H23NO4ClF3 529.94	0.93 LC-MS 1FA	530.2
156	(±)-(4-氯-2-{2-[(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體2)	C28H23NO4ClF3 529.94	0.92 LC-MS 1FA	530.2
157	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4Cl2 496.39	0.93 LC-MS 1FA	496.1
158	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2,4-二氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22NO4Cl3 530.83	0.97 LC-MS 1FA	530.0
159	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H26NO5Cl 491.97	0.89 LC-MS 1FA	492.1
160	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4ClF 479.93	0.88 LC-MS 1FA	480.1
161	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N4O4Cl 516.98	0.80 LC-MS 1FA	517.2
162	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基硫基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23N4O4ClS 535.02	0.82 LC-MS 1FA	535.2

胺基甲酸酯形成及隨後之皂化反應

方法A：向(±)-[4-氟-2-(6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(5 mg，0.014 mmol，1.0當量)及NEt_3(4 μL，0.028 mmol，2.0當量)於DCM(1 mL)中之溶液中添加氯甲酸苄酯(2 μL，0.016 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於DMF(0.5 mL)中。添加1 M NaOH水溶液(0.50 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。用甲酸(0.50 mL)中和溶液，接著藉由製備型

HPLC(管柱：Atlantis，18 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表8中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應氯甲酸酯作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表8

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
163	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21NO5F2 453.44	0.87 LC-MS 1FA	454.1
164	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	C25H21NO5Cl2 486.35	0.94 LC-MS 1FA	486.0
165	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	C25H21NO5ClF 469.90	0.91 LC-MS 1FA	470.1
166	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,2-二甲基-丙酯	C23H26NO5F 415.46	0.91 LC-MS 1FA	416.2
167	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯	C22H24NO5F 401.43	0.88 LC-MS 1FA	402.2
168	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苯酯	C25H22NO6F 451.45	0.85 LC-MS 1FA	452.1
169	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯酯	C24H20NO5F 421.42	0.85 LC-MS 1FA	422.1
170	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苯酯	C24H19NO5ClF 455.87	0.88 LC-MS 1FA	456.1
171	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯	C22H24NO5F 401.43	0.88 LC-MS 1FA	402.2
172	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯	C21H22NO6F 403.41	0.76 LC-MS 2	404.0
173	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苯酯	C25H22NO6F 451.45	0.85 LC-MS 1FA	452.1

174	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	C25H21 NO5Cl2 486.35	0.94 LC-MS 1FA	486.1
175	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	C25H20 NO5Cl2F 504.34	0.96 LC-MS 1FA	504.0

方法B：在-10℃(丙酮/冰浴)下經15分鐘向三光氣(22 mg，0.07 mmol，0.33當量)於MeCN(0.15 mL)中之溶液中添加乙醇(0.25 mmol，1.10當量)及NEt_3(41 μL，0.31 mmol，1.4當量)於MeCN(0.8 mL)中之溶液。再在-10℃下攪拌混合物30分鐘，接著緩慢添加(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(77 mg，0.22 mmol，1.00當量)及NEt_3(87 μL，0.62 mmol，2.8當量)於MeCN(0.46 mL)中之溶液。使反應混合物緩慢升溫至室溫(30分鐘冰浴，接著室溫)，且在室溫下攪拌18小時。用AcOEt稀釋反應混合物，用水及飽和NaCl水溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。向殘餘物於DMF(0.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用甲酸中和反應混合物，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表9中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺及相應醇作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表 9

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
176	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯	C26H23NO5Cl2 500.38	0.97 LC-MS 1FA	500.1
177	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯	C26H23NO5ClF 483.92	0.94 LC-MS 1FA	484.1
178	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苯酯	C24H19NO5ClF 455.87	0.90 LC-MS 1FA	456.1
179	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯	C26H22NO5Cl2F 518.37	0.98 LC-MS 1FA	518.0

實例180：(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C27H26NO5Cl，MW=479.96)

將三氟乙酸(0.92 mL，11.8 mmol，20.0當量)添加至(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(280 mg，0.59 mmol，1.0當量)於DCM(1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物5小時。真空濃縮混合物。向殘餘物及三乙胺(0.41 mL，2.95 mmol，5.0當量)於DCM(1 mL)中之冰冷懸浮液中逐滴添加氯甲酸苄酯(0.18 mL，1.18 mmol，2.0當量)。當添加完成時，移除冷卻浴且在室溫下攪拌懸浮液18小時。用1 M檸檬酸水溶液(5 mL)淬滅反應。分離各層。用DCM(3×2 mL)萃取水相。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮。將殘餘物溶解於DMF(1 mL)中，添加1 M NaOH水溶液(1 mL)。

在室溫下攪拌所得溶液18小時。用甲酸(1 mL)中和溶液，過濾接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.98 min；$[M+H]^+$=480.1。

銅介導之磺醯化及隨後之皂化反應

在100℃下攪拌(±)-7-溴-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(54 mg，0.10 mmol，1.0當量)、亞磺酸鈉(0.10 mmol，1.0當量)、L-脯胺酸(2.3 mg，0.02 mmol，0.2當量)、1 M NaOH(20 μL，0.02 mmol，0.2當量)及碘化銅(I)(1.9 mg，0.01 mmol，0.1當量)於DMSO(1 mL)中之混合物48小時。使混合物冷卻至室溫且分配於AcOEt(15 mL)與H_2O(15 mL)之間。分離各層且用AcOEt(2×15 mL)萃取水相。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF(0.5 mL)中，添加1 M NaOH水溶液(0.28 mL)且在室溫下攪拌混合物14小時。真空移除有機溶劑。用水(2 mL)稀釋殘餘物且用1 M HCl水溶液酸化。用DCM(3×5 mL)萃取混合物。真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(管柱：Waters Atlantis，19 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表10中列舉根據以上所提及之方法用(±)-7-溴-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯、(±)-5-溴-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-

1H-異喹啉-2-甲酸苄酯或(±)-1-(5-溴-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯及相應亞磺酸鈉作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表10

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
181	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26 NO7FS 527.57	0.78 LC-MS 1FA	528.1
182	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-甲烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H25 NO7S 495.55	0.74 LC-MS 1FA	496.1
183	(±)-1-(5-苯磺醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C31H27 NO7S 557.62	0.84 LC-MS 1FA	558.1
184	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-乙烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H27 NO7S 509.58	0.77 LC-MS 1FA	510.1
185	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H24 NO7FS 513.54	0.75 LC-MS 1FA	514.1
186	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26 NO7FS 527.57	0.78 LC-MS 1FA	528.1
187	(±)-5-苯磺醯基-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C31H26 NO7FS 575.61	0.85 LC-MS 1FA	576.1

鈴木交叉偶合及隨後之皂化反應

在N_2下向(±)-1-(5-溴-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(52 mg，0.10 mmol，1.00當量)、酮酸(0.10 mmol，1.0當量)及碳酸鈉(42 mg，0.40 mmol，4.00當量)於甲苯/EtOH/水20:4:1(2.5 mL)中之混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0)(6 mg，0.005 mmol，0.05當量)。在100℃下攪拌混合物24小時。使混合物冷卻至室溫且真空

濃縮。使殘餘物分配於AcOEt(10 mL)與水(10 mL)之間。分離各層。用飽和NaCl水溶液(1×5 mL)洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥且經由矽藻土過濾。真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於THF(0.5 mL)中。添加1 M NaOH水溶液(0.28 mL)且在室溫下攪拌混合物14小時。真空移除有機溶劑。用水(2 mL)稀釋殘餘物且用1 M HCl水溶液酸化。用DCM(3×5 mL)萃取混合物。真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(管柱：Waters Atlantis，19 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表11中列舉根據以上所提及之方法用相應醯酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表11

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
188	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-嘧啶-5-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C29H25N3O5 495.53	0.76 LC-MS 1FA	496.2
189	(±)-1-(4-羧基甲氧基-4'-氟-聯苯-3-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C31H26NO5F 511.55	0.96 LC-MS 1FA	512.2

醇烷基化及隨後之皂化反應

方法A：向乙醇(0.42 mmol，5.0當量)於DMF(0.6 mL)中之冰冷溶液中添加氫化鈉(25 mg，0.62 mmol，7.0當量)。在0℃下攪拌混合物1小時。添加(±)-{2-[2-(2-溴-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯(40 mg，0.09 mmol，1.0當量)於DMF(0.6 mL)中之溶液且在室

溫下攪拌反應混合物18小時。添加水(20 μL)且在室溫下再攪拌混合物1小時。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於THF(0.7 mL)中。添加1 M NaOH水溶液(0.3 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用1 M HCl水溶液(0.5 mL)酸化反應混合物且真空濃縮。將殘餘物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

以下表12中列舉根據以上所提及之方法用相應醇作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表12

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
190	(±)-(2-{2-[2-(3-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5ClF 483.92	0.86 LC-MS 1FA	484.1
191	(±)-(2-{2-[2-(4-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H23NO5ClF 483.92	0.86 LC-MS 1FA	484.1
192	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26NO5F 463.50	0.85 LC-MS 1FA	464.2
193	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(3-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26NO5F 463.50	0.85 LC-MS 1FA	464.2
194	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(4-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26NO5F 463.50	0.85 LC-MS 1FA	464.1
195	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(3-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26NO6F 479.50	0.81 LC-MS 1FA	480.2
196	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(4-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26NO6F 479.50	0.80 LC-MS 1FA	480.1

方法B：向(±)-{2-[2-(2-溴-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯(50 mg，0.11 mmol，1.0當量)及乙醇(0.13 mmol，1.2當量)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加30% NaOH水溶液(1 mL)及硫酸氫四丁基銨(7.3 mg，0.02 mmol，0.2當量)。在室溫下強烈攪拌18小時之後，用水(2 mL)稀釋反應混合物，用1 M HCl水溶液酸化且用DCM萃取(3次)。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，過濾且真空濃縮。將粗混合物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

以下表13中列舉根據以上所提及之方法用相應醇作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表13

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
197	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H24 N3O5F 453.47	0.68 LC-MS 1FA	454.2
198	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26 NO6F 479.50	0.82 LC-MS 1FA	480.2

脲合成及隨後之皂化反應

方法A：將異氰酸酯(0.22 mmol，1.1當量)逐滴添加至(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(73 mg，0.20 mmol，1.0當量)及NEt_3(0.09 mL，0.62 mmol，3.1當量)於DCM(5.5 mL)中之冰冷溶液中。在

室溫下攪拌所得反應混合物60小時。用DCM稀釋混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液及水洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且真空濃縮。向粗產物於DMF(0.9 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.25 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用1 M HCl水溶液(0.25 mL)酸化溶液，過濾且藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

以下表14中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應異氰酸酯作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表14

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
199	(±)-[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸	C25H23 N2O4F 434.47	0.79 LC-MS 1FA	435.2
200	(±)-[4-氟-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	C26H25 N2O4F 448.49	0.82 LC-MS 1FA	449.2
201	(±)-{4-氟-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H25 N2O5F 464.49	0.79 LC-MS 1FA	465.2
202	(±)-{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H25 N2O5Cl 480.95	0.83 LC-MS 1FA	481.1
203	(±)-{2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C25H22 N2O4ClF 468.91	0.82 LC-MS 1FA	469.1

方法B：實例204：(±)-(2-{2-[2-(2-氯-苯基)-乙基胺甲醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸(C26H24N2O4ClF，MW=482.94)

在-10℃(丙酮/冰浴)下經15分鐘向三光氣(20 mg，0.07 mmol，0.33當量)於MeCN(0.3 mL)中之溶液中添加2-(2-氯苯基)乙胺(33 μL，0.22 mmol，1.10當量)及三乙胺(39 μL，0.28 mmol，1.30當量)於MeCN(2 mL)中之溶液。在0℃下再攪拌混合物30分鐘，接著緩慢添加(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(73 mg，0.20 mmol，1.00當量)及三乙胺(78 μL，0.56 mmol，2.80當量)於MeCN(1 mL)中之溶液。使反應混合物緩慢升溫至室溫(30分鐘冰浴，接著室溫)，且在室溫下攪拌60小時。用AcOEt稀釋反應混合物，用水及飽和NaCl水溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。向粗產物於DMF(0.9 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.25 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用1 M HCl水溶液(0.25 mL)酸化溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到標題化合物。

LC-MS 1FA：t_R=0.84 min；$[M+H]^+$=483.1。

磺醯胺形成及隨後之皂化反應

將磺醯氯(0.18 mmol，1.0當量)及DIPEA(0.33 mL，1.92 mmol，10.6當量)添加至(±)-{2-[2-(2-胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯鹽酸鹽(81 mg，0.18 mmol，1.0當量)於DCM(3 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。將1 M KH_2PO_4水溶液(3 mL)添加至混合物中。分離各層且用DCM萃取水相(兩次)。真空濃

縮經合併之有機相。將殘餘物溶解於THF(0.8 mL)中且添加1 M NaOH水溶液(0.4 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用水(2 mL)及1 M HCl水溶液(0.4 mL)，之後用DCM稀釋溶液。震盪混合物，接著分離各層且用DCM萃取水相(2次)。真空濃縮經合併之有機相。將粗混合物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

以下表15中列舉根據以上所提及之方法用相應磺醯氯作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表15

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
205	(±)-{2-[2-(2-苯磺醯基胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	C25H23N2O6FS 498.53	0.75 LC-MS 1FA	499.1
206	(±)-(2-{2-[2-(3,5-二甲基-異噁唑-4-磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C24H24N3O7FS 517.53	0.75 LC-MS 1FA	518.1
207	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(3-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H22N2O6F2S 516.52	0.77 LC-MS 1FA	517.1
208	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H22N2O6F2S 516.52	0.76 LC-MS 1FA	517.1
209	(±)-(2-{2-[2-(3,4-二氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C25H21N2O6F3S 534.51	0.79 LC-MS 1FA	535.1

磺醯胺形成、烷基化及隨後之皂化反應

將磺醯氯(0.18 mmol，1.0當量)及DIPEA(0.33 mL，1.92 mmol，10.6當量)添加至(±)-{2-[2-(2-胺基-乙醯基)-1,2,3,4-

四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯鹽酸鹽(81 mg，0.18 mmol，1.0當量)於DCM(3 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。將1 M KH_2PO_4水溶液(3 mL)添加至混合物中。分離各層且用DCM萃取水相(2次)。真空濃縮經合併之有機相。向殘餘物於DMF(1 mL)中之冰冷溶液中添加氫化鈉(9 mg，0.22 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加碘甲烷(23 μl，0.36 mmol，2.0當量)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。將混合物傾入H_2O中且用DCM萃取(3次)。真空濃縮經合併之有機相。將殘餘物溶解於DMF(0.8 mL)中且添加1 M NaOH水溶液(0.4 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用水(2 mL)及1 M HCl水溶液(0.4 mL)，之後用DCM稀釋溶液。震盪混合物，接著分離各層且用DCM萃取水相(2次)。真空濃縮經合併之有機相。將粗混合物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

以下表16中列舉根據以上所提及之方法用相應磺醯氯作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表16

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
210	(±)-(2-{2-[2-(N-苯磺醯基-N-甲基-胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	C26H25 N2O6FS 512.56	0.79 LC-MS 1FA	513.1
211	(±)-[4-氟-2-(2-{2-[N-(3-氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	C26H24 N2O6F2S 530.55	0.80 LC-MS 1FA	531.1

212	(±)-[2-(2-{2-[N-(3,4-二氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸	C26H23N2O6F3S 548.54	0.82 LC-MS 1FA	549.1

實例213：(±)-1-(5-胺甲醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H24N2O6，MW=460.49)

在室溫下向(±)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(141 mg，0.30 mmol，1.0當量)於EtOH(0.5 mL)及水(0.12 mL)中之溶液中以整份添加氫(二甲基亞膦酸-kP)[氫雙(二甲基亞膦酸酯基-kP)]鉑(II)(26 mg，0.06 mmol，0.2當量)。在70℃下攪拌反應混合物1小時，接著冷卻至室溫。接著經由在SiO_2層之上含有Na_2SO_4層(各層深1 cm)之短管柱過濾產物溶液，用AcOEt(200 mL)溶離。真空濃縮濾液。向殘餘物於DMF(2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液6小時。用甲酸(0.5 mL)中和混合物，過濾且藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-bridge，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到呈白色固體狀之所需酸。LC-MS 1FA：t_R=0.67 min；$[M+H]^+$=461.2。

實例214：(±)-1-[2-羧基甲氧基-5-(5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C27H23N3O6S，MW=517.56)

在50℃下攪拌羥胺鹽酸鹽(139 mg，2.00 mmol，10.0當量)及$NaHCO_3$(202 mg，2.40 mmol，12.0當量)於DMSO(1 mL)中之混合物1小時。添加(±)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(94 mg，0.20

mmol，1.0當量)且在80℃下攪拌所得新混合物1小時。將水添加至反應混合物中，之後添加AcOEt。分離各層且用飽和NaCl水溶液洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF(1 mL)中。添加1,1'-硫羰基二咪唑(39 mg，0.21 mmol，1.05當量)及DBU(21 μL，0.14 mmol，0.7當量)，且在室溫下攪拌混合物3小時。添加水且用AcOEt萃取混合物。分離各層且相繼用飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和NaCl水溶液洗滌有機相，接著經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。向殘餘物於THF(0.9 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.25 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。

用水(2 mL)及1 M HCl水溶液(0.25 mL)，之後用DCM稀釋溶液。震盪混合物，接著分離各層且用DCM萃取水相(2次)。真空濃縮經合併之有機相。將粗混合物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.79 min；$[M+H]^+$=518.1。

實例215：(±)-1-(2-羧基甲氧基-4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H22NO5F，MW=435.45)

在N_2下在室溫下攪拌(±)-1-(2-烯丙氧基-4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(200 mg，0.48 mmol，1.00當量)、1,3-二甲基巴比妥酸(150 mg，0.96 mmol，2.00當量)及肆(三苯基膦)鈀(0)(28 mg，0.02 mmol，0.05當量)於

MeOH(5 mL)中之混合物5小時。使混合物分配於AcOEt(25 ml)與水(25 ml)之間。分離各層且用AcOEt(2×25 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×25 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。向殘餘物及Cs_2CO_3(468 mg，1.44 mmol、3.00當量)於DMF(3 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(79 μL，0.72 mmol，1.50當量)。在50℃下攪拌反應混合物5小時。用水(25 mL)及AcOEt(50 mL)稀釋反應混合物。分離各層。用AcOEt(2×25 mL)萃取水相。用水(1×25 mL)、飽和NaCl水溶液(1×25 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。向殘餘物於DMF(2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(2 mL)。在50℃下攪拌所得溶液5小時。用甲酸(1 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.87 min；$[M+H]^+$=436.1。

實例216：(±)-1-(2-羧基甲氧基-6-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H22NO5F，MW=435.45)

在N_2下在50℃下攪拌(±)-1-(2-烯丙氧基-6-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(60 mg，0.14 mmol，1.00當量)、1,3-二甲基巴比妥酸(45 mg，0.29 mmol，2.00當量)及肆(三苯基膦)鈀(0)(8 mg，7 μmol，0.05當量)於MeOH(5 mL)中之混合物5小時。使混合物分配於AcOEt(25 ml)與水(25 ml)之間。分離各層且用AcOEt(2×25 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×25 mL)洗滌經合併之有機相，經

$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。向殘餘物及Cs_2CO_3(140 mg，0.43 mmol，3.00當量)於DMF(2 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(24 μL，0.22 mmol，1.50當量)。在50℃下攪拌反應混合物5小時。用水(25 mL)及AcOEt(50 mL)稀釋反應混合物。分離各層。用AcOEt(2×25 mL)萃取水相。用水(1×25 mL)、飽和NaCl水溶液(1×25 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。向殘餘物於DMF(2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(2 mL)。在50℃下攪拌所得溶液5小時。用甲酸(1 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.86 min；$[M+H]^+$=436.2。

實例217：(±)-1-[2-(3-羧基-丙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C27H26NO5F，MW=463.50)

將4-溴丁酸乙酯(45 μL，0.30 mmol，1.50當量)添加至(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(75 mg，0.20 mmol，1.00當量)及K_2CO_3(83 mg，0.60 mmol)於DMF(0.7 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。再添加4-溴丁酸乙酯(22 μl，0.15 mmol，0.75當量)且在室溫下攪拌混合物18小時。用AcOEt及水稀釋反應混合物。分離各層且用AcOEt萃取水相(2次)。用水及飽和NaCl水溶液洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。向粗酯於THF(0.9 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.50 mL)。在室溫下攪拌所得溶液62小時。

真空移除有機溶劑。用水及1 M HCl水溶液(0.8 mL)，之後用DCM稀釋殘餘物。震盪混合物，接著分離各層且用DCM萃取水相(2次)。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。將粗混合物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化且蒸發(genevac)，得到所需酸。LC-MS 1FA：t_R=0.89 min；$[M+H]^+$=464.2。

實例218：(±)-{4-氯基-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(C28H24N2O4，MW=452.51)

向(±)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(188 mg，0.40 mmol，1.0當量)於DCM(1 mL)中之溶液中逐滴添加2-溴-1,3,2-苯并二氧雜硼雜環戊烯(159 mg，0.80 mmol，2.0當量)於DCM(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物2小時。添加水(2 mL)。在室溫下攪拌混合物20分鐘，接著用DCM(30 mL)稀釋。用10% NaOH水溶液(2×15 mL)，用飽和NaCl水溶液(1×15 mL)洗滌混合物，且經$MgSO_4$乾燥。用4 M HCl之二噁烷溶液(4 mL)處理乾燥之有機層，在室溫下攪拌1小時，且真空濃縮。用庚烷濕磨殘餘物且過濾，得到呈白色固體狀之鹽酸鹽。向所得鹽及反-2-苯基環丙烷-1-甲酸(65 mg，0.40 mmol，1.0當量)於DMF(2 mL)中之混合物中依序添加N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(115 mg，0.60 mmol，1.5當量)及4-(二甲胺基)吡啶(147 mg，1.20

mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌混合物20小時。用AcOEt(15 ml)稀釋混合物。用1 M HCl水溶液(2×5 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(2×5 mL)、飽和NaCl水溶液(1×5 mL)洗滌經稀釋之溶液，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。將殘餘物溶解於THF(1 mL)中。添加1 M NaOH水溶液(0.56 mL)。在室溫下攪拌混合物18小時。真空濃縮混合物。用水(2 mL)稀釋殘餘物且用1 M HCl水溶液酸化。用DCM/THF 2:1(3×6 mL)萃取混合物。真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，19 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.79 min；$[M+H]^+$=453.2。

實例219：(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H22N2O5，MW=442.47)

將(±)-1-(5-溴-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(105 mg，0.20 mmol，1.0當量)於DMF(10 mL)中之溶液添加氰化鋅(23 mg，0.20 mmol，1.0當量)及肆(三苯基膦)鈀(0)(23 mg，0.02 mmol，0.1當量)。在110℃下攪拌所得懸浮液18小時。冷卻之後，添加Et_2O(100 mL)且用飽和NaCl水溶液(2×120 mL)洗滌溶液。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且真空移除溶劑。向粗產物於DMF(0.9 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.25 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用1 M HCl水溶液(0.25 mL)酸化溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-bridge，

30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.81 min；$[M+H]^+$=443.1。

實例220：1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氯-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H24NO5Cl，MW=465.93)

向(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(192 mg，0.30 mmol，1.0當量)於MeCN(1 mL)中之溶液中添加(S)-2-(甲苯-4-磺醯基氧基)-丙酸甲酯(80 mg，0.30 mmol，1.0當量)及無水碳酸鉀(83 mg，0.60 mmol，2.0當量)，且加熱混合物至65℃維持18小時。再添加(S)-2-(甲苯-4-磺醯基氧基)-丙酸甲酯(40 mg，0.15 mmol，0.5當量)且在90℃下加熱混合物4小時。使混合物冷卻至室溫，且用Et_2O萃取(2次)，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。向粗酯於THF(1.3 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.38 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。用水(2 mL)及1 M HCl水溶液(0.38 mL)，之後用DCM稀釋溶液。震盪混合物，接著分離各層且用DCM萃取水相(2次)。真空濃縮經合併之有機相。將粗混合物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.93 min；$[M+H]^+$=466.1。

實例221：(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H22NO5F，MW=435.45)

藉由對掌性製備型HPLC(管柱：ChiralPak AD-H，20

mm×250 mm，5 μm，UV，溶離劑：Hept/EtOH+0.1% TFA為70/30)分離(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯，產生30.5 mg (R)-對映異構體及26.1 mg (S)-對映異構體。由於溶離劑混合物中存在EtOH，故將酸部分酯化。向(S)-對映異構體於THF(0.6 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.18 mL)。在室溫下攪拌溶液2小時。真空移除有機溶劑。用水及1 M HCl水溶液(0.18 mL)，之後用DCM稀釋殘餘物。震盪混合物，接著分離各層且用DCM萃取水相(2次)。真空濃縮經合併之有機相。將殘餘物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.87 min；$[M+H]^+$=436.1。

實例222：(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基胺基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H25N2O7FS，MW=528.56)

在Ar下在150℃下攪拌(±)-5-溴-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(108 mg，0.20 mmol，1.00當量)、甲烷磺醯胺(23 mg，0.24 mmol，1.20當量)、N,N-二甲基甘胺酸(4.3 mg，0.04 mmol，0.2當量)、磷酸三鉀(106 mg，0.50 mmol，2.5當量)及碘化銅(I)(7.6 mg，0.04 mmol，0.2當量)於DMF(2 mL)中之混合物48小時。使混合物冷卻至室溫且分配於AcOEt(25 mL)與H_2O(25 mL)之間。分離各層且用AcOEt(2×25 mL)萃取水

相。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮。將殘餘物溶解於DMF(1.0 mL)中且添加1 M NaOH水溶液(1.0 mL)。在室溫下攪拌混合物18小時。用1 M HCl水溶液(1.0 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μM，酸性條件，偵測：UV/MS)純化，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.72 min；$[M+H]^+$=529.1。

實例223：(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-1-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C27H24N4O5，MW=484.51)及

實例224：(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C27H24N4O5，MW=484.51)

在室溫下將1H-1,2,3-三唑(23 μL，0.400 mmol，2.00當量)、碘化銅(I)(1.9 mg，0.010 mmol，0.05當量)、碳酸銫(130 mg，0.400 mmol，2.00當量)及*N,N'*-二甲基-環己烷-1,2-二胺(7 μL，0.040 mmol，0.20當量)添加至於微波管中之(±)-1-(5-溴-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(105 mg，0.200 mmol，1.00當量)於DMF(0.1 mL)中之溶液中。用N_2沖洗管，密封且加熱至120℃維持60小時。用水稀釋反應混合物且用AcOEt洗滌。用1 N HCl水溶液酸化剩餘水相且用AcOEt萃取(3次)。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機萃取物，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管

柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-1-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(LC-MS 1FA：t_R=0.75 min；$[M+H]^+$=485.2)及(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(LC-MS 1FA：t_R=0.85 min；$[M+H]^+$=485.1)。

實例225：(±)-{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄硫基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(C26H25N2O4ClS，MW=497.01)

向(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(76 mg，0.20 mmol，1.0當量)及N-乙基二異丙胺(42 μL，0.24 mmol，1.2當量)於DCM(2 mL)中之溶液中添加異硫氰酸2-甲氧基苄酯(36 mg，0.20 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物19小時。用DCM(20 mL)稀釋混合物，用10% AcOH水溶液(2×5 mL)且用飽和NaCl水溶液(1×5 mL)洗滌。真空濃縮有機層。將殘餘物溶解於DMF(1 mL)中。添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物7小時。用甲酸(0.5 mL)小心中和溶液，過濾且藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到呈白色固體狀之所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=0.89 min；$[M+H]^+$=497.1。

實例226：(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H21NO5ClF，MW=469.90)

在N_2下在室溫下攪拌(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(65 mg，0.14 mmol，1.00當量)、1,3-二甲基巴比妥酸(45 mg，0.29 mmol，2.00當量)及肆(三苯基膦)鈀(0)(8.3 mg，0.007 mmol，0.05當量)於MeOH(3 mL)中之混合物3小時。使混合物分配於AcOEt(15 ml)與水(15 ml)之間。分離各層且用AcOEt(2×15 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×15 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。向殘餘物及無水碳酸鉀(60 mg，0.43 mmol，3.0當量)於DMF(2 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(48 μL，0.43 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水(15 mL)及AcOEt(30 mL)稀釋反應混合物。分離各層。用AcOEt(2×15 mL)萃取水相。用水(1×15 mL)、飽和NaCl水溶液(1×15 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。向殘餘物於DMF(1.1 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.6 mL)。在室溫下攪拌所得溶液24小時。用甲酸(0.6 mL)酸化溶液。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化粗產物且蒸發，得到標題化合物。

LC-MS 3：t_R=0.95 min；$[M+H]^+$=470.1。

皂化反應

向結構**1**之酯(0.10 mmol，1當量)於THF(0.5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.13 mL)。在室溫下攪拌所得溶液14小時。真空移除有機溶劑。用水(2 mL)稀釋殘餘物

且用1 M HCl水溶液酸化。用DCM(3×5 mL)萃取混合物。真空濃縮經合併之有機相。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化粗產物且蒸發，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表17中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**1**之化合物作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表17

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
227	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-溴-苄酯	C25H21NO5BrCl 530.80	1.22 LC-MS 1FA	530.2
228	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C22H24NO5Cl 417.89	1.17 LC-MS 1FA	418.3
229	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H20NO5ClF2 487.89	1.19 LC-MS 1FA	488.2
230	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C24H20NO5Cl 437.88	1.09 LC-MS 1FA	438.2
231	1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯(對映異構體1)	C24H20NO5Cl 437.88	1.09 LC-MS 1FA	438.2
232	{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24NO4Cl 461.94	0.94 LC-MS 3	462.0

胺基甲酸酯形成及皂化反應

方法A：向(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-硝基-苯酯(118 mg，0.20 mmol，1.0當量)及2,4-二甲氧基苯甲醇(102 mg，0.60 mmol，3.0當量)於THF(4.5 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(67 mg，

0.60 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌混合物18小時。真空(genevac)移除溶劑。將殘餘物溶解於MeCN/H_2O(1 mL，1:1)中，添加甲酸(0.2 mL)，之後添加DMF(0.6 mL)。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化所得溶液，得到所需酸。

以下表18中列舉根據以上所提及之方法用相應4-硝基苯酚胺基甲酸酯7及相應醇作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表18

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
233	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯	C26H24NO6Cl 481.93	0.96 LC-MS 3	481.7
234	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	C25H21NO5ClF 469.90	1.15 LC-MS 1FA	470.2
235	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-苄酯	C26H24NO5Cl 465.93	1.19 LC-MS 1FA	466.2
236	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-三氟甲基-苄酯	C26H21NO5ClF3 519.90	1.22 LC-MS 1FA	520.2
237	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲氧基-苄酯	C26H24NO6Cl 481.93	1.14 LC-MS 1FA	482.3
238	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	C25H21NO5ClF 469.90	1.15 LC-MS 1FA	470.2
239	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-苄酯	C26H24NO5Cl 465.93	1.20 LC-MS 1FA	466.3
240	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-三氟甲基-苄酯	C26H21NO5ClF3 519.90	1.22 LC-MS 1FA	520.2

241	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氯-苄酯	C25H20NO5Cl3 520.80	1.28 LC-MS 1FA	520.1
242	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氯-苄酯	C25H20NO5Cl3 520.80	1.25 LC-MS 1FA	520.1
243	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氯-苄酯	C25H20NO5Cl3 520.80	1.21 LC-MS 1FA	520.2
244	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲氧基-苄酯	C27H26NO7Cl 511.96	1.14 LC-MS 1FA	512.0
245	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲基-苄酯	C27H26NO5Cl 479.96	1.24 LC-MS 1FA	480.1
246	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲基-苄酯	C27H26NO5Cl 479.96	1.23 LC-MS 1FA	480.2
247	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-苄酯	C27H26NO5Cl 479.96	1.21 LC-MS 1FA	480.1
248	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氟-苄酯	C25H20NO5ClF2 487.89	1.17 LC-MS 1FA	488.2
249	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯	C25H20NO5ClF2 487.89	1.16 LC-MS 1FA	488.2
250	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氟-苄酯	C25H20NO5ClF2 487.89	1.14 LC-MS 1FA	488.2
251	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4,6-三甲基-苄酯	C28H28NO5Cl 493.99	1.27 LC-MS 1FA	494.2
252	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-6-氟-苄酯	C25H20NO5Cl2F 504.34	1.18 LC-MS 1FA	504.2
253	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氯-苄酯	C25H20NO5Cl3 520.80	1.26 LC-MS 1FA	520.1
254	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲氧基-苄酯	C27H26NO7Cl 511.96	1.15 LC-MS 1FA	512.0

255	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲氧基-苄酯	C27H26NO7Cl 511.96	1.14 LC-MS 1FA	512.2
256	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-吡啶-3-基甲酯	C26H25N2O5Cl 480.95	0.73 LC-MS 1FA	481.3
257	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氰基-苄酯	C26H21N2O5Cl 476.92	1.09 LC-MS 1FA	477.2
258	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氟-苄酯	C25H20NO5ClF2 487.89	1.16 LC-MS 1FA	488.2
259	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-氯-2-氟-苄酯	C25H20NO5Cl2F 504.34	1.21 LC-MS 1FA	504.1
260	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-5-氟-苄酯	C25H20NO5Cl2F 504.34	1.21 LC-MS 1FA	504.2
261	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸 (S)-1-苯基-乙酯	C26H24NO5Cl 465.93	1.17 LC-MS 1FA	466.3
262	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環己基甲酯	C25H28NO5Cl 457.95	1.29 LC-MS 1FA	458.3
263	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吡唑-3-基甲酯	C23H22N3O5Cl 455.90	0.97 LC-MS 1FA	456.2
264	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環戊基甲酯	C24H26NO5Cl 443.93	1.25 LC-MS 1FA	444.3
265	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯	C22H24NO5Cl 417.89	1.17 LC-MS 1FA	418.2
266	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯	C22H24NO5Cl 417.89	1.17 LC-MS 1FA	418.2
267	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯	C21H22NO6Cl 419.86	0.99 LC-MS 1FA	420.2
268	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環丙基甲酯	C22H22NO5Cl 415.87	1.12 LC-MS 1FA	416.2
269	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-吡唑-1-基甲酯	C24H24N3O5Cl 469.92	1.03 LC-MS 1FA	470.3

270	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-異噁唑-3-基甲酯	C23H21 N2O6Cl 456.88	1.04 LC-MS 1FA	457.2
271	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲酯	C24H24 N3O5Cl 469.92	1.00 LC-MS 1FA	470.3
272	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氯-苄酯	C25H21 NO5Cl2 486.35	1.21 LC-MS 1FA	486.2
273	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯	C22H19 N2O5ClS 458.92	0.88 LC-MS 3	459.1
274	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯	C24H23 N2O5ClS 486.98	1.01 LC-MS 1FA	487.2
275	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯	C23H21 N2O5ClS 472.95	1.06 LC-MS 1FA	473.2
276	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯	C23H21 N2O5ClS 472.95	1.05 LC-MS 1FA	473.2
277	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯	C23H21 N2O5ClS 472.95	1.01 LC-MS 1FA	473.2
278	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯	C23H21 N2O5ClS 472.95	1.03 LC-MS 1FA	473.2
279	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯	C23H21 N2O6Cl 456.88	1.02 LC-MS 1FA	457.1
280	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯	C23H21 N2O6Cl 456.88	0.89 LC-MS 3	457.2
281	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯	C24H23 N2O6Cl 470.91	0.90 LC-MS 3	471.2
282	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯	C23H20 N3O5Cl 453.88	0.85 LC-MS 3	454.2
283	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯	C23H20 N3O5Cl 453.88	0.85 LC-MS 3	454.2
284	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯	C23H20 N3O5Cl 453.88	0.85 LC-MS 3	454.2

285	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯	C26H24NO5Cl 465.93	1.20 LC-MS 1FA	466.3
286	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯	C26H23NO5ClF 483.92	0.98 LC-MS 3	484.2
287	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	C23H22N3O5Cl 455.90	0.96 LC-MS 1FA	456.2
288	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	C24H24N3O5Cl 469.92	0.99 LC-MS 1FA	470.2
289	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯	C26H28N3O5Cl 497.98	0.84 LC-MS 3	498.0
290	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯	C23H22N3O5Cl 455.90	0.69 LC-MS 3	456.2
291	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯	C25H26N3O5Cl 483.95	0.85 LC-MS 3	484.2
292	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯	C23H22N3O5Cl 455.90	1.02 LC-MS 1FA	456.2
293	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-乙酯	C28H26N3O5Cl 519.98	0.83 LC-MS 1TFA	520.3
294	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯	C26H21N2O5ClS 508.98	1.15 LC-MS 1FA	509.2
295	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯	C26H21N2O6Cl 492.91	0.93 LC-MS 3	493.2
296	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯	C27H24N3O5Cl 505.96	1.11 LC-MS 1FA	506.3
297	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯	C26H22N3O5Cl 491.93	1.09 LC-MS 1FA	492.2
298	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯	C26H21N2O6Cl 492.91	0.95 LC-MS 3	493.2
299	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯	C22H17N2O5ClF2S 494.90	1.05 LC-MS 1FA	495.2

300	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯	C24H21 N2O5ClF2S 522.96	0.90 LC-MS 3	523.1
301	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯	C23H19 N2O5ClF2S 508.93	0.93 LC-MS 3	509.1
302	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯	C23H19 N2O5ClF2S 508.93	1.09 LC-MS 1FA	509.2
303	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯	C23H19 N2O5ClF2S 508.93	0.92 LC-MS 3	509.1
304	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯	C23H19 N2O5ClF2S 508.93	1.07 LC-MS 1FA	509.2
305	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯	C23H19 N2O6ClF2 492.86	0.91 LC-MS 3	493.2
306	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯	C23H19 N2O6ClF2 492.86	0.92 LC-MS 3	493.2
307	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯	C24H21 N2O6ClF2 506.89	0.92 LC-MS 3	507.1
308	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯	C23H18 N3O5ClF2 489.86	0.88 LC-MS 3	490.2
309	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯	C23H18 N3O5ClF2 489.86	0.89 LC-MS 3	490.2
310	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯	C26H22 NO5ClF2 501.91	0.99 LC-MS 3	502.2
311	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯	C26H21 NO5ClF3 519.90	0.99 LC-MS 3	520.1
312	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	C23H20 N3O5ClF2 491.88	1.01 LC-MS 1FA	492.2
313	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	C24H22 N3O5ClF2 505.90	0.90 LC-MS 3	506.2

314	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯	C26H26 N3O5ClF2 533.96	1.06 LC-MS 1FA	534.3
315	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯	C23H20 N3O5ClF2 491.88	0.72 LC-MS 3	492.2
316	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯	C25H24 N3O5ClF2 519.93	0.87 LC-MS 3	520.2
317	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯	C23H20 N3O5ClF2 491.88	0.90 LC-MS 3	492.1
318	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-乙酯	C28H24 N3O5ClF2 555.96	0.86 LC-MS 1TFA	556.3
319	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯	C26H19 N2O5ClF2S 544.96	1.18 LC-MS 1FA	545.1
320	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯	C26H19 N2O6ClF2 528.89	0.95 LC-MS 3	529.0
321	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯	C27H22 N3O5ClF2 541.94	1.14 LC-MS 1FA	542.3
322	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯	C26H20 N3O5ClF2 527.91	0.94 LC-MS 3	528.1
323	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯	C26H19 N2O6ClF2 528.89	0.96 LC-MS 3	529.0
324	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯	C22H18 N2O5ClFS 476.91	1.02 LC-MS 1FA	477.2
325	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯	C24H22 N2O5ClFS 504.97	1.02 LC-MS 1FA	505.2
326	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯	C23H20 N2O5ClFS 490.94	1.07 LC-MS 1FA	491.2
327	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯	C23H20 N2O5ClFS 490.94	1.06 LC-MS 1FA	491.2

328	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯	C23H20N2O5ClFS 490.94	1.02 LC-MS 1FA	491.2
329	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯	C23H20N2O5ClFS 490.94	1.04 LC-MS 1FA	491.2
330	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯	C23H20N2O6ClF 474.87	1.03 LC-MS 1FA	475.2
331	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯	C23H20N2O6ClF 474.87	0.90 LC-MS 3	475.2
332	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯	C23H19N3O5ClF 471.87	0.96 LC-MS 1FA	472.2
333	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯	C23H19N3O5ClF 471.87	0.94 LC-MS 1FA	472.2
334	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯	C23H19N3O5ClF 471.87	0.86 LC-MS 3	472.2
335	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯	C26H23NO5ClF 483.92	1.20 LC-MS 1FA	484.2
336	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯	C26H22NO5ClF2 501.91	0.98 LC-MS 3	502.2
337	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	C23H21N3O5ClF 473.89	0.98 LC-MS 1FA	474.2
338	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	C24H23N3O5ClF 487.91	1.00 LC-MS 1FA	488.3
339	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯	C26H27N3O5ClF 515.97	0.85 LC-MS 3	516.2
340	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯	C23H21N3O5ClF 473.89	0.71 LC-MS 3	474.2
341	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯	C25H25N3O5ClF 501.94	1.04 LC-MS 1FA	502.3

342	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯	C23H21 N3O5ClF 473.89	0.89 LC-MS 3	474.2
343	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-乙酯	C28H25 N3O5ClF 537.97	0.84 LC-MS 1TFA	538.3
344	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯	C26H20 N2O5ClFS 526.97	1.15 LC-MS 1FA	527.2
345	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯	C26H20 N2O6ClF 510.90	0.94 LC-MS 3	511.1
346	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯	C27H23 N3O5ClF 523.95	1.11 LC-MS 1FA	524.3
347	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯	C26H21 N3O5ClF 509.92	0.93 LC-MS 3	510.1
348	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯	C26H20 N2O6ClF 510.90	0.95 LC-MS 3	511.1

方法B：向[4-氯-2-((S)-5,6-二氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(91 mg，0.21 mmol，1當量)及DIPEA(90 μL，0.53 mmol，2.5當量)於DCM(3.3 mL)中之溶液中添加碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯2-氟-苄酯(70 mg，0.25 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌混合物1小時。用1 M檸檬酸水溶液(3.3 mL)淬滅反應。分離各層。用DCM(3×5 mL)萃取水相。真空(genevac)濃縮經合併之有機相。向殘餘物於DMF(1 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.55 mL)。在室溫下攪拌溶液1小時。添加甲酸(0.1 mL)。藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化所得酸性溶液且蒸發(genevac)，得到所需酸。

以下表19中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應碳酸酯5作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表19

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
349	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	C25H19 NO5ClF3 505.88	1.19 LC-MS 1FA	506.2
350	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	C25H19 NO5ClF3 505.88	1.19 LC-MS 1FA	506.1
351	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯	C25H18 NO5ClF4 523.87	1.19 LC-MS 1FA	524.2
352	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	C25H20 NO5ClF2 487.89	1.16 LC-MS 1FA	488.2
353	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	C25H20 NO5ClF2 487.89	1.16 LC-MS 1FA	488.2
354	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯	C25H19 NO5ClF3 505.88	1.17 LC-MS 1FA	506.2
355	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	C25H21 NO5ClF 469.90	1.15 LC-MS 1FA	470.2
356	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯	C26H24 NO6Cl 481.93	1.16 LC-MS 1FA	482.1
357	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	C25H21 NO5ClF 469.90	1.15 LC-MS 1FA	470.2
358	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	C25H20 NO5ClF2 487.89	1.17 LC-MS 1FA	488.1
359	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	C25H20 NO5ClF2 487.89	1.17 LC-MS 1FA	488.2

360	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-苄酯	C26H24NO5Cl 465.93	1.20 LC-MS 1FA	466.2
361	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苄酯	C26H24NO6Cl 481.93	1.14 LC-MS 1FA	482.2
362	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氟-苄酯	C25H21NO5ClF 469.90	1.15 LC-MS 1FA	470.2
363	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-三氟甲基-苄酯	C26H21NO5ClF3 519.90	1.23 LC-MS 1FA	520.2
364	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苄酯	C25H21NO5Cl2 486.35	1.21 LC-MS 1FA	486.2

方法C：向(±)-[4-氯-2-(7-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(378 mg，0.94 mmol，1.0當量)及NEt_3(0.39 mL，2.83 mmol，3.0當量)於DCM(10 mL)中之冰冷溶液中添加氯甲酸苄酯(0.17 mL，1.13 mmol，1.2當量)。在0℃下攪拌溶液1小時且再在室溫下攪拌4小時。用DCM(10 mL)稀釋反應物，且用1 M檸檬酸水溶液(20 mL)淬滅。分離各層。用DCM(3×10 mL)萃取水相。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機相且真空濃縮。向殘餘物於DMF(3 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物18小時。用甲酸(約1.5 mL)中和反應混合物，且藉由製備型HPLC(管柱：Water X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到所需酸。

以下表20中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺作為起始物質製備之式(I)胺之實例。

表 20

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
365	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21 NO5ClF 469.90	1.15 LC-MS 1FA	470.2
366	(±)-1-(2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H23 NO5 417.46	1.09 LC-MS 1FA	418.3
367	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H21 NO5ClF 469.90	1.16 LC-MS 1FA	470.2

邁克爾加成及隨後之皂化反應

將氟化鉀40重量%/氧化鋁(216 mg，3.72 mmol，17.2當量)添加至(±)-[2-(2-丙烯醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸乙酯(100 mg，0.22 mmol，1.0當量)及5-氟-3-甲基吲哚(33 mg，0.22 mmol，1.0當量)於MeCN(1 mL)中之混合物中。在80℃下攪拌所得懸浮液18小時。添加甲酸(0.2 mL)。過濾反應混合物且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化濾液且真空濃縮，得到呈白色泡沫狀之所需產物。

以下表21中列舉根據以上所提及之方法用相應乙烯醯胺**8**及相應雜環**9**作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表 21

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
368	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H26 NO4ClF 520.99	1.19 LC-MS 1FA	521.3

369	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24N3O4Cl 489.96	1.01 LC-MS 1FA	490.3
370	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-三氟甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H24N2O4ClF3 556.97	1.23 LC-MS 1FA	557.1
371	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氰基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H24N3O4Cl 513.98	1.06 LC-MS 1FA	514.2
372	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24N3O4Cl 489.96	0.70 LC-MS 1FA	490.0
373	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H26N3O5Cl 519.98	0.70 LC-MS 1FA	520.3
374	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H26N3O5Cl 519.98	1.15 LC-MS 1FA	520.3
375	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氯-6-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H26N2O5Cl2 553.44	1.17 LC-MS 1FA	553.1
376	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H28N3O6Cl 550.01	1.12 LC-MS 1FA	550.3
377	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C30H29N2O6Cl 549.02	1.11 LC-MS 1FA	549.3
378	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H25N2O4Cl 488.97	1.15 LC-MS 1FA	489.3
379	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24N2O4ClF 506.96	1.14 LC-MS 1FA	507.3
380	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(7-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24N2O4Cl2 523.42	1.21 LC-MS 1FA	523.1
381	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24N3O4Cl 489.96	0.66 LC-MS 1FA	490.3
382	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O5Cl 519.00	1.12 LC-MS 1FA	519.3

383	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23 N3O4Cl2 524.40	1.16 LC-MS 1FA	524.2
384	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27 N2O4Cl 503.00	1.19 LC-MS 1FA	503.3
385	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N2O4Cl2 523.42	1.20 LC-MS 1FA	523.1
386	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N2O4Cl2 523.42	1.20 LC-MS 1FA	523.3
387	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N2O4ClF 506.96	1.15 LC-MS 1FA	507.2
388	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N2O4ClF 506.96	1.15 LC-MS 1FA	507.3
389	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2,3-二甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C30H29 N2O4Cl 517.02	1.23 LC-MS 1FA	517.3
390	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27 N2O5Cl 519.00	1.13 LC-MS 1FA	519.3
391	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N3O4ClF2 539.97	1.11 LC-MS 1FA	540.3
392	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(7-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N3O4ClF2 539.97	1.11 LC-MS 1FA	540.3
393	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N3O4ClF2 539.97	1.10 LC-MS 1FA	540.3
394	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(6-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24 N3O4Cl2F 556.42	1.16 LC-MS 1FA	556.2
395	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4ClF2 525.94	1.07 LC-MS 1FA	526.3
396	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(5-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4Cl2F 542.39	1.13 LC-MS 1FA	542.2
397	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25 N3O4ClF 521.97	1.09 LC-MS 1FA	522.3

398	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4ClF2 525.94	1.08 LC-MS 1FA	526.2
399	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4ClF2 525.94	1.08 LC-MS 1FA	526.2
400	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(7-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4Cl2F 542.39	1.09 LC-MS 1FA	542.2
401	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4Cl2F 542.39	1.13 LC-MS 1FA	542.2
402	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4Cl2F 542.39	1.13 LC-MS 1FA	542.1
403	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(7-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22 N3O4ClF2 525.94	1.08 LC-MS 1FA	526.3
404	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H22 N4O4Cl2 525.39	1.04 LC-MS 1FA	525.2
405	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-三氟甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H24 N2O4ClF3 556.97	1.25 LC-MS 1FA	557.1

醯胺偶合及隨後之皂化反應

方法A：向(2-甲氧基苯氧基)乙酸(22 mg，0.12 mmol，1.2當量)於DMF(0.3 mL)中之溶液中添加TBTU(39 mg，0.12 mmol，1.2當量)及Si-DEA(400 mg，0.50 mmol，5.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。添加(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(38 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DCM/DMF 5:1(0.6 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物18小時。過濾所得懸浮液，用DCM(5 mL)沖洗固體，且真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於THF(mL)中且添加1 M NaOH水溶液(1 mL)。在室溫下攪拌

所得混合物30分鐘。用2 M HCl水溶液酸化混合物且真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且蒸發，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表22中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表22

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
406	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H24NO6Cl 481.93	1.28 LC-MS 5	482.1
407	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21NO5ClF 469.90	1.07 LC-MS 1FA	470.2
408	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H25N2O4Cl 464.95	0.71 LC-MS 1FA	465.3
409	(±)-{4-氯-2-[2-(2-苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C25H22N2O5Cl 451.91	1.06 LC-MS 1FA	452.2
410	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21NO5ClF 469.90	1.07 LC-MS 1FA	470.2
411	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H23N2O5Cl 502.95	0.80 LC-MS 1FA	503.3
412	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21NO5Cl2 486.35	1.12 LC-MS 1FA	486.2
413	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21NO5Cl2 486.35	1.12 LC-MS 1FA	486.2
414	(±)-{4-氯-2-[2-(2-對甲苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H24NO5Cl 465.93	1.11 LC-MS 1FA	466.2

415	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H24NO6Cl 481.93	1.05 LC-MS 1FA	482.2
416	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H21N2O5Cl 452.89	0.70 LC-MS 1FA	453.2
417	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H26NO5Cl 491.97	1.10 LC-MS 1FA	492.3
418	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4ClF 479.93	1.14 LC-MS 1FA	480.3
419	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H23NO4ClF3 529.94	1.20 LC-MS 1FA	530.2
420	(±)-{4-氯-2-[2-(反-2-對甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H26NO4Cl 475.97	1.17 LC-MS 1FA	476.3
421	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4Cl2 496.39	1.17 LC-MS 1FA	496.1
422	(±)-{4-氯-2-[2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H26NO4Cl 475.97	1.15 LC-MS 1FA	476.3
423	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H23NO4ClF3 529.94	1.17 LC-MS 1FA	530.2
424	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23NO4ClF 479.93	1.12 LC-MS 1FA	480.2
425	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H26NO5Cl 491.97	1.11 LC-MS 1FA	492.2
426	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H23NO4ClF3 529.94	1.19 LC-MS 1FA	530.3
427	(±)-{4-氯-2-[2-(反-2-間甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H26NO4Cl 475.97	1.18 LC-MS 1FA	476.3
428	(±)-{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H23NO4ClF 479.93	1.12 LC-MS 1FA	480.2

429	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H22NO4ClF4 547.93	1.17 LC-MS 1FA	548.2
430	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(反-2-氯-苯基)-環丙羰基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H22NO4Cl2F 514.38	1.16 LC-MS 1FA	514.2
431	(±)-{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H25NO4ClF 493.96	1.16 LC-MS 1FA	494.3
432	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H24N2O5ClF 498.94	0.73 LC-MS 1FA	499.3
433	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H26N2O5ClF 536.99	1.05 LC-MS 1FA	537.2
434	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H26N2O4ClF 520.99	1.15 LC-MS 1FA	521.3
435	(±)-{4-氯-2-[6-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H25NO4ClF 481.95	1.37 LC-MS 5	482.2
436	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H24NO4ClF2 499.94	1.16 LC-MS 1FA	500.2
437	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H22NO5Cl2F 518.37	1.13 LC-MS 1FA	518.2
438	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H22NO5ClF2 501.91	1.12 LC-MS 1FA	502.2
439	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(甲基-苯基-胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H25N2O4Cl 464.95	1.09 LC-MS 1FA	465.3
440	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H27N2O5Cl 470.95	0.89 LC-MS 1FA	471.3
441	(±)-{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H27N2O4Cl 490.99	1.13 LC-MS 1FA	491.3
442	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H24N2O6Cl2 555.41	1.10 LC-MS 1FA	555.0

443	(±)-{4-氯-2-[2-(2-苯胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C25H23N2O4Cl 450.92	1.06 LC-MS 1FA	451.3
444	(±)-{4-氯-2-[2-(2-1,3-二氫-異吲哚-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H25N2O4Cl 476.96	0.83 LC-MS 1TFA	477.2
445	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N2O5Cl 504.97	0.96 LC-MS 1FA	505.3
446	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O4Cl 503.00	1.18 LC-MS 1FA	503.3
447	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O4Cl 503.00	1.20 LC-MS 1FA	503.3
448	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H24N3O4Cl 489.96	1.06 LC-MS 1TFA	490.3
449	(±)-{4-氯-2-[2-(3-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C29H29N2O4Cl 505.01	1.19 LC-MS 1FA	505.3
450	(±)-{4-氯-2-[2-(3-異丁氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C24H28NO5Cl 445.94	1.12 LC-MS 1FA	446.3
451	(±)-{2-[2-(3-苯并咪唑-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸	C27H24N3O4Cl 489.96	0.80 LC-MS 1TFA	490.2
452	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-甲基-2-側氧基-噻唑-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H23N2O5ClS 486.98	0.97 LC-MS 1FA	487.2
453	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-側氧基-噻唑啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C23H23N2O5ClS 474.96	0.92 LC-MS 1FA	475.2

方法B：向3-(2,4-二甲基苯基)丙酸(18 mg，0.10 mmol，1.0當量)及(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(41 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DMF(1.2 mL)中之溶液中添加DMAP(49 mg，0.40 mmol，4.0當量)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

(29 mg，0.15 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。添加1 M NaOH水溶液(0.6 mL)且在室溫下攪拌溶液2小時。添加甲酸(0.2 mL)。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化粗混合物且蒸發(genevac)，得到所需酸。

以下表23中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表23

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
454	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2,4-二甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H28NO4Cl 477.99	1.21 LC-MS 1FA	478.3
455	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H27N2O4Cl 478.97	0.69 LC-MS 1FA	479.3
456	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,4-二甲基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H26N2O5Cl 479.96	1.18 LC-MS 1FA	480.3
457	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1,2-二甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C30H29N2O4Cl 517.02	1.17 LC-MS 1FA	517.3
458	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C30H29N2O5Cl 533.02	1.12 LC-MS 1FA	533.3
459	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C29H27N2O5Cl 519.00	1.11 LC-MS 1FA	519.3

方法C：向(±)-反-2-乙基-環丙烷甲酸(35 mg，0.31 mmol，1.3當量)於DMF(2 mL)中之溶液中依序添加DIPEA(4當量)及TBTU(98 mg，0.31 mmol，1.3當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。添加((S)-4-氯-2-1,2,3,4-四

氫-異喹啉-1-基-苯氧基)-乙酸乙酯鹽酸鹽(90 mg，0.24 mmol，1.0當量)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。用甲酸(1 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空(genevac)濃縮。向乙酯衍生物於DMF(1 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物18小時。用甲酸(1 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空(Genevac)濃縮，得到所需酸。

以下表24中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表24

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
460	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-乙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C23H24NO4Cl 413.90	1.09 LC-MS 1FA	414.2
461	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-乙氧基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C23H24NO5Cl 429.90	1.01 LC-MS 1FA	430.2
462	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-甲基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C22H22NO4Cl 399.87	1.04 LC-MS 1FA	400.2
463	(±)-{4-氯-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H25N2O4Cl 488.97	0.92 LC-MS 3	489.1

實例464：{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-異丙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體1)(C24H26NO4Cl，MW=427.93)及

實例465：{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-異丙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體2)(C24H26NO4Cl，MW=427.93)

向(±)-反-2-異丙基-環丙烷甲酸(39 mg，0.31 mmol，1.3當量)於DMF(2 mL)中之溶液中依序添加DIPEA(4當量)及TBTU(98 mg，0.31 mmol，1.3當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。添加((S)-4-氯-2-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基-苯氧基)-乙酸乙酯鹽酸鹽(90 mg，0.24 mmol，1.0當量)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。用甲酸(1 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空(genevac)濃縮。向乙酯衍生物於DMF(1 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物18小時。用甲酸(1 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空(genevac)濃縮，得到{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-異丙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體1)(LC-MS 1FA：t_R=1.13 min；$[M+H]^+$=428.3)及{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-異丙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體2)(LC-MS 1FA：t_R=1.15 min；$[M+H]^+$=428.3)。

實例466：(±)-{4-氯-2-[2-(2,2-二甲基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(C23H24NO4Cl，MW=413.90)

向(±)-2,2-二甲基-環丙烷甲酸(26 mg，0.20 mmol，1.0當量)及(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(73 mg，0.20 mmol，1.0當量)於DMF(2.4 mL)中之溶液中添加DMAP(37 mg，0.30 mmol，1.5當量)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(58 mg，0.30 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌所得溶液62小時。添加1 M NaOH水溶液(1.2 mL)且在室溫下攪拌溶液3.5小時。添加甲酸(0.2 mL)。粗混合物藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化。分離兩種外消旋非對映異構體(LC-MS 3：t_R (±)-非對映異構體1=0.91及t_R (±)-非對映異構體2=0.93)。標題化合物顯示：t_R=0.93。

LC-MS 1FA：t_R=1.09 min；$[M+H]^+$=414.3。

實例467：(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(C26H25N2O4ClS，MW=497.01)

向(±)-反-2-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-環丙烷甲酸(42 mg，0.20 mmol，1.0當量)及(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(73 mg，0.20 mmol，1.0當量)於DMF(2.4 mL)中之溶液中添加DMAP(37 mg，0.30 mmol，1.5當量)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(58 mg，0.30 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌所得溶液62小時。添加1 M NaOH水溶液(1.2 mL)且在室溫下攪拌溶液3.5小時。添加甲酸(0.2 mL)。粗混合物藉由製備型

HPLC(管柱：Waters XBridge，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化。分離兩種外消旋非對映異構體(LC-MS 3：t_R (±)-非對映異構體1=0.81及t_R (±)-非對映異構體2=0.82)。標題化合物顯示：t_R=0.82。

LC-MS 1FA：t_R=0.99 min；$[M+H]^+$=497.3。

醇烷基化及隨後之皂化反應

方法A：在75℃下向3-羥基-6-甲基吡啶(13 mg，0.12 mmol，1.2當量)及碳酸鉀(22 mg，0.16 mmol，1.6當量)於MeCN(0.8 mL)中之混合物中添加(±)-{2-[2-(2-溴-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸乙酯(47 mg，0.10 mmol，1.0當量)於MeCN(0.2 mL)中之溶液。在75℃下攪拌反應混合物2小時且再在室溫下攪拌18小時。添加1 M NaOH水混合物(1 mL)且在室溫下攪拌混合物1小時。用2 M HCl水溶液酸化混合物，藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且蒸發，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表25中列舉根據以上所提及之方法用相應醇作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表25

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
468	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H23N2O5Cl 466.92	0.74 LC-MS 1FA	467.3

469	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H23N2O5Cl 466.92	0.72 LC-MS 1FA	467.3
470	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H20N2O5Cl2 487.34	1.00 LC-MS 1FA	487.2
471	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H20N2O5Cl2 487.34	0.99 LC-MS 1FA	487.2
472	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H20N2O5Cl2 487.34	1.01 LC-MS 1FA	487.2
473	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二氯-吡啶-4-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H19N2O5Cl3 521.78	1.09 LC-MS 1FA	521.1

方法B：向3-羥基-5-甲基吡啶(12 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DMF(1.0 mL)中之溶液中添加含60%氫化鈉之礦物油(4.4 mg，0.11 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。添加(±)-{2-[2-(2-溴-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸乙酯(47 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DMF(0.3 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加1 M NaOH水溶液(1.0 mL)。在室溫下攪拌溶液30分鐘。用2 M HCl水溶液(1.0 mL)酸化反應混合物且真空濃縮。將殘餘物再溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化，得到所需酸。

以下表26中列舉根據以上所提及之方法用相應醇作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表 26

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
474	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H23 N2O5Cl 466.92	0.78 LC-MS 1FA	467.3
475	(±)-[4-氯-2-(2-{2-[2-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-3-基氧基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	C26H25 N2O7Cl 512.95	0.90 LC-MS 1FA	513.2
476	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H25 N2O7Cl 512.95	1.07 LC-MS 1FA	513.2
477	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H23 N2O6Cl 482.92	0.87 LC-MS 1FA	483.3
478	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氟-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H20 N2O5ClF 470.88	0.95 LC-MS 1FA	471.2
479	(±)-(2-{2-[2-(2-胺甲醯基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氯-苯氧基)-乙酸	C25H22 N3O6Cl 495.92	0.82 LC-MS 1FA	496.2
480	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氰基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H20 N3O5Cl 477.90	0.95 LC-MS 1FA	478.2
481	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H20 N2O5ClF3 520.89	1.06 LC-MS 1FA	521.2
482	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氟-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H20 N2O5ClF 470.88	0.97 LC-MS 1FA	471.2
483	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H23 N4O5Cl 506.95	0.90 LC-MS 5	507.2
484	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H25 N2O6Cl 496.95	1.02 LC-MS 1FA	497.3
485	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H25 N2O7Cl 512.95	0.98 LC-MS 1FA	513.3

486	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H23 N2O6Cl 482.92	0.99 LC-MS 1FA	483.3
487	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H20 N2O5Cl2 487.34	0.97 LC-MS 1FA	487.2

烷基化及隨後之皂化反應

向(±)-{2-[2-(2-溴-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸乙酯(47 mg，0.10 mmol，1.0當量)及碳酸銫(65 mg，0.20 mmol，2.0當量)於DMF(0.8 mL)中之溶液中添加3-甲基吲哚(13 mg，0.10 mmol，1.0當量)。在80℃下攪拌混合物17小時。使混合物冷卻至室溫，添加1 M NaOH水溶液(0.2 mL)。在室溫下攪拌所得混合物4小時。用甲酸(約0.2 mL)中和混合物，且藉由製備型HPLC(管柱：Water X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空(Genevac)濃縮，得到所需酸。

以下表27中列舉根據以上所提及之方法用相應吲哚作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表27

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
488	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-甲基-吲哚-1-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25 N2O4Cl 488.97	1.15 LC-MS 1FA	489.3
489	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-吲哚-1-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25 N2O5Cl 504.97	1.07 LC-MS 1FA	505.2

脲形成及隨後之皂化反應

向(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(50 mg，0.13 mmol，1.00當量)及NEt_3(55 μL，0.39 mmol，3.00當量)於MeCN(1 mL)中之溶液中添加含異氰酸2-氯苄酯(23 mg，0.14 mmol，1.05當量)之MeCN(1 mL)。在室溫下攪拌混合物18小時。添加1 M NaOH水溶液(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物18小時。用甲酸中和溶液，且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空(Genevac)濃縮，得到所需酸。

以下表28中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺及相應異氰酸酯作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表28

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
490	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C25H22 N2O4Cl2 485.37	1.08 LC-MS 1FA	485.2
491	(±)-{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C25H22 N2O4ClF 468.91	1.05 LC-MS 1FA	469.2
492	(±)-[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸	C25H23 N2O4Cl 450.92	1.04 LC-MS 1FA	451.2
493	(±)-[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	C26H25 N2O4Cl 464.95	1.08 LC-MS 1FA	465.3
494	(±)-{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C25H22 N2O4ClF 468.91	1.05 LC-MS 1FA	469.2
495	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C25H22 N2O4ClF 468.91	1.05 LC-MS 1FA	469.2

496	(±)-[2-(2-丁基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸	C22H25 N2O4Cl 416.90	1.04 LC-MS 1FA	417.3

鈴木交叉偶合及隨後之皂化反應

在N_2下向(±)-7-溴-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(113 mg，0.20 mmol，1.00當量)、4-氟苯硼酸(29 mg，0.20 mmol，1.00當量)及碳酸鈉(85 mg，0.80 mmol，4.00當量)於甲苯/MeOH/水20:4:1(4 mL)中之混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0)(12 mg，0.01 mmol，0.05當量)且在100℃下在密封小瓶中攪拌混合物18小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮。向殘餘物於DMF(0.9 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.25 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時，接著用甲酸(0.25 mL)酸化。經矽藻土過濾粗混合物，且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×50 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化且蒸發(Genevac)，得到所需酸。

以下表29中列舉根據以上所提及之方法用相應硼酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表29

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
497	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-(4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C31H25 NO5F2 529.54	1.24 LC-MS 1FA	530.3
498	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-嘧啶-5-基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C29H24 N3O5F 513.52	1.00 LC-MS 1FA	514.3

苯酚烷基化及隨後之皂化反應

向(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯(14 mg，0.038 mmol，1.0當量)及碳酸銫(37 mg，0.115 mmol，3.0當量)於DMF(1 mL)中之懸浮液中添加溴乙酸乙酯(6 μL，0.057 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。用水(25 mL)及AcOEt(30 mL)稀釋反應混合物。分離各層。用AcOEt(2×15 mL)萃取水相。用水(1×10 mL)、飽和NaCl水溶液(1×10 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。將殘餘物溶解於DMF(1 mL)中，添加1 M NaOH水溶液(1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。用甲酸(1.00 mL)中和溶液，過濾，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到所需酸。

以下表30中列舉根據以上所提及之方法用相應苯酚**30**作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表30

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
499	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C24H20 NO5F 421.42	0.89 LC-MS 3	422.0
500	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C24H19 NO5ClF 455.87	1.10 LC-MS 1FA	456.2
501	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C24H19 NO5ClF 455.87	1.12 LC-MS 1FA	456.2

醯胺偶合及隨後之皂化反應

向(2-甲氧基苯氧基)乙酸(22 mg，0.12 mmol，1.2當量)於DMF(1 mL)中之溶液中添加TBTU(39 mg，0.12 mmol，1.2當量)及DIPEA(51 μL，0.30 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。添加(±)-[4-氯-2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(37 mg，0.10 mmol，1.0當量)於DMF(0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時。添加1 M NaOH水溶液(1 mL)且在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且蒸發，得到呈白色固體狀之所需酸。

以下表31中列舉根據以上所提及之方法用相應結構2之胺及相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表31

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
502	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H22NO6Cl 467.90	0.97 LC-MS 1FA	468.2
503	{4-氯-2-[2-反-(2-苯基-環丙羰基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H22NO4Cl 447.92	1.03 LC-MS 1FA	448.2
504	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C24H19NO5ClF 455.87	1.00 LC-MS 1FA	456.2
505	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡啶-3-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C24H21N2O4Cl 436.89	0.65 LC-MS 1FA	437.3
506	(±)-{4-氯-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H24NO4Cl 449.93	1.08 LC-MS 1FA	450.2

507	(±)-{4-氯-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H21N2O4Cl 460.92	1.28 LC-MS 5	461.2
508	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-乙基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C30H29N2O4Cl 517.02	1.13 LC-MS 1FA	517.3
509	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H21N2O5Cl 488.93	0.75 LC-MS 1FA	489.2
510	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N2O4Cl 488.97	1.01 LC-MS 1FA	489.3
511	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N2O5Cl 504.97	0.96 LC-MS 1FA	505.3
512	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H23N2O5Cl 466.92	0.66 LC-MS 1FA	467.3
513	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N2O4Cl 488.97	1.07 LC-MS 1FA	489.2
514	(±)-{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C27H25N2O4Cl 476.96	1.05 LC-MS 1FA	477.3
515	(±)-{4-氯-2-[2-(3-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H27N2O4Cl 490.99	1.10 LC-MS 1FA	491.3
516	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C26H22N3O4Cl 475.93	0.99 LC-MS 1FA	476.3
517	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21NO5ClF 469.90	1.30 LC-MS 5	469.8
518	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H21N2O6Cl 492.91	0.99 LC-MS 1FA	493.2
519	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H25N2O4Cl 488.97	1.12 LC-MS 1FA	489.3
520	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21NO5ClF 469.90	1.29 LC-MS 5	469.8

521	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氟-苄氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21 N2O5Cl2 486.35	1.06 LC-MS 1FA	486.2
522	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C25H21 NO5ClF 469.90	1.03 LC-MS 1FA	470.2
523	(4-氯-2-{2-反-[2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H21 NO4ClF 465.91	1.03 LC-MS 1FA	466.2
524	(4-氯-2-{2-反-[2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H21 NO4Cl2 482.36	1.08 LC-MS 1FA	482.1
525	(4-氯-2-{2-反-[2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	C26H21 NO4ClF 465.91	1.03 LC-MS 1FA	466.2

實例526：(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(3-吲哚-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸(C26H21N3O4ClF，MW=493.92)

向3-吲哚-1-基-丙酸(34 mg，0.17 mmol，1.2當量)於DMF(4 mL)中之溶液中依序添加DIPEA(0.12 mL，0.70 mmol，5.0當量)及TBTU(54 mg，0.17 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌所得所得溶液30分鐘。添加含(±)-[4-氯-2-(5-氟-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(60 mg，0.14 mmol，1.0當量)之DMF(1 mL)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。真空濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且真空濃縮。將所得酯衍生物溶解於DMF(0.50 mL)中且添加1 M NaOH水溶液(0.50 mL)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。用甲酸(1.0 mL)酸化溶液，過濾，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75

mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到所需酸。

LC-MS 1FA：t_R=1.00 min；$[M+H]^+$=494.2。

邁克爾加成

將氟化鉀40重量%/氧化鋁(218 mg，3.75 mmol，25當量)添加至[2-((S)-2-丙烯醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸乙酯(58 mg，0.15 mmol，1.0當量)及5-氟-1H-吲唑(25 mg，0.18 mmol，1.2當量)於MeCN(1 mL)中之混合物中。在80℃下攪拌所得懸浮液18小時。添加甲酸(0.2 mL)。過濾反應混合物且真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且真空濃縮，得到呈白色泡沫狀之所需產物。

以下表32中列舉根據以上所提及之方法用相應乙烯醯胺**8**及相應雜環**9**作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表32

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
527	(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.00 LC-MS 1FA	494.2
528	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C27H23 N3O4ClF 507.95	1.05 LC-MS 1FA	508.3
529	(4-氯-2-{2-[3-(4-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C27H23 N3O4Cl2 524.40	1.11 LC-MS 1FA	524.2
530	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C27H23 N3O4ClF 507.95	1.04 LC-MS 1FA	508.2

531	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C27H23 N3O4ClF 507.95	1.03 LC-MS 1FA	508.2
532	(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C27H23 N3O4Cl2 524.40	1.09 LC-MS 1FA	524.2
533	(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C27H24 N3O4Cl 489.96	1.02 LC-MS 1FA	490.3
534	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.00 LC-MS 1FA	494.2
535	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.02 LC-MS 1FA	494.3
536	(4-氯-2-{2-[3-(7-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C26H21 N3O4Cl2 510.38	1.02 LC-MS 1FA	510.2
537	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.01 LC-MS 1FA	494.2
538	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C27H23 N3O4ClF 507.95	1.05 LC-MS 1FA	508.3
539	(4-氯-2-{2-[3-(4-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C27H23 N3O4Cl2 524.40	1.11 LC-MS 1FA	524.2
540	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C27H23 N3O4ClF 507.95	1.04 LC-MS 1FA	508.2
541	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C27H23 N3O4ClF 507.95	1.03 LC-MS 1FA	508.2
542	(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C27H23 N3O4Cl2 524.40	1.09 LC-MS 1FA	524.2
543	(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.00 LC-MS 1FA	494.2
544	(4-氯-2-{2-[3-(5-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4Cl2 510.38	1.06 LC-MS 1FA	510.2
545	(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C27H24 N3O4Cl 489.96	1.02 LC-MS 1FA	490.3

546	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.00 LC-MS 1FA	494.2
547	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.02 LC-MS 1FA	494.2
548	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4Cl2 510.38	1.02 LC-MS 1FA	510.2
549	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4Cl2 510.38	1.06 LC-MS 1FA	510.2
550	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4Cl2 510.38	1.07 LC-MS 1FA	510.2
551	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	C26H21 N3O4ClF 493.92	1.01 LC-MS 1FA	494.2

脲形成及隨後之皂化反應

向(±)-[4-氯-2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(40 mg，0.11 mmol，1.00當量)及NEt_3(45 μL，0.33 mmol，3.00當量)於MeCN(1 mL)中之溶液中添加異氰酸2-氟苄酯(17 mg，0.11 mmol，1.05當量)於MeCN(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物18小時。添加1 M NaOH水溶液(0.50 mL)且在室溫下攪拌溶液18小時。用甲酸(約1 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空(Genevac)濃縮，得到所需酸。

以下表33中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺及相應異氰酸酯作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表 33

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
552	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C24H20 N2O4ClF 454.88	0.97 LC-MS 1FA	455.2
553	(±)-{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C24H20 N2O4ClF 454.88	0.98 LC-MS 1FA	455.2
554	(±)-{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C24H20 N2O4ClF 454.88	0.98 LC-MS 1FA	455.2
555	(±)-[2-(2-苄基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸	C24H21 N2O4Cl 436.89	0.97 LC-MS 1FA	437.2
556	(±)-[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸	C25H23 N2O4Cl 450.92	1.00 LC-MS 1FA	451.2
557	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	C24H20 N2O4Cl2 471.34	1.01 LC-MS 1FA	471.2

苯酚烷基化及隨後之皂化反應

向(±)-4,5-二氯-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯(25 mg，0.06 mmol，1.0當量)及碳酸銫(37 mg，0.11 mmol，2.0當量)於DMF(1.0 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(7.5 μL，0.07 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。添加1 M NaOH水溶液(0.50 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。用甲酸(0.50 mL)中和溶液，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，18 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到所需酸。

以下表34中列舉根據以上所提及之方法用相應苯酚**30**作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表 34

實例	式(I)化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
558	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氯-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C24H18NO5Cl3 506.77	1.24 LC-MS 1FA	506.1
559	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C24H18NO5ClF2 473.86	1.14 LC-MS 1FA	474.1

實例560：{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(C28H26NO4Cl，MW=475.97)及

實例561：{4-氯-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(C28H26NO4Cl，MW=475.97)

藉由對掌性製備型HPLC(管柱：(R,R)-Whelk-01，5 μm，21.1 mm×250 mm，Hept/EtOH+0.1% TFA 6:4，流速為16 mL/min)分離{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(2種非對映異構體之混合物)，得到{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(LC-MS 1FA：t_R=1.15 min；$[M+H]^+$=476.3)及{4-氯-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(LC-MS 1FA：t_R=1.18 min；$[M+H]^+$=476.3)。

實例562：(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸

(C28H23NO4ClF3，MW=529.94)及

實例563：(4-氯-2-{(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(C28H23NO4ClF3，MW=529.94)

藉由對掌性製備型HPLC(管柱：(R,R)-Whelk-01，5 μm，21.1 mm×250 mm，Hept/EtOH+0.1% TFA 7:3，流速為16 mL/min)分離(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(2種非對映異構體之混合物)，得到(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(LC-MS 1FA：t_R=1.17 min；$[M+H]^+$=530.3)及(4-氯-2-{(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(LC-MS 1FA：t_R=1.19 min；$[M+H]^+$=530.3)。

實例564：(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(C27H23NO4Cl2，MW=496.39)

藉由對掌性製備型HPLC(管柱：Daicel，ChiralPak IA，5 μm，20 mm×250 mm，Hept/EtOH+0.1% TFA 85:15，流速為16 mL/min)分離(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(2種非對映異構體之混合物)，得到(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(LC-MS 1FA：t_R=1.17 min；$[M+H]^+$=496.2)。

實例565：(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(C27H23NO4ClF，MW=479.93)

藉由對掌性製備型HPLC(管柱：Daicel，ChiralPak IA，5 μm，20 mm×250 mm，Hept/EtOH+0.1% TFA 8:2，流速為16 mL/min)分離(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(2種非對映異構體之混合物)，得到(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(LC-MS 1FA：t_R=1.12 min；$[M+H]^+$=480.3)。

實例566：(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(C27H23NO4ClF，MW=479.93)

藉由對掌性製備型HPLC(管柱：Daicel，ChiralPak IA，5 μm，20 mm×250 mm，Hept/EtOH+0.1% TFA 75:25，流速為16 mL/min)分離(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(2種非對映異構體之混合物)，得到(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(LC-MS 1FA；t_R=1.12 min；$[M+H]^+$=480.3)。

實例567：(S)-1-(5-氯-2-(2-氰胺基-2-側氧基乙氧基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸苄酯(C26H22N3O4Cl，MW=475.93)

向(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(138 mg，0.30 mmol，1.0當量)、氰胺(16 mg，

0.36 mmol，1.2當量)及NEt_3(84 μL，0.60 mmol，2當量)於DMF(3.3 mL)中之溶液中添加HATU(137 mg，0.36 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化混合物且蒸發，得到受NEt_3污染之淡黃色油狀物。將污染之產物再溶解於AcOEt中且用1 M HCl水溶液及飽和NaCl水溶液洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機相，過濾且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之所需產物。

LC-MS 1FA：t_R=1.27 min；$[M+H]^+$=476.1。

實例568：(S)-1-[5-氯-2-(2-側氧基-2-三氟甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H22N2O6ClF3S，MW=582.98)

向(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(138 mg，0.30 mmol，1.0當量)於DMF(1.2 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺醯胺(47 mg，0.30 mmol，1.0當量)、HATU(125 mg，0.33 mmol，1.1當量)、DIPEA(103 μL，0.60 mmol，2.0當量)及DMAP(刮勺尖)。在50℃下攪拌所得混合物18小時。接著藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化混合物且蒸發，得到受若干DIPEA污染之灰白色固體。將污染之產物再溶解於AcOEt中且用1 M HCl水溶液及飽和NaCl水溶液洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機相，過濾且真空濃縮，得到呈灰白色固體狀之所需產物。

LC-MS 1FA：t_R=1.19 min；$[M+H]^+$=583.1。

實例569：(S)-1-(5-氯-2-羥基胺甲醯基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H23N2O5Cl，MW=466.92)

向(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(144 mg，0.30 mmol，1.0當量)於異丙醇(1.5 mL)中之冰冷溶液中添加羥胺(50重量%水溶液，1.5 mL)。移除冰浴且在室溫下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物至一半且添加水(5 mL)。過濾所得懸浮液，用水洗滌且高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之所需產物。

LC-MS 1FA：t_R=1.13 min；$[M+H]^+$=467.3。

實例570：(±)-1-[5-氯-2-(1H-四唑-5-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H22N5O3Cl，MW=475.94)

將疊氮化鈉(49 mg，0.75 mmol，3當量)添加至(±)-1-(5-氯-2-氰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(108 mg，0.25 mmol，1當量)於DMF(4.6 mL)中之溶液中。加熱反應混合物至100℃，且在彼溫度下攪拌18小時。使混合物冷卻至室溫，且藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化且蒸發(genevac)，得到呈白色固體狀之所需產物。

LC-MS 1FA：t_R=1.21 min；$[M+H]^+$=476.3。

實例571：(S)-1-[5-氯-2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H22N3O5Cl，MW=491.93)

向(S)-1-(5-氯-2-肼基羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異

喹啉-2-甲酸苄酯(137 mg，0.29 mmol，1.0當量)及NEt_3(82 μL，0.59 mmol，2.0當量)於THF(3 mL)中之冰冷溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(72 mg，0.44 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。真空移除溶劑。將殘餘物再溶解於DMF(2.4 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且蒸發，得到呈白色泡沫狀之所需產物。

LC-MS 1FA：t_R=1.14 min；$[M+H]^+$=492.3。

實例572：(±)-1-[5-氯-2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H22N3O5Cl，MW=491.93)

在微波照射下在120℃下加熱(±)-1-[5-氯-2-(N-羥基甲脒基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(93 mg，0.20 mmol，1.0當量)、1,1'-羰基二咪唑(39 mg，0.24 mmol，1.2當量)及1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯(33 μL，0.22 mmol，1.1當量)於THF(2.7 mL)中之溶液20分鐘。使混合物冷卻至室溫且分配於AcOEt與0.5 M HCl水溶液之間。用0.5M HCl水溶液及飽和NaCl水溶液洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且真空濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物。

LC-MS 1FA：t_R=1.21 min；$[M+H]^+$=492.3。

實例573：(±)-1-[5-氯-2-(3-羥基-異噁唑-5-基甲氧基)-苯

基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C27H23N2O5Cl，MW=490.94)

向(±)-5-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基甲基]-異噁唑-3-醇(49 mg，0.138 mmol、1.0當量)及NEt_3(58 μL，0.414 mmol，3.0當量)於DCM(3.8 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加氯甲酸苄酯(23 μL，0.152 mmol，1.1當量)。當添加完成時，移除冷卻浴且在室溫下攪拌懸浮液4小時。用1 M檸檬酸水溶液(3.8 mL)淬滅反應。分離各層。用DCM萃取水相(3次)。真空濃縮經合併之有機相。將殘餘物再溶解於DMF中且藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且蒸發(genevac)，得到呈淡黃色固體狀之所需產物。LC-MS 1TFA：t_R=1.16 min；$[M+H]^+$=491.2。

合成前驅體及中間物

合成硝苯乙烯22之一般方法。

將苯甲醛23(40.00 mmol，1當量)溶解於硝基甲烷(23.8 mL)中。添加分子篩4A(766 mg)、丁胺(0.47 mL，4.72 mmol，0.12當量)及乙酸(0.47 ml，8.16 mmol，0.20當量)且加熱混合物至95℃維持1小時。將混合物轉移至新燒瓶中以移除分子篩。真空移除溶劑。藉由CC(SiO_2，溶離劑：Hept/AcOEt)純化殘餘物，得到所需硝苯乙烯。

以下表35中列舉根據以上所提及之方法用相應苯甲醛**23**作為起始物質製備之硝苯乙烯**22**。

表35

硝苯乙烯22	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
1,2-二氟-4-((*E*)-2-硝基-乙烯基)-苯	C8H5NO2F2 185.13	0.86 LC-MS 2	未電離
2-溴-1-氟-3-((*E*)-2-硝基-乙烯基)-苯	C8H5NO2BrF 246.04	0.78 LC-MS 3	未電離
1,2-二氟-3-((*E*)-2-硝基-乙烯基)-苯	C8H5NO2F2 185.13	0.76 LC-MS 2	未電離
2,4-二氟-1-((*E*)-2-硝基-乙烯基)-苯	C8H5NO2F2 185.13	0.84 LC-MS 3	未電離

製備苯乙胺(或相應鹽酸鹽)21之一般方法。

在冰冷卻下將H_2SO_4(2.870 mL)逐滴添加至攪拌之$LiAlH_4$(4.30 g，107.6 mmol，4.46當量)於THF(162 mL)中之懸浮液中。在攪拌20分鐘之後，在冰冷卻下在20分鐘內逐滴添加硝苯乙烯**22**(24.1 mmol，1.00當量)於THF(17 mL)中之溶液。在10分鐘之後，移除冷卻浴，且藉由使用空氣加熱槍使混合物逐漸升溫直至混合物漸漸煮沸。5分鐘之後，再冷卻混合物至0℃。藉由逐滴添加iPrOH(18 mL)，之後添加2 M NaOH水溶液(13 mL)小心淬滅反應。濾掉所得懸浮液且用THF沖洗濾餅。真空濃縮濾液得到所需苯乙胺。

將游離胺溶解於含有*i*PrOH(3 mL)之Et_2O(88 mL)中，且用2 M HCl之Et_2O溶液(46 mL)酸化。濾掉所得懸浮液。用Et_2O沖洗白色固體且高真空乾燥。所需苯乙胺鹽未經進一步純化即使用。

以下表36中列舉根據以上所提及之方法用相應硝苯乙烯**22**作為起始物質製備之苯乙胺**21**及苯乙胺鹽酸鹽21。

表 36

中間物21	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
2-(3,4-二氟-苯基)-乙胺鹽酸鹽	C8H9NF2 157.07	0.40 LC-MS 2	未電離
2-(2-溴-3-氟-苯基)-乙胺	C8H9NBrF 218.07	0.40 LC-MS 3	218.1
2-(2,3-二氟-苯基)-乙胺鹽酸鹽	C8H9NF2 157.07	0.37 LC-MS 2	158.2
2-(2,4-二氟-苯基)-乙胺鹽酸鹽	C8H9NF2 157.07	0.43 LC-MS 3	158.0

合成2-甲基-2-苯基-丙胺(C10H15N，MW=149.24)

步驟1：在0℃下向苯乙腈(2.34 mL，20.0 mmol，1.0當量)及NaOH(3.22 g，80.5 mmol，4.0當量)於DMSO(19 mL)與水(3.2 mL)之混合物中之懸浮液中逐滴添加碘甲烷(5.0 mL，80.0 mmol，4.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物18小時。使混合物分配於Et_2O(125 ml)與水(125 ml)之間。分離各層且用Et_2O(2×50 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×25 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮，得到2-甲基-2-苯基-丙腈。產物未經進一步純化即使用。

步驟2：在N_2下經30分鐘向LAH(1.43 g，35.7 mmol，1.5當量)於無水Et_2O(70.0 mL)中之冰冷懸浮液中逐滴添加2-甲基-2-苯基-丙腈(3.46 g，23.8 mmol，1.0當量)於無水Et_2O(3.0 mL)中之溶液。30分鐘之後，移除冷卻浴且在室溫下攪拌混合物3小時。將混合物再冷卻至0℃且藉由逐滴添加*i*PrOH(35 mL)接著添加2 M NaOH水溶液(20 mL)小心淬滅。經由矽藻土過濾所得懸浮液且用THF沖洗濾餅。真

空濃縮濾液。使殘餘物分配於DCM(125 ml)與1 M NaOH水溶液(125 ml)之間。分離各層且用DCM(2×50 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×25 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。所得2-甲基-2-苯基-丙胺未經進一步純化即使用。

LC-MS 2：t_R=0.39 min；$[M+H]^+$=150.2(Waters X-bridge)。

合成3,4-二氫異喹啉11之一般方法。

方法A：在70℃下攪拌苯乙胺鹽酸鹽**21**(12.45 mmol，1.0當量)、三乙胺(3.47 mL，24.89 mmol，2.0當量)及甲酸乙酯(1.01 g，13.69 mmol，1.1當量)之混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫且分配於AcOEt(65 mL)與水(65 mL)之間。分離各層。用水(1×65 mL)、飽和NaCl水溶液(1×65 mL)洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮，得到相應甲醯胺。將甲醯胺溶解於DCM(125 mL)中。添加乙二醯氯(1.18 mL，13.69 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著冷卻至-10℃。將無水氯化鐵(III)(2.42 g，14.94 mmol，1.2當量)添加至冷混合物中。使所得混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌18小時。用2 M HCl水溶液(125 mL)淬滅反應且在室溫下攪拌兩相系統1小時。分離各層。用DCM(1×65 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×65 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，且真空濃縮，得到噁唑并中間物。將噁唑并中間物溶解於MeOH(142 mL)及濃H_2SO_4(7.5 mL)中。回流所得混合物3小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮。使殘餘物分配於水

(65 mL)與AcOEt(65 mL)之間。分離各層。用2 M HCl水溶液(2×30 mL)萃取有機相。用25% NH_3鹼化經合併之三個酸性水相且用DCM(3×65 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(1×65 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之所需3,4-二氫-異喹啉。殘餘物未經進一步純化即使用。

以下表37中列舉根據以上所提及之方法用相應苯乙胺(或相應鹽酸鹽)**21**作為起始物質製備之3,4-二氫異喹啉**11**。

表37

中間物11	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
7-溴-3,4-二氫-異喹啉	C9H8NBr 210.07	0.44 LC-MS 2	212.3
5-溴-3,4-二氫-異喹啉	C9H8NBr 210.07	0.45 LC-MS 2	212.2
6,7-二氟-3,4-二氫-異喹啉	C9H7NF2 167.16	0.31 LC-MS 2	168.0
5-甲氧基-3,4-二氫-異喹啉	C10H11NO 161.20	0.41 LC-MS 3	162.1
5-氟-3,4-二氫-異喹啉	C9H8NF 149.17	0.26 LC-MS 2	150.2
6,7-二甲氧基-3,4-二氫-異喹啉	C11H13NO2 191.23	0.42 LC-MS 3	192.5
7-甲氧基-3,4-二氫-異喹啉	C10H11NO 161.20	0.40 LC-MS 3	161.9
5-氯-3,4-二氫-異喹啉	C9H8NCl 165.62	0.37 LC-MS 3	166.0
5-甲基-3,4-二氫-異喹啉	C10H11N 145.20	0.36 LC-MS 3	146.1
5-三氟甲基-3,4-二氫-異喹啉	C10H8NF3 199.18	0.40 LC-MS 2	200.3
7-氟-3,4-二氫-異喹啉	C9H8NF 149.17	0.24 LC-MS 3	150.1
5-溴-6-氟-3,4-二氫-異喹啉	C9H7NBrF 228.06	0.38 LC-MS 3	228.0
5,6-二氟-3,4-二氫-異喹啉	C9H7NF2 167.16	0.32 LC-MS 2	168.0

5,7-二氟-3,4-二氫-異喹啉	C9H7NF2 167.16	0.38 LC-MS 3	168.0
4,4-二甲基-3,4-二氫-異喹啉	C11H13N 159.23	0.45 LC-MS 3	160.1
6-氟-3,4-二氫-異喹啉	C9H8NF 149.17	0.36 LC-MS 3	150.2

方法B：合成3,4-二氫-異喹啉(C9H9N，MW=131.18)：在室溫下經20分鐘謹慎且逐份添加N-溴丁二醯亞胺(9.89 g，55.0 mmol，1.1當量)至1,2,3,4-四氫異喹啉(6.34 mL，50.0 mmol，1.0當量)於DCM(130 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物1.5小時。添加30% NaOH水溶液(35 mL)且在室溫下攪拌混合物2小時。分離有機層且用水(1×70 mL)洗滌。用10% HCl水溶液(2×80 mL)萃取產物。用DCM(1×80 mL)洗滌經合併之酸性萃取物且用25% NH_3鹼化。用DCM(2×80 mL)萃取所得混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機萃取物，過濾且真空濃縮，得到呈橙色油狀之3,4-二氫異喹啉。產物未經進一步純化即使用。

LC-MS 2：t_R=0.23 min；$[M+H]^+$=132.1。

合成四氫異喹啉13之一般方法。

方法A：在室溫下在氬氣氛圍下將氯甲酸苄酯(0.33 mL，2.17 mmol，1.0當量)添加至3,4-二氫異喹啉**11**(2.17 mmol，1.0當量)於MeCN(4 mL)中之溶液中。在攪拌30分鐘之後，添加苯酚**12**(2.17 mmol，1.0當量)且在70℃下攪拌混合物4天。使反應混合物冷卻至室溫，用AcOEt稀釋，用2 M HCl水溶液、水及飽和NaCl水溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由flash master(Hept/AcOEt)純

化產物，產生呈白色泡沫狀之所需四氫異喹啉**13**。

以下表38中列舉根據以上所提及之方法用相應3,4-二氫異喹啉**11**及苯酚**12**作為起始物質製備之四氫異喹啉**13**。

表38

中間物13	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1*H*-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H20NO3F 377.41	1.07 LC-MS 2	378.1
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H20NO3Cl 393.87	1.11 LC-MS 2	394.0
(±)-1-(5-溴-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H20NO3Br 438.32	1.12 LC-MS 2	439.8
(±)-1-(2-羥基-5-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H20NO3F3 427.42	1.10 LC-MS 2	428.1
(±)-1-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H23NO4 389.45	1.04 LC-MS 2	390.1
(±)-1-(2-羥基-5-甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H23NO3 373.45	1.09 LC-MS 2	374.1
(±)-1-(2-羥基-5-異丙基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H27NO3 401.50	1.16 LC-MS 2	401.7
(±)-1-(6-羥基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H21NO5 403.43	1.05 LC-MS 2	404.0
(±)-7-溴-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3BrF 456.31	1.11 LC-MS 2	456.0
(±)-1-(4,5-二氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3F2 395.40	1.10 LC-MS 2	396.0
(±)-5-氟-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3F2 395.40	0.98 LC-MS 3	396.0
(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H22NO4F 407.44	0.99 LC-MS 3	407.9
(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H24NO5F 437.47	0.95 LC-MS 3	438.2
(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H22NO4F 407.44	0.97 LC-MS 3	408.0
(±)-1-(5-氰基-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H20N2O3 384.43	0.90 LC-MS 2	385.3

(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-5-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H22NO3F 391.44	1.08 LC-MS 4	392.0
(±)-5-氯-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3ClF 411.86	1.09 LC-MS 4	412.0
(±)-1-(5-溴-2-羥基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3BrF2 474.30	1.02 LC-MS 2	473.8
(±)-6,7-二氟-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3F3 413.39	0.97 LC-MS 2	413.9
(±)-5-溴-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3BrF 456.31	1.15 LC-MS 2	455.8
(±)-7-氟-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3F2 395.40	0.89 LC-MS 3	395.9
(±)-1-(5-氰基-2-羥基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H18N2O3F2 420.41	0.93 LC-MS 2	421.6
(±)-1-(5-二甲基胺磺醯基-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C25H26N2O5S 466.56	0.90 LC-MS 2	467.2
(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H19NO3F4 445.41	1.02 LC-MS 2	446.0
(±)-5-溴-6-氟-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3BrF2 474.30	0.93 LC-MS 3	未電離
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3ClF 411.86	1.03 LC-MS 2	412.2
(±)-1-(5-氰基-2-羥基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H19N2O3F 402.42	0.92 LC-MS 2	403.3
(±)-5,6-二氟-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3F3 413.39	0.99 LC-MS 2	414.2
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3ClF2 429.85	1.03 LC-MS 2	430.8
(±)-1-(3,5-二氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H19NO3F2 395.40	0.99 LC-MS 2	396.2
(±)-5,7-二氟-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3F3 413.39	0.99 LC-MS 3	414.1
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3ClF2 429.85	1.01 LC-MS 3	430.0
(±)-1-(5-氰基-2-羥基-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C24H18N2O3F2 420.41	0.99 LC-MS 4	421.2
(±)-5-溴-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C23H18NO3BrClF 490.76	1.04 LC-MS 3	492.0

方法B：向3,4-二氫異喹啉**11**(5.0 mmol，1.0當量)於MeCN(15 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(1.09 g，

5.0 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。添加苯酚**12**(5.0 mmol，1當量)且在60℃下攪拌混合物6天。真空濃縮反應混合物。用AcOEt(50 mL)稀釋殘餘物且用10% HCl水溶液(1×25 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(1×25 mL)、水(2×25 mL)、飽和NaCl水溶液(1×25 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由flash master(管柱：100 g，流速：40 mL/min，庚烷至庚烷+AcOEt)純化殘餘物，產生呈白色泡沫狀之所需四氫異喹啉**13**。

以下表39中列舉根據以上所提及之方法用相應3,4-二氫異喹啉**11**及苯酚**12**作為起始物質製備之四氫異喹啉**13**。

表39

中間物13	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C20H22NO3Cl 359.85	1.06 LC-MS 2	360.2
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C20H21NO3ClF 377.84	1.03 LC-MS 3	378.3
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C22H26NO3Cl 387.91	1.09 LC-MS 3	388.3
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C20H21NO3ClF 377.84	1.02 LC-MS 3	378.2
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C20H21NO3ClF 377.84	1.03 LC-MS 2	378.2
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C20H20NO3ClF2 395.83	1.03 LC-MS 3	396.1
(±)-5-溴-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C20H20NO3BrClF 456.74	1.06 LC-MS 3	457.7

合成2-烯丙氧基-1-溴-4-氟-苯(C9H8OBrF，MW=231.06)及1-烯丙氧基-2-溴-3-氟-苯(C9H8OBrF，MW=231.06)

向2-溴-5-氟苯酚(2.01 g，10.5 mmol，1.00當量)及無水碳酸鉀(1.60 g，11.6 mmol，1.10當量)於丙酮(25 mL)中之混合物中添加烯丙基溴(0.97 mL，11.1 mmol，1.05當量)。加熱混合物至回流，維持4小時。使反應混合物冷卻至室溫且傾入水(150 mL)中。用DCM(2×200 mL)萃取所得混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由falsh master(流速：40 mL/min，庚烷至庚烷+AcOEt)純化殘餘物，產生呈無色油狀之經保護苯酚。

LC-MS 3：t_R=0.92 min；$[M+H]^+$=未電離。

遵循相同程序，但以2-溴-3-氟苯酚為起始物，獲得1-烯丙氧基-2-溴-3-氟-苯。

LC-MS 3：t_R=0.92 min；$[M+H]^+$=未電離。

合成(±)-1-(2-烯丙氧基-4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H24NO3F，MW=417.48)及(±)-1-(2-烯丙氧基-6-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H24NO3F，MW=417.48)

在N_2下向-20℃下冷卻之2-烯丙氧基-1-溴-4-氟-苯(462 mg，2.00 mmol，2.0當量)於THF(2 mL)中之溶液中逐滴添加含氯化異丙基鎂-氯化鋰錯合物之THF(1:1)(約14%於THF中)(320 mg，2.20 mmol，2.2當量)。在-20℃下攪拌混合物30分鐘，且再在0℃下攪拌2小時，且再在室溫下攪拌6小時。➔格林納溶液A

向3,4-二氫-異喹啉(131 mg，1.00 mmol，1.0當量)於THF(5 mL)中之溶液中添加氯甲酸苄酯(0.15 mL，1.00

mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。冷卻反應物至0℃且逐滴添加格林納溶液A。在0℃下攪拌混合物1小時且再在室溫下攪拌18小時。用1 M NH_4Cl水溶液(50 mL)且用AcOEt(50 mL)小心淬滅反應。經由矽藻土過濾所得懸浮液且用水及AcOEt沖洗濾餅。分離各層且用AcOEt(2×50 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×50 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。

藉由製備型HPLC(管柱Water X-bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化殘餘物且真空濃縮。

LC-MS 2：t_R=1.05 min；$[M+H]^+$=417.8。

遵循相同程序，但以1-烯丙氧基-2-溴-3-氟-苯為起始物，獲得(±)-1-(2-烯丙氧基-6-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯。

LC-MS 3：t_R=1.04 min；$[M+H]^+$=417.9。

合成(±)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C28H24N2O5F2，MW=506.50)

在室溫下向(±)-1-(5-溴-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(126 mg，0.23 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基乙醯胺(0.45 mL)中之溶液中添加聚(甲基氫矽氧烷)(5 μL)。加熱反應混合物至120℃且添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(4.5 mg，0.005 mmol，0.002當量)，接著添加1,1'-雙-(二苯膦基)-二茂鐵(3.4 mg，0.006 mmol，0.027當量)。之後，添加氰化鋅(6.6 mg，0.056 mmol，0.25當量)。在微波中在150℃下攪拌所得混合物25

分鐘。再添加氰化鋅(3.3 mg，0.028 mmol，0.13當量)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(2.3 mg，0.002 mmol，0.001當量)及1,1'-雙-(二苯膦基)-二茂鐵(1.7 mg，0.003 mmol，0.014當量)。在微波中在150℃下攪拌所得混合物25分鐘。用AcOEt稀釋反應混合物且經矽藻土過濾。用水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由CC(SiO_2，溶離劑：Hept/AcOEt)純化殘餘物，產生呈淡黃色油狀之腈衍生物。

LC-MS 2：t_R=0.97 min；$[M+H]^+$=507.3。

合成結構10之酯的一般方法。

在室溫下將溴乙酸乙酯(0.44 mL，3.97 mmol，1.5當量)添加至苯酚**13**(2.65 mmol，1.0當量)及K_2CO_3(1.10 g，7.95 mmol，3.0當量)在DMF(9 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。用AcOEt及水稀釋反應混合物。分離各層且用AcOEt萃取水相(2次)。用水及飽和NaCl水溶液洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由CC(SiO_2，Hept/AcOEt)純化粗產物，產生所需乙酯。

以下表40中列舉根據以上所提及之方法用相應四氫異喹啉**13**作為起始物質製備之結構**10**之酯。

表40

結構10之中間物	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5F 463.50	0.99 LC-MS 2	464.0
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H29NO5 459.54	1.11 LC-MS 2	460.1

(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H29NO6 475.54	1.07 LC-MS 2	476.0
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H26NO5F3 513.51	1.12 LC-MS 2	513.5
(±)-1-(5-溴-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5Br 524.41	1.13 LC-MS 2	525.9
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-異丙基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C30H33NO5 487.59	1.17 LC-MS 2	488.2
(±)-1-(6-乙氧羰基甲氧基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H27NO7 489.52	1.06 LC-MS 2	490.1
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5Cl 479.96	1.04 LC-MS 2	480.1
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-4,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H25NO5F2 481.49	1.10 LC-MS 2	481.5
(±)-5-溴-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H25NO5BrF 542.40	1.16 LC-MS 2	541.9
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H24NO5F3 499.48	1.01 LC-MS 2	500.2
(±)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H26N2O5 470.52	0.94 LC-MS 2	471.0
(±)-7-溴-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H25NO5BrF 542.39	1.14 LC-MS 2	541.9
(±)-1-(5-溴-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H24NO5BrF2 560.38	1.06 LC-MS 2	559.8
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H25NO5F4 531.50	1.05 LC-MS 2	532.1
(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H24NO5F3 499.48	1.03 LC-MS 2	500.2
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H24NO5ClF2 515.94	1.06 LC-MS 2	516.2
(±)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H24N2O5F2 506.50	0.98 LC-MS 2	507.5
(±)-1-(5-二甲基胺磺醯基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C29H32N2O7S 552.65	0.94 LC-MS 2	553.5
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H25NO5ClF 497.95	1.05 LC-MS 2	498.0
(±)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H25N2O5F 488.51	0.96 LC-MS 2	489.3
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H28NO5Cl 445.94	1.05 LC-MS 2	446.2
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H27NO5ClF 463.93	1.05 LC-MS 3	464.1

(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C26H32NO5Cl 474.00	1.09 LC-MS 3	474.3
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H27NO5ClF 463.93	1.04 LC-MS 3	464.3
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H26NO5ClF2 481.92	1.05 LC-MS 3	482.1
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H27NO5ClF 463.93	1.05 LC-MS 2	464.3

(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C27H25NO5ClF，MW=497.95)

向(±)-[4-氯-2-(6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(900 mg，2.25 mmol，1.0當量)及DIPEA(1.16 mL，6.75 mmol，3.0當量)於DCM(30 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加氯甲酸苄酯(0.43 mL，2.92 mmol，1.3當量)。當添加完成時，移除冷卻浴且在室溫下攪拌溶液3小時。用1 M檸檬酸水溶液(25 mL)淬滅反應。分離各層。用DCM(3×50 mL)萃取水相。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由flash master(管柱：50 g，流速：40 mL/min，庚烷+10% EtOAc至庚烷+50% EtOAc)純化殘餘物，產生標題化合物。

LC-MS 3：t_R=1.05 min；$[M+H]^+$=498.4。

合成結構10之酯的一般方法。

步驟1：(S)-2-(甲苯-4-磺醯基氧基)-丙酸甲酯(C11H14O5S，MW=258.29)

向(S)-(-)-乳酸甲酯(4.6 mL，47.07 mmol，1.0當量)於MeCN(25 mL)中之冰冷溶液中添加三甲胺鹽酸鹽(450

mg，4.71 mmol，0.1當量)及三乙胺(7.35 mL，52.81 mmol，1.1當量)。在0℃下經40分鐘緩慢添加對甲苯磺醯氯(9.06 g，47.07 mmol，1.0當量)於MeCN(25 mL)中之溶液。在0℃下在N_2下攪拌反應混合物1小時。經由矽藻土過濾混合物用MeCN洗滌。真空濃縮濾液，接著用水(30 mL)稀釋，且用Et_2O(3×60 mL)萃取。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，過濾且真空濃縮，得到呈黃色液體狀之甲苯磺酸酯。產物以粗產物形式用於下一步驟。

LC-MS 2：t_R=0.84 min；$[M+H]^+$=259.1。

以(R)-(+)-乳酸甲酯為起始物，獲得(R)-2-(甲苯-4-磺醯基氧基)-丙酸甲酯(C11H14O5S，MW=258.29)。

步驟2：向(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(500 mg，1.33 mmol，1.0當量)於MeCN(5 mL)中之溶液中添加甲苯磺酸酯(1.33 mmol，1.0當量)及無水碳酸鉀(366 mg，2.65 mmol，2.0當量)，且加熱混合物至65℃維持18小時。使混合物冷卻至室溫，且用Et_2O萃取(2次)，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由FC(SiO_2，溶離劑：Hept/AcOEt)純化粗產物，產生呈2種非對映異構體之混合物形式的酯。

以下表41中列舉根據以上所提及之方法用相應四氫異喹啉**13**及相應甲苯磺酸酯作為起始物質製備之結構**10**之酯。

表 41

結構10之中間物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
1-[5-氟-2-((R)-1-甲氧羰基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5F 463.50	0.99 LC-MS 2	464.0
1-[5-氟-2-((S)-1-甲氧羰基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5F 463.50	1.08 LC-MS 2	464.2
1-[5-氰基-2-((R)-1-甲氧羰基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H26N2O5 470.52	0.94 LC-MS 2	471.2

合成結構2之胺或相應鹽酸鹽之一般方法

方法A：在N_2下向(±)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(760 mg，1.64 mmol，1.0當量)於EtOH中之溶液中添加鈀/活性碳(10重量%，76 mg)。將燒瓶小心抽真空且用H_2再充填(3次)。在室溫下在H_2氛圍下攪拌黑色懸浮液18小時。經矽藻土過濾黑色懸浮液。用EtOH沖洗矽藻土。真空濃縮濾液。將粗混合物溶解於4 M HCl之二噁烷溶液(10 mL)中。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，接著真空濃縮。將新粗鹽溶解於EtOH中且真空濃縮(3次)，得到所需鹽。

以下表42中列舉根據以上所提及之方法用相應結構10之Cbz保護之四氫異喹啉作為起始物質製備之結構2之鹽酸鹽。

表 42

結構2之中間物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H20NO3F 329.14	0.59 LC-MS 2	330.4

((S)-4-氟-2-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基-苯氧基)-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H20NO3F 329.14	0.60 LC-MS 2	330.3

方法B：向(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(1.27 g，2.84 mmol，1.0當量)於DCM(5 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(12 mL)。在室溫下攪拌所得溶液7小時。真空濃縮反應混合物。殘餘物與EtOH共同蒸發(3次)。用Et_2O/戊烷濕磨產物得到標題鹽。

以下表43中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**10**之Boc保護之四氫異喹啉作為起始物質製備之結構**2**之鹽酸鹽。

表43

結構2之中間物	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H20NO3Cl 345.11	0.64 LC-MS 2	346.1
(±)-[4-氯-2-(7-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H19NO3ClF 363.10	0.64 LC-MS 2	364.2
[4-氯-2-((S)-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H19NO3ClF 363.10	0.74 LC-MS 3	364.0
(±)-[4-氯-2-(6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H19NO3ClF 363.10	0.74 LC-MS 3	363.8
[4-氯-2-((S)-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H19NO3ClF 363.10	0.72 LC-MS 3	364.2
[4-氯-2-((S)-5,6-二氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H18NO3ClF2 381.09	0.73 LC-MS 3	382.2

方法C：向結構**10**之Cbz保護之四氫異喹啉(1.04 mmol，1.0當量)於AcOH(10 mL)中之溶液中添加含33%氫溴酸之乙酸(2.5 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。真空濃縮反應

混合物。藉由flash master(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷至AcOEt+10% NEt_3)純化殘餘物。將所得胺溶解於EtOH(20 mL)中且添加乙醯氯(0.11 mL，1.48 mmol，1.4當量)。回流所得溶液2小時，接著冷卻至室溫，且真空濃縮，得到所需鹽酸鹽。

以下表44中列舉根據以上所提及之方法用相應結構**10**之Cbz保護之四氫異喹啉作為起始物質製備之結構**2**之鹽酸鹽。

表44

結構2之中間物	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
(±)-[4-氯-2-(5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H19NO3ClF 363.10	0.71 LC-MS 3	364.1
((S)-4-氯-2-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基-苯氧基)-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H20NO3Cl 345.11	0.71 LC-MS 3	346.1
(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽	C19H20NO3Cl 345.11	0.64 LC-MS 2	346.1

方法D：(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(C19H20NO3Cl，MW=345.83)：向(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(1.03 g，2.15 mmol，1.0當量)於AcOH(30 mL)中之溶液中添加含33%氫溴酸之乙酸(7.5 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。真空濃縮反應混合物。藉由flash master(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷至AcOEt+10% NEt_3)純化殘餘物產生標題胺。

LC-MS 3：t_R=0.71 min；$[M+H]^+$=346.3。

方法E：(±)-[4-氟-2-(6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(C19H19NO3F2，MW=347.36)：向(±)-5-溴-6-氟-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(50 mg，0.11 mmol，1.0當量)及Cs_2CO_3(104 mg，0.32 mmol，3.0當量)於DMF(1 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(18 μL，0.16 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。蒸發溶劑且將混合物傾入水中且用DCM萃取(3次)。用水洗滌經合併之萃取物且經$MgSO_4$乾燥。在N_2下向殘餘物於EtOH(4 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(10重量%，10 mg)。將燒瓶抽真空且用H_2回填(3次)。在室溫下在H_2氛圍下攪拌黑色懸浮液18小時。經由矽藻土過濾懸浮液，用EtOH沖洗矽藻土，且真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X-Bridge，19 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化殘餘物，得到標題胺。

LC-MS 3：t_R=0.62 min；$[M+H]^+$=348.2。

合成((S)-4-氯-2-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基-苯氧基)-乙酸乙酯(C19H20NO3Cl，MW=345.83)

向(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(790 mg，1.77 mmol，1.0當量)於DCM(3 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(7.4 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。真空濃縮反應混合物。殘餘物與EtOH共同蒸發(3次)。向殘餘物於EtOH(2 mL)中之溶液中添加濃H_2SO_4(0.18 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。添加水及5% NaOH水溶液，且用Et_2O(3×10

mL)萃取混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮，得到所需產物。

LC-MS 3：t_R=0.67 min；$[M+H]^+$=346.1。

合成[4-氯-2-((S)-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(C19H19NO3ClF，MW=363.82)

向(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(640 mg，1.38 mmol，1當量)於EtOH(2.5 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(5.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。真空濃縮反應混合物。使殘餘物分配於AcOEt與飽和$NaHCO_3$水溶液之間。分離各層且用AcOEt萃取水相。真空濃縮經合併之有機相得到游離胺。

LC-MS 3：t_R=0.73 min；$[M+H]^+$=364.2。

合成(±)-[2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯(C19H21NO3，MW=311.15)

在N_2下向(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(446 mg，1.0 mmol，1.0當量)於EtOH(4.8 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(10重量%，106 mg)。將燒瓶小心抽真空且用H_2再充填(3次)。在50℃下在H_2氛圍下攪拌黑色懸浮液48小時。經矽藻土過濾黑色懸浮液。用EtOH沖洗矽藻土。真空濃縮濾液。向殘餘物於DCM(1.8 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(2.6 mL)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。真空濃縮反應混合物。殘餘物與EtOH共同蒸發(3次)。將殘餘物再溶解

於DMF(2 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，19 mm×30 mm，5 μm，UV/MS，酸性條件)純化且蒸發，得到呈黃色油狀之所需胺。

LC-MS 3：t_R=0.69 min；$[M+H]^+$=312.1。

合成(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C26H23NO3ClF，MW=451.92)

步驟1：向(±)-5-溴-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(150 mg，0.28 mmol，1.00當量)及K_2CO_3(43 mg，0.31 mmol，1.10當量)於丙酮(0.7 mL)中之混合物中添加烯丙基溴(26 μL，0.29 mmol，1.05當量)。在密封小瓶中加熱混合物至60℃維持18小時。使反應混合物冷卻至室溫且傾入水(4 mL)中。用DCM(2×5 mL)萃取混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。藉由flash master(管柱：10 g，流速：15 mL/min，庚烷至庚烷+10 % AcOEt)部分純化殘餘物，產生呈無色油狀之(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-5-溴-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯。

步驟2：在N_2下向-20℃下冷卻之(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-5-溴-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(90 mg，0.14 mmol，1.00當量)於THF(0.28 mL)中之溶液中逐滴添加含14%氯化異丙基鎂-氯化鋰錯合物之THF(0.32 mL，0.14 mmol，1.00當量)。在0℃下攪拌混合物且經2.5小時緩慢升溫至室溫。用1 M NH_4Cl水溶液(10 mL)且用AcOEt(10 mL)小心淬滅反應。經由矽藻土過濾所得懸浮液且用水及

AcOEt沖洗濾餅。分離各層且用AcOEt(2×10 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×10 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由flash master(管柱：10 g，流速：15 mL/min，庚烷至庚烷+10 % AcOEt)純化殘餘物，產生呈無色油狀之(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯。

LC-MS 3：t_R=1.07 min；$[M+H]^+$=452.1。

合成(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-溴-苄酯(C27H25NO5BrCl，MW=558.85)

向(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(836 mg，2.00 mmol，1.0當量)及DIPEA(0.86 mL，5.00 mmol，2.5當量)於DCM(30 mL)中之溶液中添加碳酸2-溴-苄酯2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯(787 mg，2.40 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用1 M檸檬酸水溶液(30 mL)淬滅反應。分離各層。用DCM萃取水相(3次)。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。向先前混合物於EtOH(1.1 mL)中之溶液中添加濃H_2SO_4(0.10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。添加水及5% NaOH水溶液，且用DCM萃取混合物(3次)。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之所需產物。

LC-MS 3：t_R=1.06 min；$[M+H]^+$=560.0。

乙烯醯胺8之一般合成。

向(±)-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(4.57 g，10.6 mmol，1.0當量)於DCM(43 mL)中之冰冷溶液中依序添加丙烯醯氯(0.98 mL，11.7 mmol，1.1當量)及DIPEA(3.99 mL，23.3 mmol，2.2當量)。在0℃下攪拌混合物1小時。用DCM(200 mL)且用1 M檸檬酸水溶液(1×200 mL)稀釋反應物。分離各層。用DCM(2×200 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×200 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由flash master(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷+20% AcOEt至庚烷+52% AcOEt)純化殘餘物，產生所需乙烯醯胺衍生物。

以下表45列舉根據以上所提及之方法用相應結構**2**之胺作為起始物質製備之乙烯醯胺**8**。

表45

乙烯醯胺8	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
(±)-[2-(2-丙烯醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸乙酯	C22H22NO4Cl 399.87	0.93 LC-MS 3	400.3
[2-((S)-2-丙烯醯基-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸乙酯	C22H21NO4ClF 417.86	0.95 LC-MS 3	417.9

合成碳酸酯5之一般方法

向2-溴苯甲醇(2.83 g，15.0 mmol，1.0當量)及DMAP(916 mg，7.5 mmol，0.5當量)於MeCN/DCM 1:1(45 mL)中之溶液中添加碳酸*N,N'*-二丁二醯亞胺酯(3.84 g，15.0 mmol，1.0當量)。在室溫下攪拌混合物18小時。用

H_2O(1×45 mL)、飽和NaCl水溶液(1×45 mL)洗滌混合物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物自*i*PrOH再結晶。

以下表46中列舉根據以上所提及之方法用相應苯甲醇**6**作為起始物質製備之碳酸酯**5**。

表46

碳酸酯**5**	化學式 **MW**	t_R [min] **LC-MS** **方法**	**MS數據** **m/z** **$[M+H]^+$**
碳酸2-溴-苄酯2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯	C12H10NO5Br 328.12	0.82 LC-MS 3	未電離
碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯4-甲氧基-苄酯	C13H13NO6 279.25	0.56 LC-MS 2	未電離
碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯4-氟-苄酯	C12H10NO5F 267.21	0.69 LC-MS 2	未電離
碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯4-三氟甲基-苄酯	C13H10NO5F3 317.22	0.78 LC-MS 2	未電離
碳酸3-氯-苄酯2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯	C12H10NO5Cl 283.67	0.74 LC-MS 2	未電離
碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯4-甲基-苄酯	C13H13NO5 263.25	0.73 LC-MS 2	未電離
碳酸2,3-二氟-苄酯2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯	C12H9NO5F2 285.20	0.78 LC-MS 3	未電離
碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯3-氟-苄酯	C12H10NO5F 267.21	0.78 LC-MS 3	未電離
碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯2-氟-苄酯	C12H10NO5F 267.21	0.78 LC-MS 3	未電離
碳酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯2-甲氧基-苄酯	C13H13NO6 279.25	0.80 LC-MS 3	未電離

合成異吲哚啉28之一般方法

向-78℃下冷卻之2-溴苄氯(424 mg，2.0 mmol，1.0當量)於THF(15 mL)中之溶液中添加2.5M丁基鋰之己烷溶液(0.80 mL，2.0 mmol，1.0當量)。在-78℃下攪拌所得黃色溶液20分鐘。在-78℃下逐滴添加(±)-2-甲基-丙烷-2-亞磺

酸1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-亞甲基醯胺(600 mg，2.0 mmol，1.0當量)於THF(5 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌暗黃色溶液1小時且在室溫下再攪拌1小時。添加H_2O(20 mL)且分離各層。用Et_2O(3×20 mL)萃取水層。用飽和NaCl水溶液(1×20 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由flashmaster(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷至庚烷+30% AcOEt)純化殘餘物產生呈米色固體狀之所需異吲哚啉**28**。

以下表47中列舉根據以上所提及之方法用相應2-溴苄基氯衍生物**26**作為起始物質製備之異吲哚啉**28**。

表47

異吲哚啉28	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚	C21H24NO2ClS 389.95	0.99 LC-MS 2	390.2
1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-5-氟-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚	C21H23NO2ClFS 407.94	0.99 LC-MS 3	408.3
1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-4-氟-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚	C21H23NO2ClFS 407.94	1.00 LC-MS 3	408.3
1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氟-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚	C21H22NO2ClF2S 425.93	1.02 LC-MS 3	426.1
1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氯-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚	C21H22NO2Cl3S 458.84	1.07 LC-MS 3	458.2

合成(±)-5-甲基-丙烷-2-亞磺酸1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-亞甲基醯胺(C14H18NO2ClS，MW=299.82)

步驟1：向5-氯柳醛(8.20 g，52.37 mmol，1.00當量)及

無水碳酸鉀(8.69 g，62.85 mmol，1.20當量)於DMF(100 mL)中之混合物中添加烯丙基溴(4.7 mL，54.99 mmol，1.05當量)。在50℃下加熱混合物18小時。使反應混合物冷卻至室溫且傾入水(150 mL)中。用DCM(2×200 mL)萃取所得混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮，得到2-烯丙氧基-5-氯-苯甲醛。產物未經進一步純化即使用。

步驟2：向2-烯丙氧基-5-氯-苯甲醛(8.55 g，43.48 mmol，1.0當量)及2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(6.86 g，56.64 mmol，1.3當量)於THF(200 mL)中之混合物中逐滴添加乙醇鈦(IV)(52.3 mL，49.84 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。用水(1000 mL)及DCM(300 mL)稀釋反應混合物。過濾反應混合物。分離各層。用DCM(2×200 mL)萃取水相。用水(1×250 mL)、飽和NaCl水溶液(1×150 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。殘餘物未經進一步純化即使用。

LC-MS 3：t_R=0.98 min；$[M+H]^+$=300.0。

合成異吲哚啉29之一般方法

向1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-5-氟-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚(230 mg，0.56 mmol，1.0當量)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(2 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。真空濃縮反應混合物。向殘餘物及DIPEA(0.30 mL，1.69 mmol，3.0當量)於DCM(10 mL)中之溶液中添加氯甲酸苄酯(0.10 mL，0.68

mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌混合物4小時。用1 M檸檬酸水溶液(10 mL)稀釋反應混合物。分離各層。用DCM(2×10 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×10 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且真空濃縮，得到所需異吲哚啉。

以下表48中列舉根據以上所提及之方法用相應異吲哚啉衍生物**28**作為起始物質製備之異吲哚啉**29**。

表48

異吲哚啉29	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C25H21NO3ClF 437.90	1.06 LC-MS 3	438.2
(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C25H21NO3ClF 437.90	1.06 LC-MS 3	438.2
(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氯-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C25H20NO3Cl3 488.80	1.11 LC-MS 3	488.1
(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C25H20NO3ClF2 455.89	1.07 LC-MS 3	456.1

合成(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(C22H24NO3Cl，MW=385.89)

向(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚(10.77 g，27.6 mmol，1.0當量)於MeOH(300 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(40.0 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。真空濃縮反應混合物。向殘餘物及DIPEA(14.5 mL，82.9 mmol，3.0當量)於DCM(300 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(7.23

g，33.1 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌混合物4小時。用1 M檸檬酸水溶液(100 mL)稀釋反應混合物。分離各層。用DCM(2×100 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×100 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由flashmaster(管柱：340 g，流速：90 mL/min，庚烷至庚烷+20% AcOEt)純化殘餘物，產生呈白色泡沫狀之所需產物。

LC-MS 3：t_R=1.04 min；$[M+H]^+$=386.1。

合成異吲哚啉30之一般方法。

在N_2下在室溫下攪拌(±)-1-(2-烯丙氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(10.35 g，26.8 mmol，1.00當量)、1,3-二甲基巴比妥酸(8.38 g，53.6 mmol，2.00當量)及肆(三苯基膦)鈀(0)(1.55 g，1.34 mmol，0.05當量)於MeOH(300 mL)中之混合物5小時。使混合物分配於AcOEt(250 ml)與水(250 ml)之間。分離各層且用AcOEt(2×100 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×250 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由flash master(管柱：340 g，流速：90 mL/min，庚烷至庚烷+50% AcOEt)純化殘餘物，得到所需苯酚**30**。

以下表49中列舉根據以上所提及之方法用相應異吲哚啉衍生物**29**作為起始物質製備之異吲哚啉**30**。

表 49

異吲哚啉30	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯	C19H20NO3Cl 345.85	0.93 LC-MS 3	346.3
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C22H17NO3ClF 397.83	0.96 LC-MS 3	398.2
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C22H17NO3ClF 397.83	0.95 LC-MS 3	398.2
(±)-4,5-二氯-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C22H16NO3Cl3 448.73	1.01 LC-MS 3	449.6
(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-4,5-二氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C22H16NO3ClF2 415.82	0.97 LC-MS 3	416.0

結構10之異吲哚啉的一般合成

向(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(7.47 g，21.6 mmol，1.0當量)及無水碳酸鉀(4.48 g，32.4 mmol，1.5當量)於丙酮(400 mL)中之混合物中添加溴乙酸乙酯(2.63 mL，23.8 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌混合物18小時。將反應混合物傾入水(150 mL)中。用AcOEt(2×200 mL)萃取混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由flash master(管柱：340 g，流速：90 mL/min，庚烷至庚烷+50% EtOAc)純化殘餘物，產生呈黃色油狀之標題產物。

以下表50中列舉根據以上所提及之方法用相應異吲哚啉衍生物30作為起始物質製備之結構10之異吲哚啉。

表 50

結構10之異吲哚啉	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯	C23H26NO5Cl 431.91	1.01 LC-MS 3	432.3
(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	C26H23NO5ClF 483.92	1.02 LC-MS 3	484.3

合成[2-(2-丙烯醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸乙酯(對映異構體1)(C21H20NO4Cl，MW=385.85)

向(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(2.16 g，5.0 mmol，1.0當量)於DCM(100 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(25 mL)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。真空濃縮反應混合物。向殘餘物及NEt_3(3.48 mL，25 mmol，5.0當量)於DCM(100 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(0.45 mL，5.5 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。真空濃縮反應混合物。藉由flash master(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷+20% AcOEt至庚烷+70% AcOEt)純化殘餘物，得到標題化合物。

LC-MS 3：t_R=0.92 min；$[M+H]^+$=385.9。

遵循相同程序，但以1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(對映異構體2)為起始物，製備[2-(2-丙烯醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸乙酯(對映異構體2)。

LC-MS 3：t_R=0.92 min；$[M+H]^+$=385.9。

合成(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯(C26H24NO5Cl，MW=465.93)

向(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(86 mg，0.2 mmol，1.00當量)於DCM(5 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。真空濃縮反應混合物。向殘餘物及NEt_3(0.14 mL，1.0 mmol，5.00當量)於DCM(5 mL)中之溶液中添加氯甲酸苄酯(30 μL，0.21 mmol，1.05當量)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。真空濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，18 mm×50 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且真空濃縮。

LC-MS 3：t_R=1.03 min；$[M+H]^+$=465.9。

遵循相同程序，但以(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯為起始物，製備(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯。

LC-MS 3：t_R=1.03 min；$[M+H]^+$=466.9。

合成(±)-[4-氯-2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(C18H18NO3Cl，MW=331.10)

向(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(2.26 g，5.23 mmol，1.0當量)於EtOH(100 mL)中之冰冷溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(25 mL)。在室溫下攪拌所得溶液18小時。真空濃縮反應混合物。用冷甲基第三丁基醚(50 mL)濕磨殘餘物，過濾

且用冷甲基第三丁基醚(20 mL)沖洗，得到呈白色固體狀之所需鹽。

LC-MS 3：t_R=0.70 min；$[M+H]^+$=332.2。

合成(±)-[4-氯-2-(5-氟-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(C18H17NO3ClF，MW=349.09)

向(±)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯(165 mg，0.34 mmol，1.0當量)於AcOH(3.0 mL)中之溶液中添加含33%氫溴酸之乙酸(3.0 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。真空濃縮反應混合物。在室溫下於1.25 M HCl之乙醇溶液(5.0 mL)中攪拌殘餘物18小時。真空濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之所需鹽。

LC-MS 3：t_R=0.71 min；$[M+H]^+$=350.1。

合成(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯(C22H18NO3F，MW 363.39)

步驟1：向5-氟-2-羥基苯甲醛(5.0 g，35.69 mmol，1.00當量)及碳酸鉀(7.97 g，57.10 mmol，1.60當量)於DMF(60 mL)中之混合物中逐滴添加苄基溴(4.54 mL，37.47 mmol，1.05當量)。回流反應混合物2小時，接著冷卻至室溫且傾入100 mL冷水中，且用AcOEt萃取。用10% NaOH水溶液及飽和NaCl水溶液洗滌有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由flash master(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷至庚烷+30% AcOEt)純化殘餘物，產生呈黃色油狀之2-苄氧基-5-氟-苯甲醛。

步驟2：在N_2下向-78℃下冷卻之2-碘苯甲酸甲酯(1.0 g，3.82 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中逐滴添加含氯化異丙基鎂-氯化鋰錯合物之THF(1:1)(約14%於THF中)(554 mg，3.82 mmol，1.0當量)。在-78℃下攪拌混合物1小時且再在室溫下攪拌1小時。==>格林納溶液A

向冷卻至-78℃下之格林納溶液A中逐滴添加2-苄氧基-5-氟-苯甲醛(879 mg，3.82 mmol，1.0當量)於THF(10 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物1小時且再在室溫下攪拌18小時。用1 M NH_4Cl水溶液(50 mL)及AcOEt(100 mL)小心淬滅反應。經由矽藻土過濾所得懸浮液且用水及AcOEt沖洗濾餅。分離各層且用AcOEt(2×150 mL)萃取水相。用飽和NaCl水溶液(1×100 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由flash master(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷至庚烷+45% AcOEt)純化殘餘物產生呈白色固體狀之(±)-3-(2-苄氧基-5-氟-苯基)-3H-異苯并呋喃-1-酮。

步驟3：向氫化鋰鋁(170 mg，4.49 mmol，1.5當量)於THF(30 mL)中之冰冷且攪拌之懸浮液中逐滴添加含(±)-3-(2-苄氧基-5-氟-苯基)-3H-異苯并呋喃-1-酮(1.0 g，2.99 mmol，1.0當量)之THF(20 mL)。在0℃下攪拌混合物30分鐘且再在室溫下攪拌1小時。再將混合物冷卻至0℃且藉由逐滴*i*PrOH(15 mL)及2 M NaOH水溶液(6 mL)小心水解。經由矽藻土過濾所得懸浮液且用THF沖洗濾餅。真空濃縮濾液。用2 M HCl水溶液(150 mL)及DCM(150 mL)稀釋殘餘

物。分離各層。用DCM(2×50 mL)萃取水相。用水(1×150 mL)、飽和NaCl水溶液(1×50 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮，得到呈無色油狀之(±)-(2-苄氧基-5-氟-苯基)-(2-羥甲基-苯基)-甲醇。

步驟4：向(±)-(2-苄氧基-5-氟-苯基)-(2-羥甲基-苯基)-甲醇(500 mg，1.48 mmol，1.00當量)及DMAP(9 mg，0.07 mmol，0.05當量)於DCM(30 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加NEt_3(0.82 mL，5.91 mmol，4.00當量)及甲烷磺醯氯(0.24 mL，3.10 mmol，2.10當量)。在0℃下攪拌混合物1小時且再在室溫下攪拌2小時。用H_2O(50 mL)及DCM(50 mL)稀釋反應混合物。分離各層。用DCM(2×50 mL)萃取水相。用水(1×150 mL)、飽和NaCl水溶液(1×50 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮，得到(±)-甲烷磺酸2-[(2-苄氧基-5-氟-苯基)-甲烷磺醯基氧基-甲基]-苄酯。

步驟5：向(±)-甲烷磺酸2-[(2-苄氧基-5-氟-苯基)-甲烷磺醯基氧基-甲基]-苄酯(650 mg，1.31 mmol，1.0當量)於DMF(15 mL)中之溶液中依序添加苯甲胺(0.19 mL，1.71 mmol，1.3當量)及DIPEA(0.69 mL，3.94 mmol，3.0當量)。在70℃下加熱混合物2天。使反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮。過濾殘餘物，接著藉由製備型HPLC(管柱：Water X-Bridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化且真空濃縮，得到(±)-2-苄基-1-(2-苄氧基-5-氟-苯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚。

步驟6：在N_2下向(±)-2-苄基-1-(2-苄氧基-5-氟-苯基)-

2,3-二氫-1H-異吲哚(181 mg，0.44 mmol，1.0當量)於EtOH(20 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(10重量%，60 mg)。將燒瓶抽真空且用H_2回填(3次)。在室溫下在H_2氛圍下攪拌黑色懸浮液18小時。經由矽藻土過濾懸浮液，用EtOH沖洗矽藻土。真空濃縮濾液。過濾殘餘物，接著藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到(±)-2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氟-苯酚。

步驟7：向(±)-2-(2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氟-苯酚(13 mg，0.055 mmol，1.00當量)及DIPEA(37 μL，0.218 mmol，4.00當量)於DCM(2 mL)中之冰冷溶液中逐滴添加氯甲酸苄酯(8 μL，0.057 mmol，1.05當量)。當添加完成時，移除冷卻浴且在室溫下攪拌溶液3小時。用1 M檸檬酸水溶液(5 mL)淬滅反應。分離各層。用DCM(3×2 mL)萃取水相。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化殘餘物且真空濃縮，得到(±)-1-(5-氟-2-羥基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯。

LC-MS 3：t_R=0.92 min；$[M+H]^+$=364.1。

合成(±)-1-(5-氯-2-氰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H21N2O3Cl，MW=432.91)

將(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(1.9 g，5.00 mmol，1.00當量)及氯乙腈(0.34 mL，5.19 mmol，1.04當量)於DMSO(1.5 mL)中之混合物添加至

碳酸鉀(980 mg，7.09 mmol，1.42當量)於DMSO(1.5 mL)中之懸浮液中(放熱)。加熱混合物至80℃且在彼溫度下攪拌1小時。將反應混合物傾入冰中。在冰融化之後，過濾混合物且用水沖洗濾餅。高真空乾燥所得黃色膠狀物。產物未經進一步純化即使用。

LC-MS 3：t_R=1.00 min；$[M+H]^+$=433.1。

合成(S)-1-(5-氯-2-肼基羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H24N3O4Cl，MW=465.94)

向(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(165 mg，0.36 mmol，1.0當量)於DMF(0.9 mL)中之溶液中依序添加TBTU(138 mg，0.43 mmol，1.2當量)及DIPEA(0.19 mL，1.08 mmol，3.0當量)。在室溫下攪拌所得反應混合物15分鐘。接著在0℃下添加1 M肼於無水THF中之溶液(1.99 mL，1.99 mmol，5.6當量)(放熱)。在室溫下攪拌所得混合物18小時。用DCM稀釋反應混合物，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。用DCM萃取水相一次。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化殘餘物且蒸發，得到呈棕色泡沫狀之所需產物。

LC-MS 3：t_R=0.92 min；$[M+H]^+$=466.3。

合成(±)-1-[5-氯-2-(N-羥基甲脒基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(C25H24N3O4Cl，MW=465.94)

向(±)-1-(5-氯-2-氰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-

2-甲酸苄酯(866 mg，2.0 mmol，1.0當量)於EtOH(25 mL)中之溶液中依序添加水(6 mL)、羥胺鹽酸鹽(542 mg，7.6 mmol，3.8當量)及碳酸鉀(485 mg，3.5 mmol，1.8當量)。加熱混合物至回流維持1小時。使混合物冷卻至室溫且真空移除溶劑。使殘餘物分配於水與DCM之間。分離各層且用DCM萃取水層(3次)。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，過濾且真空濃縮。將殘餘物再溶解於DMF(5 mL)中且藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，鹼性條件)純化且蒸發，得到呈白色泡沫狀之標題產物。

LC-MS 3：t_R=0.84 min；$[M+H]^+$=466.2。

合成(±)-5-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基甲基]-異噁唑-3-醇(C19H17N2O3Cl，MW=356.81)

步驟1：向(3-苄氧基-異噁唑-5-基)-甲醇(500 mg，2.44 mmol、1.00當量，如R. Riess等人，Eur. J. Org. Chem. **1998**, 473-479所述製備)於DCM(5.1 mL)中之冰冷溶液中依序添加NEt_3(0.39 mL，2.8 mmol，1.15當量)、DMAP(3 mg，0.02 mmol，0.01當量)及甲磺醯氯(0.22 mL，2.8 mmol，1.15當量)。在0℃下攪拌反應混合物2.5小時，接著真空濃縮得到甲烷磺酸3-苄氧基-異噁唑-5-基甲酯。產物未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：向(±)-1-(5-氯-2-羥基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(159 mg，0.4 mmol，1當量)於MeCN(0.8 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(166 mg，1.2 mmol，3當量)及

甲烷磺酸3-苄氧基-異噁唑-5-基甲酯(113 mg，0.4 mmol，1當量)。在80℃下攪拌反應混合物18小時。用MeCN/H_2O 1:1(1 mL)稀釋混合物且藉由製備型HPLC(管柱：Atlantis，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且真空濃縮，得到(±)-1-[2-(3-苄氧基-異噁唑-5-基甲氧基)-5-氯-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯。

步驟3：在室溫下攪拌(±)-1-[2-(3-苄氧基-異噁唑-5-基甲氧基)-5-氯-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(70 mg，0.12 mmol，1當量)於含33%氫溴酸之乙酸(0.64 mL)中之溶液1.5小時。真空移除溶劑。將殘餘物再溶解於MeCN/MeOH中且藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化且蒸發(genevac)，得到(±)-5-[4-氯-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基甲基]-異噁唑-3-醇。

LC-MS 3：t_R=0.66 min；$[M+H]^+$=357.2。

合成苯基丁酸45之一般方法。

在N_2下向溴苯**43**(5.00 mmol，1.00當量)及肆(三苯基膦)鈀(0)(289 mg，0.25 mmol，0.05當量)於THF(10 mL)中之溶液中添加0.5N溴化4-乙氧基-4-側氧基丁基鋅之THF溶液(20 mL，10.00 mmol，2.00當量)。在50℃下攪拌混合物18小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮。藉由flashmaster(管柱：100 g，流速：45 mL/min，庚烷至庚烷+AcOEt)純化殘餘物產生所需苯基丙酸酯。向該酯於THF(8 mL)及MeOH(2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(4 mL)。在

50℃下攪拌淡黃色溶液18小時，接著真空移除有機溶劑。用2N HCl水溶液小心酸化所得水層。用DCM(3×20 mL)萃取混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相且真空濃縮，得到所需酸。產物未經進一步純化即使用。

以下表51中列舉根據以上所提及之方法用相應溴苯**43**作為起始物質製備之苯基丁酸**45**。

表51

中間物45	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
4-(2-氟-苯基)-丁酸	C10H11O2F 182.19	0.71 LC-MS 4	未電離
4-(3-甲氧基-苯基)-丁酸	C11H14O3 194.23	0.73 LC-MS 3	未電離
4-(2-氯-苯基)-丁酸	C10H11O2Cl 198.65	0.78 LC-MS 3	未電離
4-(3-氯-苯基)-丁酸	C10H11O2Cl 198.65	0.77 LC-MS 3	未電離
4-鄰甲苯基-丁酸	C11H14O2 178.23	0.75 LC-MS 3	未電離
4-間甲苯基-丁酸	C11H14O2 178.23	0.76 LC-MS 3	未電離
4-(2,3-二氯-苯基)-丁酸	C10H10O2Cl2 233.09	0.81 LC-MS 3	未電離
4-(3-氟-苯基)-丁酸	C10H11O2F 182.19	0.73 LC-MS 3	未電離

合成環丙烷甲酸衍生物49之一般方法。

步驟1：2-氯肉桂酸(1.84 g，10.0 mmol，1.0當量)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(995 mg，10.0 mmol，1.0當量)於DMF(60 mL)中之溶液用4-(二甲胺基)吡啶(4.89 g，40.0 mmol，4.0當量)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(2.88 g，15.0 mmol，1.5當量)處理且在室溫下攪拌所得溶液62小時。用AcOEt(1 L)稀釋反應混合物。用1 N

HCl水溶液(3×400 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(3×400 mL)、飽和NaCl水溶液(1×400 mL)洗滌經稀釋之溶液，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮，得到呈淡黃色油狀之所需醯胺。產物未經進一步純化即使用。

LC-MS 3：t_R=0.80 min；$[M+H]^+$=226.2。

步驟2：在N_2下經10分鐘向用水浴維持於室溫之三甲基氧化銻(2.20 g，10.0 mmol，2.0當量)於DMSO(10 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，400 mg，10.0 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。添加(*E*)-3-(2-氯-苯基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-丙烯醯胺(1.14 g，5.0 mmol，1.0當量)於DMSO(5 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物19小時。將反應混合物傾入飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)中且用DCM(3×50 mL)萃取。用飽和NaCl水溶液(1×50 mL)洗滌經合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由CC(SiO_2，Hept/AcOEt)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需環丙基。

LC-MS 2：t_R=0.75 min；$[M+H]^+$=240.2。

步驟3：向(±)-(反)-2-(2-氯-苯基)-環丙烷甲酸甲氧基-甲基-醯胺(1.00 g，4.20 mmol，1.0當量)於Et_2O(30 mL)中之溶液中添加第三丁醇(2.54 g，22.66 mmol，5.4當量)及H_2O(0.15 mL)。在室溫下攪拌混合物18小時。真空濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於H_2O中且用濃HCl小心酸化溶液。用DCM(3×20 mL)萃取混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮，得到呈無色油狀之所需酸，

其在靜置時固化。殘餘物未經進一步純化即使用。

以下表52a及表52b中列舉根據以上所提及之方法用相應α,β-不飽和酸**46**作為起始物質製備之環丙基酸**49**。

表52a

中間物49	**化學式 MW**	**t_R [min] LC-MS 方法**	**MS數據 m/z $[M+H]^+$**
(±)-(反)-2-(2-氯-苯基)-環丙烷甲酸	C10H9O2Cl 196.63	0.67 LC-MS 2	未電離
(±)-(反)-2-(2-氟-苯基)-環丙烷甲酸	C10H9O2F 180.18	0.71 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙烷甲酸	C11H9O2F3 230.18	0.78 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-鄰甲苯基-環丙烷甲酸	C11H12O2 176.21	0.73 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(2-甲氧基-苯基)-環丙烷甲酸	C11H12O3 192.21	0.71 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(2,4-二氯-苯基)-環丙烷甲酸	C10H8O2Cl2 231.08	0.80 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(4-氯-苯基)-環丙烷甲酸	C10H9O2Cl 196.63	0.76 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(3-氯-苯基)-環丙烷甲酸	C10H9O2Cl 196.63	0.76 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(3-氟-苯基)-環丙烷甲酸	C10H9O2F 180.18	0.71 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(3-甲氧基-苯基)-環丙烷甲酸	C11H12O3 192.21	0.70 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(3-三氟甲基-苯基)-環丙烷甲酸	C11H9O2F3 230.18	0.80 LC-MS 3	未電離
(±)-(反)-2-(4-甲氧基-苯基)-環丙烷甲酸	C11H12O3 192.21	0.61 LC-MS 2	未電離
(±)-(反)-2-(4-氟-苯基)-環丙烷甲酸	C10H9O2F 180.18	0.63 LC-MS 2	未電離
(±)-(反)-2-(4-三氟甲基-苯基)-環丙烷甲酸	C11H9O2F3 230.18	0.74 LC-MS 2	未電離
(±)-(反)-2-對甲苯基-環丙烷甲酸	C11H12O2 176.21	0.69 LC-MS 2	未電離
(±)-(反)-2-間甲苯基-環丙烷甲酸	C11H12O2 176.21	0.74 LC-MS 3	未電離
(±)-2,2-二甲基-環丙烷甲酸	C6H10O2 114.14	0.44 LC-MS 3	114.1
(±)-(反)-2-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-環丙烷甲酸	C9H11NO2S 197.26	0.33 LC-MS 2	198.1

表 52b

中間物49	化學式 MW	^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$)
(±)-(反)-2-乙基-環丙烷甲酸	C6H10O2 114.14	0.76 (*ddd*, *J*=8.1, 6.0, 3.9, 1H); 0.97 (*t*, *J*=7.3, 3H); 1.16-1.45 (*m*, 5H)
(±)-(反)-2-乙氧基-環丙烷甲酸	C6H10O3 130.14	0.80-0.92 (*m*, 1H); 1.24-1.31 (*m*, 5H); 1.70-1.76 (*m*, 1H); 3.60-3.64 (*m*, 2H)
(±)-(反)-2-異丙基-環丙烷甲酸	C7H12O2 128.17	0.80 (*ddd*, *J*=8.1, 6.4, 3.2, 1H); 0.96-0.99 (*m*, 6H); 0.99-1.09 (*m*, 1H); 1.15-1.21 (*m*, 1H); 1.23-1.32 (*m*, 1H); 1.35-1.41 (*m*, 1H)
(±)-(反)-2-甲基-環丙烷甲酸	C5H8O2 100.12	0.73 (*ddd*, *J*=8.0, 6.4, 4.0, 1H); 1.11 (*d*, *J*=6.0, 3H); 1.18-1.25 (*m*, 1H); 1.28-1.34 (*m*, 1H); 1.38-1.49 (*m*, 1H)

合成{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸乙酯(C29H28NO4Cl，MW=490.00)

胺((S)-4-氯-2-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基-苯氧基)-乙酸乙酯(456 mg，1.31 mmol，1.0當量)及(±)-(反)-2-苯基環丙烷-1-甲酸(219 mg，1.31 mmol，1.0當量)於DMF(8 mL)中之溶液用DMAP(240 mg，1.97 mmol，1.5當量)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(377 mg，1.97 mmol，1.5當量)處理且在室溫下攪拌所得溶液18小時。用AcOEt(150 mL)稀釋反應混合物。用1 N HCl水溶液(3×50 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(3×50 mL)、飽和NaCl水溶液(1×50 mL)洗滌經稀釋之溶液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，得到所需醯胺。

LC-MS 3：t_R=1.04 min；$[M+H]^+$=490.0。

環丙烷甲酸49與((S)-4-氯-2-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基-苯

氧基)-乙酸乙酯鹽酸鹽醯胺偶合及隨後之皂化反應的一般方法

胺((S)-4-氯-2-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基-苯氧基)-乙酸乙酯鹽酸鹽(210 mg，0.50 mmol，1.0當量)及(±)-(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙烷甲酸(116 mg，0.50 mmol，1.0當量)於DMF(3 mL)中之溶液用DMAP(490 mg，4.00 mmol，8.0當量)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(288 mg，1.50 mmol，3.0當量)處理且在室溫下攪拌所得溶液96小時。用AcOEt(50 mL)稀釋反應混合物。用1 N HCl水溶液(3×20 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(3×20 mL)、飽和NaCl水溶液(1×20 mL)洗滌經稀釋之溶液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。向殘餘物於THF(2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.64 mL)。在室溫下攪拌溶液18小時。真空濃縮反應混合物。用水稀釋殘餘物且用AcOEt洗滌。用2N HCl水溶液酸化水相。用DCM萃取混合物。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾且真空濃縮，得到所需酸。

以下表53中列舉根據以上所提及之方法用相應酸作為起始物質製備之式(I)化合物之實例。

表53

式I化合物	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C28H23 NO4ClF3 529.94	0.98 LC-MS 3	531.1

{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	C28H26 NO4Cl 475.97	0.97 LC-MS 3	476.1
(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23 NO4ClF 479.93	0.95 LC-MS 3	480.3
(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23 NO4Cl2 496.39	0.97 LC-MS 3	496.3
(4-氯-2-{(S)-2-[反-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	C27H23 NO4ClF 479.93	0.95 LC-MS 3	480.3

合成(±)-{2-[2-(2-溴-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯(C21H21NO4BrF，MW=450.30)

在N_2下向(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(2.0 g，5.2 mmol，1.0當量)於DCM(13 mL)中之冰冷溶液中添加N-乙基二異丙胺(2.7 mL，15.6 mmol，3.0當量)。逐滴添加溴乙醯溴(0.5 mL，5.7 mmol，1.1當量)於DCM(5 mL)中之溶液。移除冷卻浴且在室溫下攪拌棕色溶液2小時。用AcOEt(170 mL)稀釋溶液，用飽和$NaHCO_3$水溶液(1×90 mL)、用飽和NaCl水溶液(1×90 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且真空濃縮。藉由flash master(管柱：100 g，流速：35 mL/min，庚烷至庚烷+AcOEt)純化殘餘物產生呈棕色油狀之標題化合物。

LC-MS 2：t_R=0.86 min；$[M+H]^+$=449.6。

合成(±)-{2-[2-(2-苄氧羰基胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯(C29H29N2O6F，MW=520.56)

N-苄氧羰基甘胺酸(1.07 g，5.00 mmol、1.0當量)及(±)-[4-氟-2-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸乙酯鹽酸鹽(1.93 g，5.00 mmol，1.0當量)於DMF(30 mL)中之溶液

用4-(二甲胺基)吡啶(2.44 g，20.00 mmol，4.0當量)及N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.44 g，7.50 mmol，1.5當量)處理且在室溫下攪拌所得溶液18小時。用AcOEt(500 mL)稀釋反應混合物。用1 N HCl水溶液(3×200 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(3×200 mL)、飽和NaCl水溶液(1×200 mL)洗滌經稀釋之溶液，經$MgSO_4$乾燥，且真空濃縮。藉由flash master(管柱：100 g，流速：35 mL/min，庚烷至庚烷+AcOEt)純化粗產物產生呈白色泡沫狀之標題產物。

LC-MS 2：t_R=0.92 min；$[M+H]^+$=521.1。

合成(±)-{2-[2-(2-胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯鹽酸鹽(C21H24N2O4ClF，MW=422.88)

在N_2下向(±)-{2-[2-(2-苄氧羰基胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸乙酯(1.81 g，3.48 mmol，1.0當量)於EtOH(17 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(10%重量，181 mg)。將燒瓶小心抽真空且用H_2回填(3次)。在室溫下在H_2氛圍下攪拌黑色懸浮液18小時。經矽藻土過濾黑色懸浮液。用EtOH沖洗矽藻土。真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於4 M HCl之二噁烷溶液(20 mL)中。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，接著真空濃縮。將粗鹽溶解於EtOH中且真空濃縮(3次)，得到呈淡黃色泡沫狀之標題鹽。

LC-MS 2：t_R=0.64 min；$[M+H]^+$=387.2。

合成吲唑9之一般方法。

在室溫下經5分鐘向4'-氯-2'-氟苯乙酮(0.7 mL，5 mmol，1當量)於DME(5 mL)中之溶液中添加單水合肼(5 mL，5 mmol，1當量)。接著在密封微波小瓶中回流反應混合物24小時。使混合物冷卻至室溫且真空移除溶劑。添加水。濾掉所得懸浮液且藉由製備型HPLC(管柱：Waters XBridge，30 mm×75 mm，10 μm，UV/MS，酸性條件)純化固體且蒸發，得到呈白色固體狀之所需吲唑。

以下表54中列舉根據以上所提及之方法用相應2'-氟苯乙酮作為起始物質製備之吲唑9。

表54

中間物27	化學式 MW	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
6-氯-3-甲基-1H-吲唑	C8H7N2Cl 166.61	0.74 LC-MS 3	167.1
4-氯-3-甲基-1H-吲唑	C8H7N2Cl 166.61	0.75 LC-MS 3	167.1
7-氟-3-甲基-1H-吲唑	C8H7N2F 150.16	0.68 LC-MS 3	151.2
4-氟-3-甲基-1H-吲唑	C8H7N2F 150.16	0.70 LC-MS 3	151.2
6-氟-3-甲基-1H-吲唑	C8H7N2F 150.16	0.68 LC-MS 3	151.2

對掌性分離

表55中列舉藉由製備型HPLC經對掌性固定相分離之對映異構體或非對映異構體。分離之條件為：

方法CS1：管柱DaiCel ChiralPak IB(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 90%庚烷及溶離劑B 10% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS2：管柱DaiCel ChiralPak IB(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 95%庚烷及溶離劑B 15% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS3：管柱DaiCel ChiralPak OD(20 mm×250 mm，10 μm)，溶離劑A 95%庚烷及溶離劑B 5% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS4：管柱DaiCel ChiralPak AD-H(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 60%庚烷及溶離劑B 40% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS5：管柱DaiCel ChiralPak AD-H(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 95%庚烷及溶離劑B 5% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS6：管柱DaiCel ChiralPak OD-H(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 85%庚烷及溶離劑B 15% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS7：管柱DaiCel ChiralPak AD-H(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 85%庚烷及溶離劑B 15% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS8：管柱DaiCel ChiralPak AD-H(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 80%庚烷及溶離劑B 20% EtOH，流速：16 mL/min。

方法CS9：管柱DaiCel ChiralPak AD-H(30×250 mm，5 μm)，溶離劑A 90%庚烷及溶離劑B 10% EtOH，流速：34 mL/min。

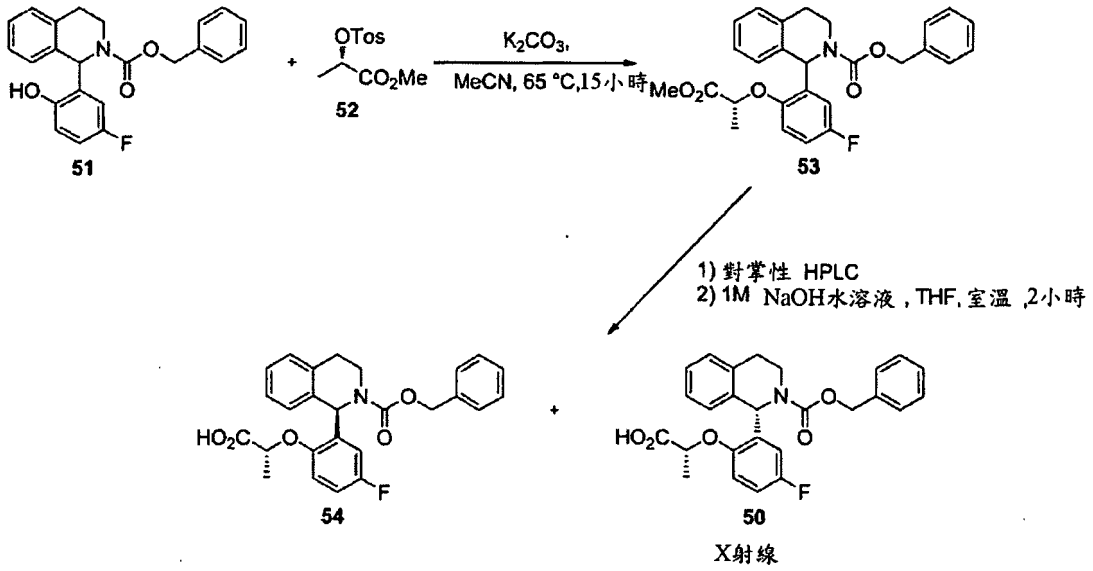
表 55

光學純中間物	化學式 MW HPLC方法	t_R [min] LC-MS 方法	MS數據 m/z $[M+H]^+$
(S)-1-(5-氰基-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C28H26N2O5 470.52 CS1	0.94 LC-MS 2	471.1
(S)-1-(2-乙氧羰基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5F 463.50 CS2	0.99 LC-MS 2	464.0
(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5Cl 479.96 CS2	1.04 LC-MS 2	480.1
(S)-1-[5-氟-2-((S)-1-甲氧羰基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5F 463.50 CS3	1.08 LC-MS 2	464.2
(S)-1-[5-氟-2-((R)-1-甲氧羰基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H26NO5F 463.50 CS3	1.09 LC-MS 2	464.1
(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H25NO5ClF 497.95 CS4	1.06 LC-MS 3	498.1
{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸乙酯(非對映異構體1)	C29H28NO4F 473.54 CS1	0.97 LC-MS 2	474.1
{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸乙酯(非對映異構體2)	C29H28NO4F 473.54 CS1	0.97 LC-MS 2	474.1
(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C26H21N2O5F 460.46 CS5	0.90 LC-MS 3	461.1
(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H27 NO5ClF 463.93 CS5	1.04 LC-MS 3	464.1
(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H28NO5Cl 445.94 CS6	1.04 LC-MS 3	446.0
(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H26 NO5ClF2 481.92 CS7	1.05 LC-MS 3	482.1
(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	C24H27 NO5ClF 463.93 CS7	1.04 LC-MS 3	464.3

(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H24 NO5ClF2 515.94 CS8	1.05 LC-MS 3	516.1
(S)-1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	C27H25 NO5ClF 497.95 CS8	1.05 LC-MS 3	497.6
1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(對映異構體1)	C23H26 NO5Cl 431.91 CS9	1.01 LC-MS 3	432.3
1-(5-氯-2-乙氧羰基甲氧基-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸第三丁酯(對映異構體2)	C23H26 NO5Cl 431.91 CS9	1.01 LC-MS 3	432.3
{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸乙酯	C29H28 NO4Cl 490.00 CS1	1.04 LC-MS 3	490.0

測定立體化學組態

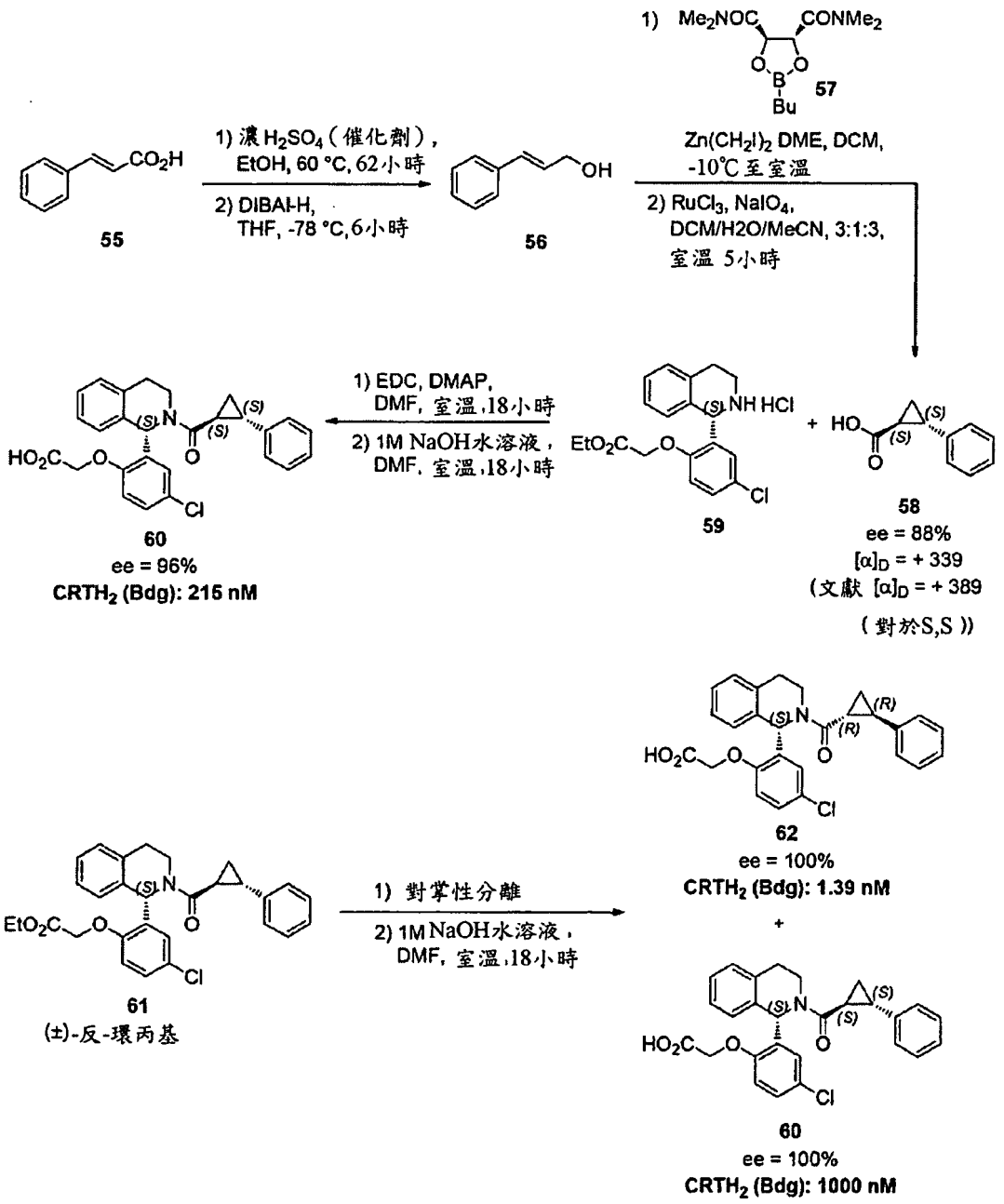
藉由對根據如流程20所述之程序獲得之化合物**50**進行X射線分析來評估四氫異喹啉之絕對組態。外消旋苯酚**51**經對映純甲苯磺酸酯**52**(在NEt_3及三乙胺鹽酸鹽存在下用甲苯磺醯氯處理相應可購得醇時所獲得)烷基化，其中假定烷基化反應經由翻轉進行。藉由對掌性製備型HPLC(條件：管柱Daicel ChiralPak OD(20 mm×250 mm，10 μm)，溶離劑A 95%庚烷及溶離劑B 5% EtOH，流速：16 mL/min)分離所得非對映異構體之混合物**53**，得到兩種對映異構純酯，其皂化成為酸**50**及酸**54**。在CRTH2結合檢定中，酸**50**更具活性；其藉由緩慢蒸發於DCM中之溶液而結晶，且用於X射線分析。



流程20.測定四氫異喹啉之絕對立體化學組態。

遵循Charette等人(JACS **1998**, *120*, 11943-11952)開發之不對稱合成來評估苯基環丙基環之絕對組態。使可購得之肉桂酸**55**酯化且還原，得到高烯丙醇**56**，其在化學計算量的配位體**57**存在下發生不對稱西蒙-史密斯(Simmons-Smith)環丙烷化。接著氧化所得醇，得到所需酸**58**。獲得對映異構過量88%之酸**58**，且藉由與公開之資料(S. J. Cho等人，J. Med. Chem. **2009**, *52*, 1885-1902)相比較來確證(S,S)判定(assignment)。在EDC作為活化劑及DMAP作為鹼存在下酸**58**與胺**59**醯胺偶合，之後發生皂化反應得到最終化合物**60**。獲得對映異構過量96%之化合物**60**，且其在放射性配位體置換檢定(下文所述)中經量測具有拮抗活性，IC_{50}=215 nM。比較而言，藉由製備型HPLC經對掌性固定相(條件：管柱Daicel ChiralPak IB(20 mm×250 mm，5 μm)，溶離劑A 90%庚烷及溶離劑B 10% EtOH，流速：16 mL/min)分離非對映異構體混合物**61**，得到兩種對映異構純酯。所得兩種酯在1 M NaOH水溶液存在下皂化，得到兩種光學純酸**62**及**60**；由此獲得之酸**60**

與由中間物**58**及**59**獲得之酸具有相同滯留時間，且其在放射性配位體置換檢定中顯示為活性較差之異構體(**62**：IC_{50}=1.39 nM；**60**: IC_{50}=1000 nM)。藉由對掌性層析獲得之含有苯基-環丙基-羰基部分之其他實例之立體化學組態進行類似判定，意謂假定更具活性之異構體在環丙基環之兩個立體異構中心具有(R,R)-組態。



流程21.測定苯基環丙基部分之絕對立體化學組態。

生物檢定：

hCRTH2受體膜之製備及放射性配位體置換檢定：

首先，使用橡膠澱帚將重組HEK293-hCRTH$_2$細胞自培養盤中剝離至5 ml緩衝液A/培養盤(緩衝液A：5 mM Tris、1 mM $MgCl_2$-$6H_2O$，pH=7.4)。接著將細胞轉移至離心管中且在400 g下離心5分鐘。使細胞集結粒再懸浮於相同緩衝液中且在-80℃下冷凍各管。將細胞解凍且藉由使用polytron均質機進行均質化(30秒)來產生膜片段。接著在3000 g下離心膜片段20分鐘且再懸浮於緩衝液C(緩衝液C：75 mM Tris、25 mM $MgCl_2$、250 mM蔗糖，pH 7.4)中。將膜片段之等分試樣儲存於-20℃下。

以250 µl之最終檢定體積執行結合檢定。首先，將25 µl先前用結合緩衝液(結合緩衝液：50 mM Tris-Base、100 mM NaCl、1 mM EDTA、0.1% BSA(無蛋白酶)、0.01% NaN_3、10 mM $MnCl_2$，pH 7.0)稀釋之測試化合物置於各孔中。添加75 µl結合緩衝液之後，將50 µl放射性配位體^{3}H-PGD_2(2.5 nM(每孔220.000 dpm)，來自ANAWA ART0662)添加至各孔中。藉由添加100 µl CRTH$_2$膜片段起始結合檢定，達到每孔20 µg之最終濃度。對於非特異性結合，將PGD_2添加至反應混合物中達到最終濃度10 mM。在室溫下培育此檢定混合物90分鐘，接著經由在0.5%聚伸乙亞胺(PEI)中預先浸泡3小時之GF/C過濾器96孔培養盤過濾。用冰冷結合緩衝液洗滌過濾孔三次。接著，將40 µl Microscint-40(Packard)添加至各孔中且用Topcount(Packard)定量殘餘放射性。

例示化合物之拮抗活性呈現於下表中。

實例	名稱	IC_{50} [nM]
1	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	7.6
2	1-[2-((S)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	499
3	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	62.7
4	(±)-1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	10.5
5	(±)-7-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	81.2
6	(±)-1-(2-羧基甲氧基-4,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	30.1
7	(±)-5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	7.9
8	1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	39.5
9	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	35.5
10	(±)-1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	74
11	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	13.3
12	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.59
13	1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氰基-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	11
14	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	18.8
15	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	10.1
16	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.34
17	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-二甲基胺磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	889
18	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	5.43
19	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	9.38
20	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	50.7
21	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	6.87

22	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-異丙基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	483
23	(±)-1-(6-羧基甲氧基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	227
24	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	83.7
25	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	2.52
26	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.52
27	(S)-1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	12.1
28	(S)-1-[2-((S)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	443
29	{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸 (非對映異構體1)	7.72
30	{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸 (非對映異構體2)	912
31	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	1.41
32	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	1.99
33	(±)-1-(2-羧基甲氧基-3,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	196
34	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	7.22
35	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	19.7
36	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	57.1
37	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	19.9
38	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氯-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	20.8
39	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	22.2
40	(±)-5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	23
41	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	24.8
42	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	6.84

43	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.94
44	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	8.34
45	(±)-{2-[2-(2-苯并[d]異噁唑-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	369
46	(±)-{4-氟-2-[2-(3-甲基-3-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	916
47	(±)-{4-氟-2-[2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	198
48	(±)-{4-氟-2-[2-(2-喹啉-7-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	287
49	(±)-{4-氟-2-[2-(2-喹啉-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	35.7
50	(±)-{2-[2-(2-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	182
51	(±)-{4-氟-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	30.1
52	(±)-(2-{2-[3-(1-乙基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	600
53	(±)-(2-{2-[3-(2,6-二氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	877
54	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	32.2
55	(±)-[4-氟-2-(2-{2-[4-(5-甲基-四唑-1-基)-苯基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	800
56	(±)-(2-{2-[3-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	735
57	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	730
58	(±)-{2-[2-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	123
59	(±)-{2-[2-(3-苯并噻唑-2-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	794
60	(±)-{2-[2-(2-聯苯-4-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	577
61	(±)-{4-氟-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	846
62	(±)-{2-[2-(2-1H-苯并咪唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	794
63	(±)-{2-[2-(2-1,3-二氫-異吲哚-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	871
64	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	49.7

65	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	191
66	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	27.5
67	{4-氟-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	15.5
68	(±)-{4-氟-2-[2-(2-環丙基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	508
69	(±)-{4-氟-2-[2-(2H-吡烯-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	377
70	(±)-{4-氟-2-[2-(3-甲氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	139
71	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	291
72	(±)-{4-氟-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	44
73	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	4.13
74	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	1.42
75	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	3.68
76	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	4.46
77	{4-氟-2-[2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	134
78	(±)-{2-[2-(2-苯并咪唑-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	51.1
79	(±)-{4-氟-2-[2-(2-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	62.9
80	(±)-{4-氟-2-[2-(2-吲唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	46.9
81	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	27.5
82	(4-氟-2-{2-反-[2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	4.8
83	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(1-苯基-1H-咪唑-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	422
84	(4-氟-2-{2-[3-(4-側氧基-2-苯基-噻唑啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	28.4
85	(±)-[4-氟-2-(2-{3-[3-(2,3-二甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-丙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	18.9
86	(±)-(2-{2-[2-(聯苯-2-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	422

87	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	17.8
88	(±)-{4-氯-2-[2-(3-對甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	148
89	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	37.9
90	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	45.8
91	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	113
92	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	2.86
93	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	12.9
94	(±)-{4-氯-2-[2-(3-間甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	16.2
95	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	27.5
96	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	172
97	(±)-{4-氯-2-[2-(4-對甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	9.7
98	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	124
99	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	296
100	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	205
101	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	19.6
102	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	7.53
103	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	11.2
104	(±)-{4-氯-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	28.6
105	(±)-{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸	9.95
106	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	4.06
107	(±)-{4-氯-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	20.6
108	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(3-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	35.9

109	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	16.9
110	(±)-{4-氯-2-[2-(4-間甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	41.2
111	(±)-{4-氯-2-[2-(4-鄰甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	45
112	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(3-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	23.4
113	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	25.5
114	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(3-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	34.5
115	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	27
116	{4-氯-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	5.42
117	{4-氯-2-[5-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	32.5
118	(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	95.4
119	(±)-{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸	30.9
120	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	33.3
121	(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	52.3
122	(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(3-苯基-丙炔醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	196
123	(±)-{4-氟-2-[2-(3-苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	152
124	(±)-[4-氟-2-(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	417
125	(±)-{4-氟-2-[2-(2-苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	175
126	(±)-{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	20
127	(±)-{4-氟-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	29
128	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	69
129	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	280
130	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	270

131	(±)-(2-{2-[3-(2-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	48
132	(±)-(2-{2-[3-(3-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	86
133	(±)-(2-{2-[3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	126
134	(±)-{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	31
135	(±)-{4-氟-2-[2-(2-萘-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	42.2
136	(±)-{4-氟-2-[2-(2-鄰甲苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	119
137	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	314
138	(±)-(2-{2-[2-(2-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	101
139	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	233
140	(±)-{4-氟-2-[2-(2-茚滿-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	36.4
141	(±)-(4-氟-2-{2-[(E)-3-(2-氟-苯基)-丙烯醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	835
142	(±)-{4-氟-2-[2-((E)-3-鄰甲苯基-丙烯醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	349
143	(±)-{4-氟-2-[2-(5-苯基-戊醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	395
144	(±)-{4-氟-2-[2-(3-苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	73.9
145	(±)-(4-氟-2-{2-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	983
146	(±)-{2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	61.3
147	(±)-{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	57.6
148	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	132
149	(±)-(4-氟-2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	42.7
150	(±)-(2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	6.16
151	(±)-(4-氟-2-{2-[(反)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體1)	264
152	(±)-(4-氟-2-{2-[(反)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體2)	33.4

153	(±)-{4-氯-2-[2-((反)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體1)	123
154	(±)-{4-氯-2-[2-((反)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體2)	4.83
155	(±)-(4-氯-2-{2-[(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體1)	166
156	(±)-(4-氯-2-{2-[(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸(非對映異構體2)	14.2
157	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	45.3
158	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2,4-二氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	37.6
159	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	21.2
160	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	16.4
161	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	116
162	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基硫基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	115
163	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.21
164	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	0.94
165	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	5
166	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,2-二甲基-丙酯	120
167	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯	42
168	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苯酯	109
169	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯酯	451
170	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苯酯	169
171	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯	47.7
172	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯	59.8
173	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苯酯	102
174	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	5.75
175	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯	8.75

176	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯	10.4
177	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氟-苯基)-乙酯	27.5
178	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苯酯	687
179	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯	39.5
180	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	151
181	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	572
182	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-甲烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	308
183	(±)-1-(5-苯磺醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	64
184	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-乙烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	346
185	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	78.7
186	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	311
187	(±)-5-苯磺醯基-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	241
188	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-嘧啶-5-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	89.4
189	(±)-1-(4-羧基甲氧基-4'-氟-聯苯-3-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	23.3
190	(±)-(2-{2-[2-(3-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	16.9
191	(±)-(2-{2-[2-(4-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	33.3
192	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	11.1
193	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(3-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	27.7
194	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(4-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	90.2
195	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(3-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	36.3
196	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(4-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	146
197	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	323

198	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	19
199	(±)-[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸	54
200	(±)-[4-氟-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	31
201	(±)-{4-氟-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	21
202	(±)-{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	7.29
203	(±)-{2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	27.9
204	(±)-(2-{2-[2-(2-氯-苯基)-乙基胺甲醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	83
205	(±)-{2-[2-(2-苯磺醯基胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸	928
206	(±)-(2-{2-[2-(3,5-二甲基-異噁唑-4-磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	819
207	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(3-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	347
208	(±)-(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	983
209	(±)-(2-{2-[2-(3,4-二氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	644
210	(±)-(2-{2-[2-(N-苯磺醯基-N-甲基-胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸	423
211	(±)-[4-氟-2-(2-{2-[N-(3-氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	261
212	(±)-[2-(2-{2-[N-(3,4-二氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸	920
213	(±)-1-(5-胺甲醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	344
214	(±)-1-[2-羧基甲氧基-5-(5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	147
215	(±)-1-(2-羧基甲氧基-4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	27
216	(±)-1-(2-羧基甲氧基-6-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	182
217	(±)-1-[2-(3-羧基-丙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	110
218	(±)-{4-氰基-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	13.4
219	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.72
220	(R)-1-[2-(1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	21

221	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	2.91
222	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基胺基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	141
223	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-1-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	7.01
224	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	12.7
225	(±)-{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄硫基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	76.5
226	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	5.23
227	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-溴-苄酯	7.21
228	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯	71.3
229	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.95
230	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	12.8
231	1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯(對映異構體1)	2.65
232	{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	1.39
233	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯	4.55
234	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	3.61
235	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-苄酯	5.62
236	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-三氟甲基-苄酯	5.59
237	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲氧基-苄酯	4.02
238	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	12.6
239	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-苄酯	17.7
240	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-三氟甲基-苄酯	18.6
241	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氯-苄酯	0.96
242	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氯-苄酯	1.07
243	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氯-苄酯	6.48

244	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲氧基-苄酯	7.67
245	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲基-苄酯	2.87
246	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲基-苄酯	3.43
247	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-苄酯	17.3
248	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氟-苄酯	3.3
249	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯	3.86
250	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氟-苄酯	6.84
251	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4,6-三甲基-苄酯	12.3
252	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-6-氟-苄酯	3.98
253	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氟-苄酯	6.52
254	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲氧基-苄酯	16
255	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲氧基-苄酯	4.9
256	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-吡啶-3-基甲酯	14.1
257	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氰基-苄酯	5.72
258	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氟-苄酯	7.54
259	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-氯-2-氟-苄酯	5.29
260	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-5-氟-苄酯	15.1
261	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸(S)-1-苯基-乙酯	97.1
262	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環己基甲酯	9.43
263	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吡唑-3-基甲酯	7.91
264	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環戊基甲酯	13.1
265	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯	37.6

266	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯	24.5
267	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯	21.2
268	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環丙基甲酯	27.7
269	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-吡唑-1-基甲酯	4.95
270	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-異噁唑-3-基甲酯	8.31
271	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲酯	12
272	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氯-苄酯	17.1
273	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯	2.04
274	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯	2.42
275	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯	5.01
276	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯	1.82
277	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯	0.77
278	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯	1.28
279	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯	0.87
280	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯	0.35
281	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯	4.8
282	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯	3.96
283	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯	7.56
284	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯	0.86
285	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯	3.17
286	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯	2.67
287	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	0.20

288	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	0.41
289	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯	2.94
290	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯	0.48
291	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯	8.92
292	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯	2.08
293	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-乙酯	98.1
294	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯	1.94
295	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯	7.41
296	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯	1.72
297	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯	1.06
298	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯	2.49
299	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯	6.83
300	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯	6.39
301	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯	4.55
302	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯	5.7
303	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯	5.05
304	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯	5.39
305	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯	2.13
306	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯	3.12
307	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯	3.34
308	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯	1.69
309	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯	4.77

310	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯	5.14
311	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯	11
312	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	4.65
313	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	2.37
314	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯	9.8
315	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯	2.82
316	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯	5.07
317	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯	14.7
318	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-乙酯	138
319	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯	1.44
320	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯	0.52
321	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯	1.84
322	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯	0.53
323	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯	1.2
324	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯	6.26
325	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯	21.3
326	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯	8.67
327	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯	3.38
328	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯	3.2
329	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯	5.9
330	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯	10.6
331	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯	7.29

332	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯	7.65
333	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯	45.7
334	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯	4.95
335	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯	13.3
336	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯	11.5
337	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	3.61
338	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯	3.13
339	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯	11.5
340	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯	5.17
341	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯	11.1
342	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯	17.9
343	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-乙酯	266
344	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯	37.8
345	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯	12.4
346	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯	1.16
347	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯	0.87
348	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯	0.40
349	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	8.99
350	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	3.38
351	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯	3.27
352	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	1.87
353	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	2.79

354	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯	7.72
355	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	2.01
356	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯	3.58
357	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	1.23
358	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯	2.84
359	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯	1.79
360	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-苄酯	18.8
361	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苄酯	22.8
362	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氟-苄酯	14.3
363	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-三氟甲基-苄酯	34.1
364	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苄酯	16.5
365	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	37.8
366	(±)-1-(2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	41.5
367	(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	4.89
368	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	20.7
369	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	195
370	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-三氟甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	80.6
371	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氰基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	53.1
372	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	596
373	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	433
374	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	12.3
375	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氯-6-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	81.8

376	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	32.5
377	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	9.71
378	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	11.6
379	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	16.8
380	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(7-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	24.3
381	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	31.6
382	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	20.7
383	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	8.5
384	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	14.8
385	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	51.2
386	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	11.6
387	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	36.7
388	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	25.7
389	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2,3-二甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	70.4
390	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	7.52
391	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	158
392	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(7-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	273
393	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	154
394	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(6-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	185
395	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	28.4
396	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(5-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	152
397	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	32.1

398	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(6-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	64.7
399	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(4-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	144
400	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(7-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	678
401	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(6-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	46.9
402	(4-氯-2-{(S)-2-[3-(4-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	170
403	(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	79.1
404	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	42.6
405	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-三氟甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	451
406	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	26.8
407	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	34.9
408	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	177
409	(±)-{4-氯-2-[2-(2-苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	74
410	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	70.7
411	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	25.7
412	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	40.2
413	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	70.5
414	(±)-{4-氯-2-[2-(2-對甲苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	126
415	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	210
416	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	215
417	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	187
418	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	16.3
419	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(4-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	958

420	(±)-{4-氯-2-[2-(反-2-對甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	103
421	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	24
422	(±)-{4-氯-2-[2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	5.58
423	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	6.62
424	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	12
425	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	30.6
426	(±)-(4-氯-2-{2-[反-2-(3-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	93.8
427	(±)-{4-氯-2-[2-(反-2-間甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	46.6
428	(±)-{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	1.33
429	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	2.21
430	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(反-2-氯-苯基)-環丙羰基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	9.37
431	(±)-{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	3.56
432	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	40.6
433	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	90.1
434	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	33.3
435	(±)-{4-氯-2-[6-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	46.5
436	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	5.73
437	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	5.23
438	(±)-(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	91.1
439	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(甲基-苯基-胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	379
440	(±)-(4-氯-2-{2-[4-(2-側氧基-吡咯啶-1-基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	55.7
441	(±)-{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	12.7

442	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	347
443	(±)-{4-氯-2-[2-(2-苯胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	855
444	(±)-{4-氯-2-[2-(2-1,3-二氫-異吲哚-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	667
445	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	130
446	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	175
447	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	13.9
448	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	35.4
449	(±)-{4-氯-2-[2-(3-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	26.1
450	(±)-{4-氯-2-[2-(3-異丁氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	403
451	(±)-{2-[2-(3-苯并咪唑-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸	64.1
452	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-甲基-2-側氧基-噻唑-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	500
453	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-側氧基-噻唑啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	312
454	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2,4-二甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	69.6
455	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	200
456	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,4-二甲基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	43.6
457	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1,2-二甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	60.8
458	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	47.5
459	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	160
460	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-乙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	67.8
461	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-乙氧基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	185
462	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-甲基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	80.9
463	(±)-{4-氯-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	12.1

464	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-異丙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體1)	789
465	{4-氯-2-[(S)-2-(反-2-異丙基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸(非對映異構體2)	53.5
466	(±)-{4-氯-2-[2-(2,2-二甲基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	24.2
467	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	396
468	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	759
469	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	132
470	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	152
471	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	87.6
472	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	109
473	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二氯-吡啶-4-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	650
474	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	198
475	(±)-[4-氯-2-(2-{2-[2-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-3-基氧基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	337
476	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	164
477	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	288
478	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-氟-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	232
479	(±)-(2-{2-[2-(2-胺甲醯基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氯-苯氧基)-乙酸	199
480	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氰基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	104
481	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	143
482	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氟-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	199
483	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	470
484	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	161
485	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	316

486	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	371
487	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氯-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	400
488	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(3-甲基-吲哚-1-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	108
489	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-吲哚-1-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	319
490	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	15.1
491	(±)-{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	19.8
492	(±)-[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸	16.6
493	(±)-[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸	22.5
494	(±)-{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	17
495	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	24.1
496	(±)-[2-(2-丁基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸	62.7
497	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-(4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	793
498	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-嘧啶-5-基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	381
499	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	25.4
500	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	12.9
501	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	8.12
502	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	56.2
503	{4-氯-2-[2-反-(2-苯基-環丙羰基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	11.2
504	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	33
505	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吡啶-3-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	189
506	(±)-{4-氯-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	78.8
507	(±)-{4-氯-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	129
508	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-乙基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	127

509	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	37.8
510	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	180
511	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	14.8
512	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	42.5
513	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	25.9
514	(±)-{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	38.8
515	(±)-{4-氯-2-[2-(3-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	60.1
516	(±)-{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	12.5
517	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	123
518	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	20.1
519	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	37.4
520	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	130
521	(±)-(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	9.11
522	(±)-(4-氯-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	11.7
523	(4-氯-2-{2-反-[2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	40.5
524	(4-氯-2-{2-反-[2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	81.3
525	(4-氯-2-{2-反-[2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸	13.5
526	(±)-{4-氯-2-[5-氟-2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	4.53
527	(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	8.12
528	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	33.2
529	(4-氯-2-{2-[3-(4-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	78
530	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	101

531	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	30.9
532	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	40.7
533	(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	6.09
534	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	12.9
535	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	15.1
536	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	110
537	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體1)	25.8
538	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	704
539	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	235
540	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	633
541	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	865
542	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	881
543	(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	353
544	(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	340
545	(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	982
546	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	210
547	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	272
548	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	715
549	(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	180
550	(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	240
551	(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸(對映異構體2)	292
552	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	19.6

553	(±)-{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	17.4
554	(±)-{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	25.7
555	(±)-[2-(2-苄基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸	14.5
556	(±)-[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸	11.7
557	(±)-{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸	13.7
558	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氯-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	16.9
559	(±)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯	11.2
560	{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	3.27
561	{4-氯-2-[(S)-2-((1S,2S)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸	274
562	(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	3.75
563	(4-氯-2-{(S)-2-[(1S,2S)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	264
564	(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	4.29
565	(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	2.64
566	(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸	2.17
567	(S)-1-(5-氯-2-(2-氰胺基-2-側氧基乙氧基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸苄酯	370
568	(S)-1-[5-氯-2-(2-側氧基-2-三氟甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	9.18
569	(S)-1-(5-氯-2-羥基胺甲醯基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	120
570	(±)-1-[5-氯-2-(1H-四唑-5-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	355
571	(S)-1-[5-氯-2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,3,4]噁二唑-2-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	55
572	(±)-1-[5-氯-2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	325
573	(±)-1-[5-氯-2-(3-羥基-異噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯	15.3

放射性配位體置換檢定-人血清白蛋白(HSA)：

在人血清白蛋白(HSA)存在下如上所述執行放射性配位體置換檢定，其中進行以下修改。結合緩衝液-HSA：結合緩衝液+來自人類血清A1887之0.5% Sigma白蛋白(替代0.1% BSA)。將25 µl體積之先前用結合緩衝液-HSA稀釋之測試化合物置於各孔中。添加75 µl結合緩衝液-HSA之後，將50 µl ^{3}H-PGD$_2$(2.5 nM(每孔220.000 dpm)，來自ANAWA ART0662)添加至各孔中。其餘方案與如上所述一致。

參考文獻：

Shimizu T, Yamashita A, Hayaishi O. Specific binding of prostaglandin D2 to rat brain synaptic membranes. J. Biol. Chem. 1982。第257卷：13570-13575。

Fortini A, Modesti PA, Abbate R, Gensini GF, Neri Serneri GG. Heparin does not interfere with prostacyclin and prostaglandin D2 binding to platelets. Thromb. Res.1985。第40卷：319-328。

Sawyer N, Cauchon E, Chateauneuf A, Cruz RP, Nicholson DW, Metters KM, O'Neill GP, Gervais FG. Molecular pharmacology of the human PGD2 receptor CRTH2. Br. J. of Pharmacol. 2002。第137卷：1163-1172。

人血漿之嗜伊紅血球形變檢定

簽署知情同意書之後，根據經瑞士巴塞爾倫理委員會(ethics committee of Basel, Switzerland)批准之方案藉由靜脈穿刺抽取血樣。使用Polymorphprep™方法(Axis-Shield)分離多形核白血球(含有嗜伊紅血球、嗜鹼性白血球及嗜

中性白血球)。簡言之，將抗凝全血層加至Polymorphprep梯度(密度為1.113 g/ml)上，且在500 g下離心30 min。收集多形核細胞部份且藉由低滲生理食鹽水溶解來消耗紅血球。

使多形核細胞以5×10^6個細胞/毫升再懸浮於檢定緩衝液(含有Ca^{2+}/Mg^{2+}之1×PBS，補充有0.1% BSA、10 mM HEPES及10 mM葡萄糖，pH 7.4)中，且在室溫下用抗CD49d-APC(APC=別藻藍蛋白)染色1小時。於人血漿中預培育各種濃度之測試化合物10分鐘(用凝血酶抑制劑抗凝)。接著，將人血漿添加至多形核細胞中達到50%之最終檢定體積，其中多形核細胞為4×10^6個細胞/毫升。在37℃下培育10分鐘之後，在37℃下藉由添加最終濃度為100 nM之PGD_2活化多形核細胞5分鐘。藉由添加0.5 ml三聚甲醛(1%)中止活化。

用三聚甲醛固定後立即藉由FACSCanto流式細胞儀(BD Biosciences)分析樣品，且藉由目標細胞之前向散射(FSC)及側向散射(SSC)特徵鑑別目標細胞。嗜伊紅血球由抗CD49d-APC信號及其特徵性側向散射(SSC)概況來鑑別。指示嗜伊紅血球活化之形變反應以前向散射增加之細胞的百分比來定量。

細胞內鈣移動檢定(FLIPR)：

在標準哺乳動物細胞培養條件(37℃，於5% CO_2之濕潤氛圍中)下，由單個插入表現載體pcDNA5(Invitrogen)中在細胞巨大病毒啟動子控制下穩定表現hCRTH2受體之細胞

(HEK-293)於補充有10%胎牛血清(Bioconcept, Switzerland)之DMEM(低葡萄糖含量，Gibco)培養基中生長至匯合。使用解離緩衝液(含0.02% EDTA之PBS，Gibco)自培養皿剝離細胞1分鐘，且藉由在室溫下200 g下於檢定緩衝液(等份之漢克氏BSS(Hank's BSS)(HBSS, Bioconcept)及DMEM(低葡萄糖含量，無酚紅，Gibco))中離心5分鐘來收集。在檢定緩衝液中，在1 μM Fluo-4及0.04% Pluronic F-127(皆得自Molecular Probes)及20 mM HEPES(Gibco)存在下培育45分鐘(37℃及5% CO_2)之後，用檢定緩衝液洗滌細胞且再懸浮於檢定緩衝液中，接著以每孔66 μl含50,000個細胞接種於384孔FLIPR檢定培養盤(Greiner)上，且藉由離心沈降。

於DMSO中以10 mM濃度配製測試化合物之儲備溶液，且用檢定緩衝液連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度。前列腺素D_2(Biomol, Plymouth Meeting, PA)用作促效劑。

根據製造商之標準說明書操作FLIPR Tetra儀器(Molecular Devices)，添加4 μl 10 mM測試化合物溶解於DMSO中之溶液，且在實驗之前用檢定緩衝液稀釋以獲得所需最終濃度。接著添加10 μl 80 nM前列腺素D_2(Biomol, Plymouth Meeting, PA)於補充有0.8%牛血清白蛋白(脂肪酸含量<0.02%, Sigma)之檢定緩衝液中之溶液，獲得分別為10 nM及0.1%之最終濃度。在λ_{ex}=488 nm及λ_{em}=540 nm下監測添加測試化合物前後之螢光改變。在減去基線值之後輸出添加前列腺素D_2之後高於基礎水準之發射峰值。在減

去基線值(未添加前列腺素D_2)之後，相對於高水準對照物(未添加測試化合物)校正數值。使用程式XLlfit 3.0(IDBS)將數據擬合成方程(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))之單點劑量反應曲線且計算IC_{50}值。

201201805

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：100123560

※ 申請日：100.7.4　　※IPC 分類：~~C07D~~; A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

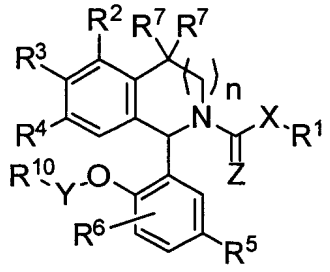
一、發明名稱：（中文/英文）

1-苯基取代之雜環衍生物及其作為前列腺素D2受體調節劑之用途

1-PHENYL-SUBSTITUTED HETEROCYCLYL DERIVATIVES AND THEIR USE AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR MODULATORS

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之1-苯基取代之雜環衍生物，

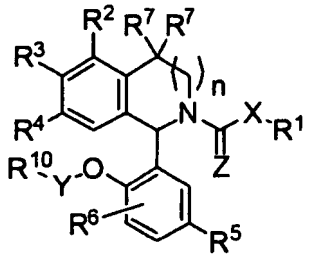


(I)

其中X、Y、Z、n、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^{10}係如發明說明所述；及其作為前列腺素受體調節劑，最特別作為前列腺素D_2受體調節劑在治療各種前列腺素介導之疾病及病症中之用途；並關於含有此等化合物之醫藥組合物及其製備方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to 1-phenyl-substituted heterocyclyl derivatives of the formula (I),

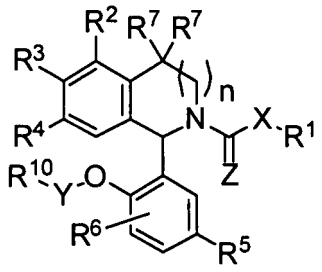


(I)

wherein X, Y, Z, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^{10} are as described in the description and their use as prostaglandin receptor modulators, most particularly as prostaglandin D_2 receptor modulators, in the treatment of various prostaglandin-mediated diseases and disorders, to pharmaceutical compositions containing these compounds and to processes for their preparation.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



(I)

其中

X 表示-NH-、-O-或一鍵；

Y 表示(C_1-C_4)烷二基；

Z 表示O或S；

n 表示0或1；

R^1 表示

(C_4-C_6)烷基；

(C_1-C_4)烷基，其經(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基-(C_1-C_2)烷氧基、視情況經取代之雜芳基硫基或-NR^8R^9單取代；

(C_2-C_4)烯基，其經視情況經取代之芳基單取代；

(C_2-C_4)炔基，其經視情況經取代之芳基單取代；

(C_3-C_6)環烷基，其經(C_1-C_4)烷基單取代或二取代，經(C_1-C_4)烷氧基單取代，經視情況經取代之芳基單取

代或經視情況經取代之雜芳基單取代；

視情況經取代之芳基；或

10員部分不飽和環系統；

R^2表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯磺醯基或(C_1-C_4)烷基磺醯胺基；

R^3表示氫、(C_1-C_4)烷氧基或鹵素；

R^4表示氫、(C_1-C_4)烷氧基、鹵素、(C_1-C_4)烷基磺醯基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^5表示氫、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)氟烷基、鹵素、氰基、$-CONH_2$、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、(C_1-C_4)烷基磺醯基、苯磺醯基或二甲胺基-磺醯基；及

R^6表示氫或鹵素；或

R^5及R^6一起形成亞甲二氧基；

R^7表示氫或甲基；

R^8表示氫或甲基；

R^9表示視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基磺醯基或視情況經取代之雜芳基磺醯基；及

R^{10}表示$-C(O)OH$、$-C(O)NH-CN$、$-C(O)NH-OH$、$-C(O)NH-S(O)_2CF_3$或視情況經取代之雜芳基；

其限制條件為若X表示-NH-或一鍵，則R^1不為視情況經取代之芳基；

或該化合物之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

X 表示-O-或一鍵；

Y 表示甲二基；

Z 表示O；

n 表示0或1；

R^1 表示

$(C_1$-$C_2)$烷基，其經視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基-$(C_1$-$C_2)$烷氧基單取代；或

環丙基，其經視情況經取代之芳基單取代；

R^2 表示氫、三氟甲基或氟；

R^3 表示氫或氟；

R^4 表示氫；

R^5 表示鹵素或氰基；

R^6 表示氫；

R^7 表示氫；及

R^{10} 表示-C(O)OH；

或該化合物之鹽。

3. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中

X 表示-O-；

或該化合物之鹽。

4. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中

X 表示一鍵；

或該化合物之鹽。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中

Z 表示O；

或該化合物之鹽。

6. 如請求項1或3至5中任一項之化合物，其中

R^1 表示

$(C_1\text{-}C_4)$烷基，其經$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之芳基-$(C_1\text{-}C_2)$烷氧基或視情況經取代之雜芳基-$(C_1\text{-}C_2)$烷氧基單取代；或

環丙基，其經$(C_1\text{-}C_4)$烷基單取代或二取代，經視情況經取代之芳基單取代或經視情況經取代之雜芳基單取代；

或該化合物之鹽。

7. 如請求項1或3至6中任一項之化合物，其中

R^2 表示氫、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$氟烷基或鹵素；

或該化合物之鹽。

8. 如請求項1或3至7中任一項之化合物，其中

R^4 表示氫或鹵素；

或該化合物之鹽。

9. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中

R^5 表示鹵素或氰基；

或該化合物之鹽。

10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中

R^7 表示氫；

或該化合物之鹽。

11. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中

R^{10} 表示-C(O)OH；

或該化合物之鹽。

12. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-((S)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

7-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-4,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異

喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(5-溴-2-羧基甲氧基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-6,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氰基-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-二甲基胺磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲

酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-異丙基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(6-羧基甲氧基-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-[2-((R)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-[2-((S)-1-羧基-乙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

{4-氟-2-[(S)-2-((反)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-3,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹

啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-氯-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

5-溴-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-5,7-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

{2-[2-(2-苯并[d]異噁唑-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-甲基-3-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹

啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-萘-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-喹啉-7-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-喹啉-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(2-{2-[3-(1-乙基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(2,6-二氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

[4-氟-2-(2-{2-[4-(5-甲基-四唑-1-基)-苯基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

(2-{2-[3-(6-氯-3-側氧基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{2-[2-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(3-苯并噻唑-2-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-聯苯-4-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-1H-苯并咪唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-1,3-二氫-異吲哚-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-環丙基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2H-吃烯-3-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-甲氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苯基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-吲哚-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苯并咪唑-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-吲唑-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-反-[2-(2-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(1-苯基-1H-咪唑-2-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-側氧基-2-苯基-噻唑啶-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

[4-氯-2-(2-{3-[3-(2,3-二甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-丙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

(2-{2-[2-(聯苯-2-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氯-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-對甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氯-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-間甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-對甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-苯氧基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(3-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-間甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-鄰甲苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(3-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(2-氯-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(3-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氯-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-5-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(3-苯基-丙炔醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

[4-氟-2-(2-苯基乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-苄氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(4-苯基-丁醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(2-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(3-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[3-(4-氯-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-萘-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-鄰甲苯氧基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(2-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(2-氟-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-茚滿-2-基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[(E)-3-(2-氟-苯基)-丙烯醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氟-2-[2-((E)-3-鄰甲苯基-丙烯醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(5-苯基-戊醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

{4-氟-2-[2-(3-鄰甲苯氧基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[4-(2-甲氧基-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[(反)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-((反)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[(反)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2,4-二氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基硫基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,2-二甲基-丙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苯酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苯酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-氯-苯基)-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-7-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-甲烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(5-苯磺醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-乙烷磺醯基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-乙烷磺醯基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

5-苯磺醯基-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-嘧啶-5-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(4-羧基甲氧基-4'-氟-聯苯-3-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(2-{2-[2-(3-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(4-氯-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(3-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(4-甲基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(3-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(4-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-甲氧基-苄氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸；

[4-氟-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氟-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

(2-{2-[2-(2-氯-苯基)-乙基胺甲醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

{2-[2-(2-苯磺醯基胺基-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-4-氟-苯氧基}-乙酸；

(2-{2-[2-(3,5-二甲基-異噁唑-4-磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(3-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氟-2-{2-[2-(2-氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(3,4-二氟-苯磺醯基胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

(2-{2-[2-(N-苯磺醯基-N-甲基-胺基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-4-氟-苯氧基)-乙酸；

[4-氟-2-(2-{2-[N-(3-氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

[2-(2-{2-[N-(3,4-二氟-苯磺醯基)-N-甲基-胺基]-乙醯基}-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氟-苯氧基]-乙酸；

1-(5-胺甲醯基-2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-羧基甲氧基-5-(5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-4-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-6-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-[2-(3-羧基-丙氧基)-5-氟-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

{4-氰基-2-[2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氰基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(R)-1-[2-(1-羧基-乙氧基)-5-氯-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-5-甲烷磺醯基胺基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-1-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；及

{4-氯-2-[2-(2-甲氧基-苄硫基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

或該化合物之鹽。

13. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-溴-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-三氟甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-三氟甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4,6-三甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-6-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,4-二甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,6-二甲基-吡啶-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氰基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-氯-2-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氯-5-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環己基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吡唑-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環戊基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸異丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸丁酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-乙酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸環丙基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-吡唑-1-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氯-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3,5-二甲基-異噁唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-

1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸5-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異

喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-噻唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-甲基-異噁唑-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吡嗪-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸嘧啶-5-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3-氟-苯基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異

喹啉-2-甲酸3-甲基-3H-咪唑-4-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-吡唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噻唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并噁唑-2-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸1-甲基-1H-吲唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸吲唑-1-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苯并[d]異噁唑-3-基甲酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5,6-二氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異

喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2,3-二氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-甲氧基-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氟-苄酯；

(S)-1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸2-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-甲氧基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-氟-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸4-三氟甲基-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸3-氯-苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-7-氟-3,4-二氫-1H-異喹

啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-6-氟-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4,6-二甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(7-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-

異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-甲氧基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-6-氟-2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[3-(6-氯-吲唑-1-基)-丙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-氯-吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-

異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(4-氯-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[反-2-(3-甲氧基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(反-2-間甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{6-氟-2-[反-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(反-2-氯-苯基)-環丙羰基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[6-氟-2-(反-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四

氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{6-氟-2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[6-氟-2-(3-鄰甲苯基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{6-氟-2-[4-(2-氟-苯基)-丁醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-6-氟-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,4-二甲基-苯氧基)-乙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基)-1,2,3,4-四氫-異

喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2,2-二甲基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

[2-(2-苄基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸；

[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氟-苯基)-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-5-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

{4-氯-2-[2-反-(2-苯基-環丙羰基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異

吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(喹啉-8-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-2,3-二氫-吲哚-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(5-甲氧基-苯并[d]異噁唑-3-基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲哚-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[2-(2-氯-苄氧基)-乙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(2-氟-苯氧基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-反-[2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-反-[2-(2-氟-苯基)-環丙羰基]-2,3-二氫-1H-

異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[5-氟-2-(3-吲唑-1-基-丙醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(5-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氯-3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(3-甲基-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(6-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(4-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{2-[3-(7-氟-吲唑-1-基)-丙醯基]-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基}-苯氧基)-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(3-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

{4-氯-2-[2-(4-氟-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-

1-基]-苯氧基}-乙酸；

[2-(2-苄基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-4-氯-苯氧基]-乙酸；

[4-氯-2-(2-苯乙基胺甲醯基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)-苯氧基]-乙酸；

{4-氯-2-[2-(2-氯-苄基胺甲醯基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基]-苯氧基}-乙酸；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氯-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

1-(2-羧基甲氧基-5-氯-苯基)-4,5-二氟-1,3-二氫-異吲哚-2-甲酸苄酯；

{4-氯-2-[(S)-2-((1R,2R)-2-鄰甲苯基-環丙羰基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基]-苯氧基}-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(2-三氟甲基-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氯-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(3-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(4-氯-2-{(S)-2-[(1R,2R)-2-(4-氟-苯基)-環丙羰基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉-1-基}-苯氧基)-乙酸；

(S)-1-[5-氯-2-(2-側氧基-2-三氟甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

(S)-1-[5-氯-2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,3,4]噁二唑-2-基

甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；及

1-[5-氯-2-(3-羥基-異噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯；

或該化合物之鹽。

14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

15. 如請求項1至13中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。

16. 一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用以預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病之藥劑：慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，包含哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、全身性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管炎，如謝格-司托司症候群(Churg-Strauss syndrome)、韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、顯微性多血管炎(及器官特異性顯微性多血管炎)，嗜伊紅血球增多症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎

(Loeffler's endocarditis))、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿皰型毛囊炎(太藤氏病(Ofuji's disease))、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生併發嗜伊紅血球增多症(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(維爾斯症候群(Wells syndrome))、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥物疹併發嗜伊紅血球增多症及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多症。

17. 如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，包含哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、全身性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管炎，如謝格-司托司症候群、韋格納氏肉芽腫、顯微性多血管炎(及器官特異性顯微性多血管炎)，嗜伊紅血球增多症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎)、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿皰型毛囊炎(太藤氏病)、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生併發

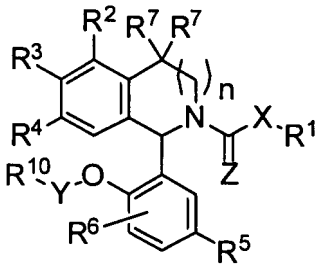
嗜伊紅血球增多症(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(維爾斯症候群)、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥物疹併發嗜伊紅血球增多症及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多症。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)