

發明專利說明書

200306800

(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：A2105477

※申請日期：A2.3.13

※IPC 分類：

A21K 31/015
C07C 13/615

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

珍妮佛 班尼特

JENNIFER BENNETT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 S-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 傑瑞德利克 萊魯克斯
FREDERIC LEROUX
2. 麥克 史塔克斯
MICHAEL STOCKS
3. 萊哈那 佛德
RHONAN FORD

住居所地址：(中文/英文)

1. 法國聖路易斯市杜萊恩路 20 號
20 RUE DU RHIN, 68300 SAINT LOUIS, FRANCE
2. 英國萊斯省路柏魯夫市貝克威路
BAKEWELL ROAD, LOUGHBOROUGH, LEICS LE11 5RH,
UNITED KINGDOM
3. 英國萊斯省路柏魯夫市貝克威路
BAKEWELL ROAD, LOUGHBOROUGH, LEICS LE11 5RH,
UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 英國 UNITED KINGDOM
3. 英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 瑞典 2002/03/25 0200920-7

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 瑞典 2002/03/25 0200920-7

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於金剛烷衍生物，其製法，含有彼等之醫藥組合物，製備醫藥組合物之方法，及其在治療上之用途。

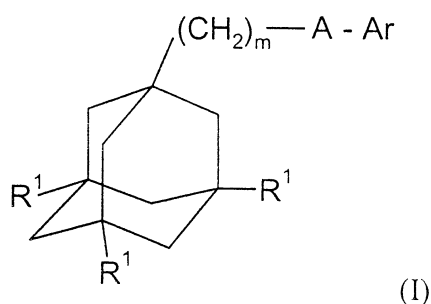
【先前技術】

P2X₇受體(以前稱為P2Z受體)為一種配位體選通之離子通道，其係存在於多種細胞類型上，大部份為已知涉及炎性/免疫過程者，明確言之，係為巨噬細胞、肥大細胞及淋巴細胞(T與B)。P2X₇受體藉由胞外核苷酸，特別是腺苷三磷酸之活化，會導致間白血球活素-1 β (IL-1 β)之釋出與巨細胞(巨噬細胞/小神經膠質細胞)之形成、去顆粒化作用(肥大細胞)與增生(T細胞)、細胞凋零及L-選擇素流出(淋巴細胞)。P2X₇受體亦位在呈現抗原之細胞(APC)、角質細胞、唾液腺胞細胞(腮腺細胞)、肝細胞及腎小球環間膜細胞上。

一般期望製造有效作為P2X₇受體拮抗劑之化合物，以在P2X₇受體可扮演一項角色之病原學上，用於治療炎性、免疫或心與血管疾病。

【發明內容】

因此，根據本發明，係提供下式化合物

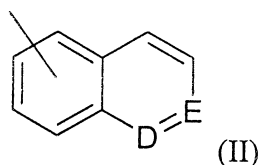


其中 m 表示 1、2 或 3，較佳為 1 或 2；

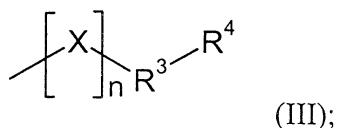
各 R^1 係獨立表示氫或鹵素(例如氟、氯、溴或碘)原子，較佳為氫原子；

A 表示 $C(O)NH$ 或 $NHC(O)$ ；

Ar 表示下式基團



其中 D 與 E 之一表示氮原子，而 D 與 E 之另一個表示 CH，式 (II) 基團係視情況被一或多個取代基 R^2 取代，取代基獨立選自鹵素， C_1 - C_6 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷氧基，或下式基團



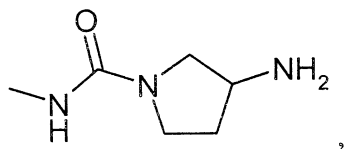
X 表示氧或硫原子或基團 $>N-R^5$ ；

n 為 0 或 1；

R^3 表示一個鍵結，或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 羥烷基氧基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_3 - C_8 環烷基、苯基(視情況被至少一個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基及 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基)、苄基、吡啶基(視情況被至少一個選自 C_1 - C_6 烷氧基之取代基取代)、酮基四氫

吡咯基、苯氧基、苯并二氧伍園烯基、苯氧基苯基、六氫吡啶基及苄氧基；

R^4 表示氫、羥基或基團 $-NR^6R^7$ ，惟當 R^3 表示一個鍵結時，則 R^4 表示飽和或不飽和 4-至 9-員環系統，其可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，此環系統係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、胺基 ($-NH_2$)、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷胺基、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_3OH$ 、 C_1 - C_6 羥烷基、苄基及



R^5 表示氫原子，或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷氧基；

R^6 與 R^7 各獨立表示氫、四氫吡咯基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_2 - C_7 烯基，或 C_1 - C_7 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羧基、羥基、胺基 ($-NH_2$)、 C_1 - C_6 烷胺基、二- C_1 - C_6 烷胺基、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷氧羰基，及飽和或不飽和 3-至 10-員環系統，其可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，此環系統係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、酮基、羧基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_rNR^{10}R^{11}$ 及 $-CONR^{12}R^{13}$ ，

或 R^6 與 R^7 可和彼等所連接之氮原子一起形成飽和六員雜環，其可包含選自氮與氧之第二個環雜原子，此環係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素、 C_1 - C_6 烷

基及 C_1 - C_6 羥烷基；

r 為 1, 2, 3, 4, 5 或 6；

R^8 與 R^9 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成 3- 至 8- 員飽和雜環；

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成 3- 至 8- 員飽和雜環；及

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{12} 與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成 3- 至 8- 員飽和雜環；

其附帶條件是，式 (I) 化合物不為

N-(三環并 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基甲基)-2-喹啉羧醯胺或
2-(2-噻吩基)-N-(三環并 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基甲基)-4-喹啉羧醯胺；
或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

於一項具體實施例中，本發明係提供如上文定義之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，

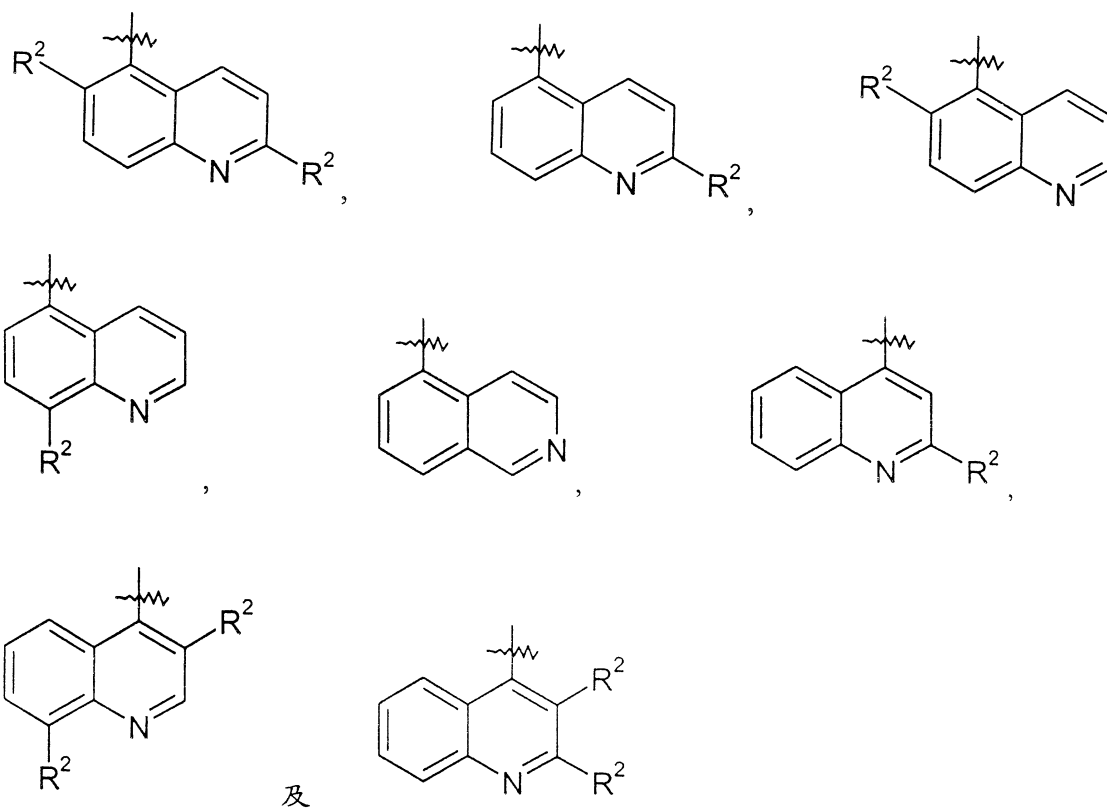
其附帶條件是，式 (I) 化合物不為下列化合物之一：

N-(三環并 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基甲基)-2-喹啉羧醯胺，
2-(2-噻吩基)-N-(三環并 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基甲基)-4-喹啉羧醯胺，
N-(2-甲基-4-喹啉基)-三環并 [3.3.1.1^{3,7}] 癸烷-1-乙醯胺，
2-苯基-N-(三環并 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基甲基)-4-喹啉羧醯胺，及
N-(三環并 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基甲基)-4-喹啉羧醯胺。

就本專利說明書而論，除非另有指出，否則烷基取代基或

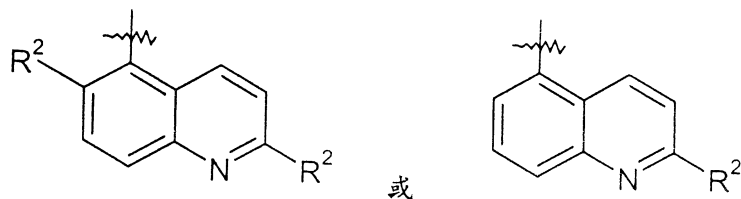
在取代基中之烷基部份基團可為線性或分枝狀。含有至高7個碳原子之烷基 / 部份基團之實例，包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基、正-己基及正-庚基。於式(III)中，任何羥基通常不連接至鄰近氮原子之碳原子。再者，當 R^3 不為一個鍵結時，基團 R^4 可在任何適當點，連接至 R^3 之 C_1 - C_5 烷基部份基團；因此， R^4 可連接至 R^3 之 C_1 - C_5 烷基部份基團之內部或末端碳原子。亦應明瞭的是，式(II)基團可經過任一個環碳原子而非氮原子，連接至基團A。羥烷基取代基可含有一或多個羥基，但較佳係含有一個羥基。

可有利地使用之基團Ar之實例包括：



其中 R^2 係如上文定義。

在本發明之一項具體實施例中，Ar係為



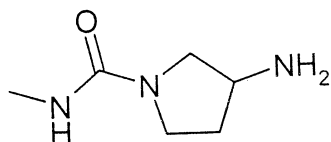
R^3 表示一個鍵結，或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基（例如獨立地被一、二或三個取代基）取代，取代基選自羥基、鹵素（例如氟、氯、溴或碘）， C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 羥烷基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 羥烷基氧基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷氧羰基、 C_3 - C_8 環烷基、苯基（視情況被至少一個取代基取代，例如一、二或三個取代基，取代基獨立選自鹵素、羥基及 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷基磺醯基胺基）、苄基、吡啶基（視情況被至少一個取代基取代，例如一、二或三個獨立選自 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷氧基之取代基）、酮基四氫吡咯基、苯氧基、1,3-苯并二氧五環烯基、苯氧基苯基、六氫吡啶基及苄氧基。

在本發明之一項具體實施例中， R^3 表示一個鍵結，或 C_1 - C_4 烷基，其可視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自羥基、 C_1 - C_2 烷氧基、甲硫基、 C_1 - C_2 羥烷基、 C_1 - C_2 羥烷基氧基、甲氧羰基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基（視情況被至少一個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基及甲基磺醯基胺基）、苄基、吡啶基（視情況被至少一個甲氧基取代）、酮基四氫吡咯基、苯氧基、苯并二氧五環烯基、苯氧基苯基、六氫吡啶基及苄氧基。

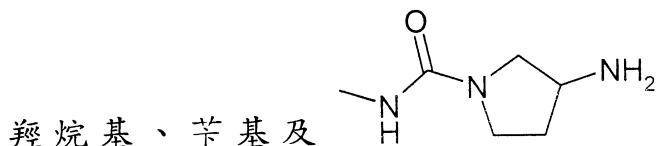
在本發明之另一項具體實施例中， R^3 表示一個鍵結，或 C_1 - C_4 烷基，其可視情況被一、二或三個取代基取代，取代

基獨立選自羥基、 C_1 - C_2 烷基氧基、甲硫基、 C_1 - C_2 羥烷基、 C_1 - C_2 羥烷基氧基、甲氧羰基、環丙基、苄基(視情況被至少一個取代基取代，取代基選自氯、羥基及甲基磺醯基胺基)、苣基、吡啶基(視情況被至少一個甲氧基取代)、酮基四氫吡咯基、苯氧基、苯并二氧伍園烯基、苯氧基苄基、六氫吡啶基及苣氧基。

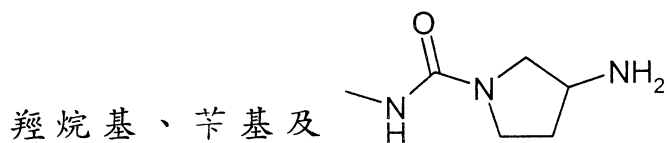
R^4 表示氫、羥基或基團 $-NR^6R^7$ ，惟當 R^3 表示一個鍵結時，則 R^4 表示飽和或不飽和4-至9-員環系統，其可包含至少一個環雜原子(例如獨立地為一、二、三或四個環雜原子)，選自氮、氧及硫，此環系統係視情況被至少一個取代基(例如獨立地為一、二、三或四個取代基)取代，取代基選自羥基、胺基($-NH_2$)、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷胺基、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_3OH$ 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 羥烷基、苣基及



在本發明之一項具體實施例中， R^4 表示氫、羥基或基團 $-NR^6R^7$ ，惟當 R^3 表示一個鍵結時，則 R^4 表示飽和或不飽和4-至9-員環系統，其可包含一或兩個獨立選自氮、氧及硫之環雜原子，此環系統係視情況被至少一個取代基(例如獨立地為一、二、三或四個取代基)取代，取代基選自羥基、胺基($-NH_2$)、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷胺基、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_3OH$ 、 C_1 - C_2



在本發明之另一項具體實施例中， R^4 表示氫、羥基或基團 $-NR^6R^7$ ，惟當 R^3 表示一個鍵結時，則 R^4 表示飽和或不飽和4-至9-員環系統，其可包含一或兩個環氮原子，此環系統係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自羥基、胺基($-NH_2$)、甲基、 C_1 - C_2 烷胺基、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_3OH$ 、 C_1 - C_2



當 R^4 表示飽和或不飽和4-至9-員環系統時，此環系統可為單環狀或多環狀(例如雙環狀)，且可具有脂環族或芳族性質。不飽和環系統係部份或完全不飽和。可使用之環系統之實例，包括環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、雙環并[2.2.1]庚-2-基、雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基、2,3-二氫-1H-茛基、苯基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡啶基、噻啶基、噻吩基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基及吡啶基。

在本發明之一項具體實施例中，飽和或不飽和4-至9-員環系統係選自環丁基、環己基、雙環并[2.2.1]庚-2-基、2,3-二氫-1H-茛基、四氫吡咯基、六氫吡啶基及六氫吡啶基。

R^5 表示氫原子，或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基(例如獨立地為一、二或三個取代基)取代，取代基選自羥基、鹵素(例如氟、氯、溴或碘)及 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷氧基。

在本發明之一項具體實施例中， R^5 表示氫原子或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個羥基取代。

在本發明之一項具體實施例中， R^6 與 R^7 各獨立表示氫、四氫吡咯基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷羰基、 C_2 - C_7 烯基，或 C_1 - C_7 烷基，視情況被至少一個取代基(例如獨立地為一、二、三或四個取代基)取代，取代基選自羧基、羥基、胺基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷胺基、二- C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷胺基、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷氧羰基，及飽和或不飽和3-至10-員環系統，其可包含至少一個環雜原子(例如獨立地為一、二、三或四個環雜原子)，選自氮、氧及硫，此環系統係視情況被至少一個取代基(例如獨立地為一、二、三或四個取代基)取代，取代基選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、酮基、羧基、氰基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 羥烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_rNR^{10}R^{11}$ 及 $-CONR^{12}R^{13}$ 。

於本發明之一方面， R^6 與 R^7 各獨立表示氫、四氫吡咯基、 C_1 - C_2 烷羰基、 C_5 - C_7 烯基，或 C_1 - C_7 烷基，視情況被一或兩個取代基取代，取代基係獨立選自羧基、羥基、胺基、 C_1 - C_2 烷胺基、二- C_1 - C_2 烷胺基、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、 C_1 - C_2 烷氧羰基，及飽和或不飽和3-至10-員環系統，其可包含至少一個環雜原子(例如獨立地為一、二、三或四個環雜原子)，選自氮、氧及硫，此環系統係視情況被至少一個取代基(例如獨立地為一、二、三或四個取代基)取代，取代基選自氟、羥基、酮基、羧基、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 羥烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_rNR^{10}R^{11}$ 及 $-CONR^{12}R^{13}$ 。

於另一方面， R^6 與 R^7 各獨立表示氫、四氫吡咯基、甲基羰基、 C_7 烯基，或 C_1 - C_7 烷基，視情況被一或兩個取代基取代

，取代基獨立選自羧基、羥基、甲胺基、二-甲胺基、 $\text{-NH(CH}_2)_2\text{OH}$ 、甲硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧羰基，及飽和或不飽和3-至10-員環系統，其可包含一、二或三個獨立選自氮、氧及硫之環雜原子，此環系統係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自氟、羥基、酮基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基及羥甲基。

上文所定義之飽和或不飽和3-至10-員環系統可為單環狀或多環狀(例如雙環狀)，且可具有脂環族或芳族性質。不飽和環系統係部份或完全不飽和。可使用之環系統之實例，包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、雙環并[2.2.1]庚-2-基、雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基、苯基、3,4-二氫-2H-呋喃基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、苯基、吡啶基、噻啶基、氮茛基、噻吩基、異呋喃基、噻二呋喃基、吡咯基、呋喃基、噻呋喃基、呋喃基、咪呋喃基、苯并咪呋喃基、三呋喃基、四呋喃基及吡啶基。

於一方面，飽和或不飽和3-至10-員環系統係選自環丙基、環己烯基、苯基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基、3,4-二氫-2H-呋喃基、噻呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪呋喃基及噻二呋喃基。

於另一項具體實施例中， R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子可一起形成飽和六員雜環，其可包含選自氮與氧之第二個環雜原子，此環係視情況被至少一個取代基(例如獨立地為一、二、三或四個取代基)取代，取代基選自羥基、鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羥烷基。可形成之雜環之實例，包括六氫吡啶基、六氫吡嗪基

及嗎福啉基。

於一方面， R^6 與 R^7 和彼等所連接之氮原子可一起形成飽和六員雜環，其可包含選自氮與氧之第二個環雜原子，此環係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自 C_1 - C_2 烷基與 C_1 - C_2 羥烷基。

R^8 與 R^9 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 或 C_2 - C_4 羥烷基或 C_3 - C_8 或 C_5 - C_6 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環(例如四氫吡咯基或六氫吡啶基)。

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 或 C_2 - C_4 羥烷基或 C_3 - C_8 或 C_5 - C_6 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環(例如四氫吡咯基或六氫吡啶基)。

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 或 C_2 - C_4 羥烷基或 C_3 - C_8 或 C_5 - C_6 環烷基，或 R^{12} 與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環(例如四氫吡咯基或六氫吡啶基)。

本發明化合物之實例包括：

2-(1-金鋼烷基)-N-(4-甲基喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-羥丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

- 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[(2R)-2-羥丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[(2S)-2-羥丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，
- N-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(4-甲基六氫吡咩-1-基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-羥丙基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥乙基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-胺基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺三氟醋酸鹽，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(環己-3-烯-1-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(異丁基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(4-甲苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

{[2-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)乙基]胺基} 醋酸，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(苄胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，
2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(己基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯
胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(丙胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，
2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(庚基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯
胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(噻吩-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉
-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(吡啶-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉
-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-羥苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]
乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}乙基)胺
基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基}乙基)胺
基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(噻吩-3-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉
-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(戊基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯
胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(異戊基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙
醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(丁基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3,3-二甲基丁基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-甲苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-呋喃基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(4-氟基苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-氟基苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-呋喃基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2E)-己-2-烯基胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-氟基苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(環丙基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(5-羥基戊基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-甲苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-苯基乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-({5-(羥甲基)-2-呋喃基]甲基}胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-({3-(甲硫基)丙基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3,4-二氫-2H-嘓喃-5-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-({3-(甲硫基)丁基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-乙基丁基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(2E)-2-甲基丁-2-烯基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(2E)-2-甲基戊-2-烯基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(1-氧化吡啶-4-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-乙基-3-甲基丁基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1H-吡唑-3-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基}乙醯胺，

{[2-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)乙基]胺基}醋酸乙酯，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2,2-二甲基戊-4-烯基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(2-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(環己-3-烯-1-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-([3-(異丁基胺基)丙基]胺基)喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-([3-[(4-甲苄基)胺基]丙基]胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

{[3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)丙基]胺基}醋酸，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-([3-(苄胺基)丙基]胺基)喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-([3-(己基胺基)丙基]胺基)喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-([3-(丙胺基)丙基]胺基)喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-([3-(庚基胺基)丙基]胺基)喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-([3-[(噻吩-2-基甲基)胺基]丙基]胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-([3-[(吡啶-2-基甲基)胺基]丙基]胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-([3-[(3-羥苄基)胺基]丙基]胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-([3-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基]丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-([3-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基]丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-([3-[(噻吩-3-基甲基)胺基]丙基]胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(戊基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(異戊基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(丁基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3,3-二甲基丁基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-甲苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-呋喃基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(4-氟基苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-氟基苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-呋喃基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-羥苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2E)-己-2-烯基胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-氟基苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(環丙基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(1H-咪唑-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(5-羥基戊基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-甲苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-苯基乙基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(5-乙基-2-呋喃基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(3-(甲硫基)丙基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3,4-二氫-2H-呋喃-5-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{[3-(甲硫基)丁基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]-胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-乙基丁基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{[(2E)-2-甲基丁-2-烯基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{[(2E)-2-甲基戊-2-烯基]胺基}丙基)-胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-乙基-3-甲基丁基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

{[3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)丙基]胺基}醋酸乙酯，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2,2-二甲基戊-4-烯基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)胺基]丙基}胺基)-喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(4-羥丁基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)丙酸甲酯，

N-(2-{[2-(乙醯胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)-2-(1-金鋼烷基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(1-苄基-2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(2S)-2-羥基環己基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-2-苯基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-甲氧基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(4-羥苯基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-1-苯基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)-3-甲基丁基]胺基}喹啉-5-基)-乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(異丁基胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-乙氧基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(2-羥乙氧基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(環丁基胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(2-酮基四氫吡咯-1-基)丙基]胺基}喹啉-5-基)-乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(1-苄基四氫吡咯-3-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(甲硫基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-甲氧基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-苯氧基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(1,3-苯并二氧五環烯-5-基)乙基]胺基}喹啉-5-基)-乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(4-苯氧基苯基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-六氫吡啶-1-基)乙基]胺基}喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(1R)-1-(羥甲基)-2,2-二甲基丙基]-胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(3-羥苯基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(1S,3R,4R)-3-(羥甲基)雙環并[2.2.1]庚-2-基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(1R,3R,4S)-3-(羥甲基)雙環并[2.2.1]庚-2-基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(苄氧基)-1-(羥甲基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(環丙基甲基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{4-[(甲磺醯基)胺基]苯基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[雙(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-喹啉-5-基乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-異喹啉-5-基乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(3-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[苄基(2-羥乙基)胺基]乙氧基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基}喹啉-5-基)乙醯胺，

- 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[雙(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-[8-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺三鹽酸鹽，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-{8-[(2-胺基乙基)硫基]喹啉-5-基}乙醯胺，
- N-(1-金鋼烷基甲基)-6-氯基-2-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺倍半鹽酸鹽二水合物，
- N-(1-金鋼烷基甲基)-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-4-羧醯胺苯甲酸鹽，
- N-(1-金鋼烷基甲基)-8-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-4-羧醯胺二鹽酸鹽，
- N-(1-金鋼烷基甲基)-6-氯基-2-(六氫吡啶-1-基甲基)喹啉-5-羧醯胺鹽酸鹽，
- N-(1-金鋼烷基甲基)-喹啉-5-羧醯胺三氟醋酸鹽，
- N-(1-金鋼烷基甲基)-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽，
- N-(1-金鋼烷基甲基)-2-[3-(乙胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺鹽酸鹽，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-氯基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，
- 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-基)乙醯

胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-六氫吡啶-1-基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{4-[2-羥乙基)胺基]六氫吡啶-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3S)-3-胺基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

(3S)-N-((3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基)-3-胺基四氫吡咯-1-羧醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-甲基-2-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)四氫吡咯-1-基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3S)-3-(乙胺基)四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]四氫吡咯-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{(3S)-3-[(3-羥丙基)胺基]四氫吡咯-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3,4-二羥基丁基]喹啉-5-基}乙

醯胺鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3-羥基-4-(甲胺基)丁基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3R)-3-胺基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{[2-(甲胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{甲基[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-({3-[(2-羥乙基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]甲基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-({[2-(甲胺基)乙基]胺基}甲基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(2-[(2-羥乙基)胺基]乙基]胺基)甲基}喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-({[3-(甲胺基)丙基]胺基}甲基)喹啉-5-基]乙醯胺雙(三氟醋酸鹽)，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]甲基}喹啉-5-基)乙醯胺參(三氟醋酸鹽)，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(吡啶-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉

-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]丙基}胺基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺鹽酸鹽，

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-{[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[(3-羥丙基)胺基]乙基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

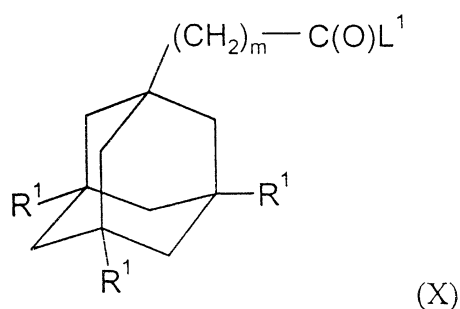
2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-(六氫吡啶-1-基甲基)喹啉-5-基]乙醯胺三氟醋酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-六氫吡啶-1-基喹啉-5-基)乙醯胺，
及

N-(1-金鋼烷基甲基)-6-氯基-2-{甲基[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-羧醯胺。

本發明進一步提供一種製備如上文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物之方法，其包括：

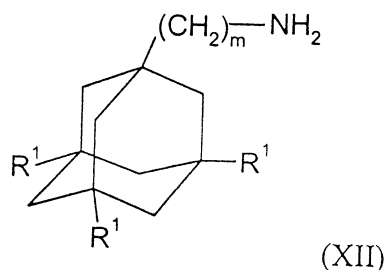
(a)使下式化合物



其中 L^1 表示脫離基(例如羥基或鹵素)，且 m 與 R^1 均如式(I)中

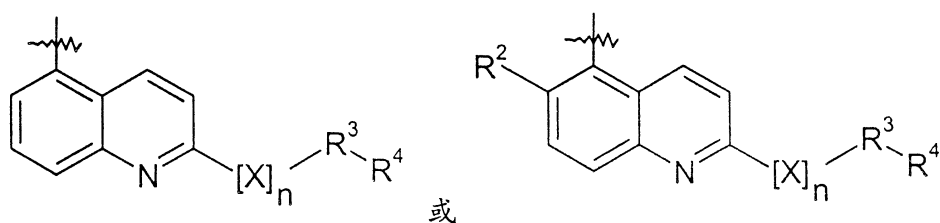
之定義，與式(XI)化合物 Ar-NH_2 反應，其中 Ar 係如式(I)中之定義；或

(b)使下式化合物

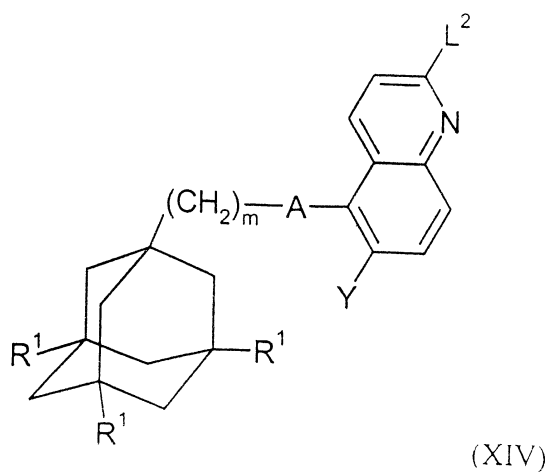


其中 m 與 R^1 均如式(I)中之定義，與式(XIII)化合物 Ar-C(O)-L^2 反應，其中 L^2 表示脫離基(例如羥基或鹵素)，且 Ar 係如式(I)中之定義；或

(c)當 Ar 表示以下基團

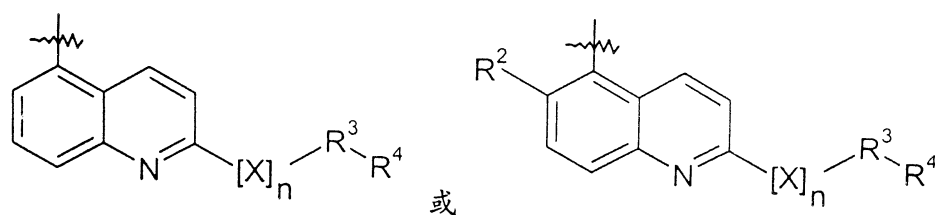


其中 n 為 1，X 為 $>\text{N-R}^5$ ，且 R^2 不為式(III)基團時，
使下式化合物

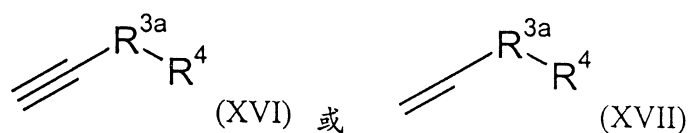


其中 L^2 為脫離基(例如鹵素、對甲苯磺酸鹽或甲磺酸鹽)，
 Y 為氫或基團 R^{2a} ，其係表示鹵素或 C_1 - C_6 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷氧基，且 m 、 A 及 R^1 均如式 (I) 中之定義，與式 (XV) 化合物 $H-N(R^5)-R^3-R^4$ 反應，其中 R^3 、 R^4 及 R^5 均如式 (I) 中之定義；或

(d) 當 Ar 表示以下基團

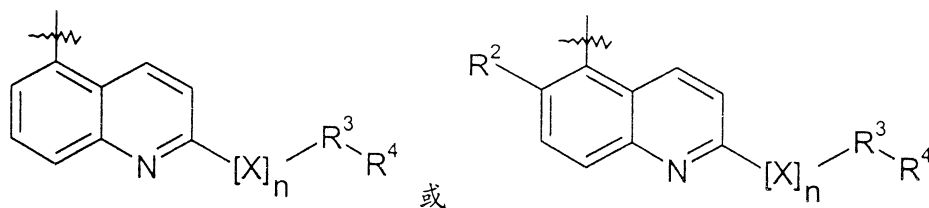


其中 n 為 0， R^2 不為式 (III) 基團，且 R^3 為視情況經取代之 C_3 - C_5 烷基時，使如上文 (c) 中定義之式 (XIV) 化合物與下式化合物反應

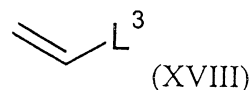


其中 R^{3a} 表示如關於式 (I) 中之 R^3 所定義之視情況經取代 C_1 - C_3 烷基，且 R^4 係如式 (I) 中之定義，視情況接著為氫化反應；或

(e) 當 Ar 表示以下基團

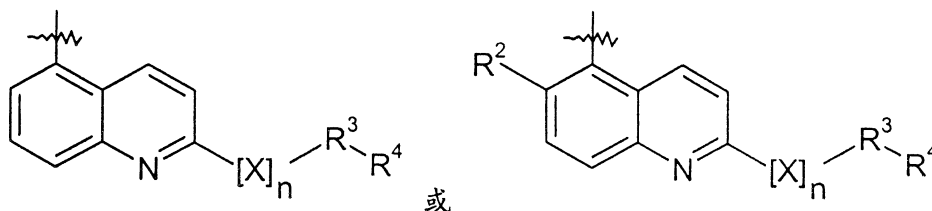


其中 n 為 0， R^2 不為式 (III) 基團， R^3 為 $(CH_2)_2$ ，且 R^4 為 $-NR^6R^7$ 時，使如上文 (c) 中定義之式 (XIV) 化合物與下式化合物反應



其中 L^3 為脫離基 (例如三烷基錫、二烷基硼或鋅)，接著與式 (XIX) 化合物 HNR^6R^7 反應，其中 R^6 與 R^7 均如式 (I) 中之定義；
或

(f) 當 Ar 表示以下基團



其中 n 為 0， R^2 不為式 (III) 基團， R^3 為 CH_2 ，且 R^4 為 $-NR^6R^7$ 時，使如上文 (c) 中定義之式 (XIV) 化合物，與如上文 (e) 中定義之式 (XVIII) 化合物反應，接著為氧化反應，然後是與如上文 (e) 中定義之式 (XIX) 化合物，在還原胺化條件下反應；

及視情況在 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 或 (f) 後，進行一或多個下列步驟：

- 使所獲得之化合物轉化成本發明之另一種化合物
- 形成此化合物之藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

於方法 (a) 與 (b) 中，偶合反應可合宜地在有機溶劑中進行，譬如二氯甲烷、 N,N -二甲基甲醯胺或 1-甲基-2-四氫吡咯酮。

若 L^1 或 L^2 表示羥基，則其可能必須或想要使用偶合劑，譬如六氟磷酸溴-參-四氫吡咯基-鎂 (PyBroP)。

於方法(c)中，此反應可在有機溶劑，譬如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺或1-甲基-2-四氫吡咯酮中，及在適當鹼，譬如氫化鈉、三乙胺或碳酸鉀存在下進行。

於方法(d)中，若式(XIV)化合物係與式(XVI)化合物反應，則反應可合宜地在有機溶劑譬如乙腈中，例如於環境溫度(20℃)下，在催化用二氯化雙三苯膦鈀(0)、碘化銅(I)及鹼(例如三乙胺)存在下進行。後續氫化反應可使用氫氣與觸媒，譬如5%銻/碳，在溶劑中，例如醋酸乙酯或乙醇，及在3巴壓力下進行。

或者，若式(XIV)化合物係與式(XVII)化合物反應，則若將式(XVII)化合物預處理則為較佳，其方式是與氫硼化試劑(例如9-硼雙環并[3.3.1]壬烷或兒茶酚硼烷)在有機溶劑譬如乙醚或四氫呋喃中，於溫度在例如0℃至80℃之範圍內，特別是60℃至70℃下，反應約2至3小時。然後，使已預處理之化合物與式(XIV)化合物反應，於適當鹼(例如氫氧化鈉或正磷酸三-鉀)及鈀觸媒(例如二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物)存在下，典型上於25℃至90℃之範圍內，特別是60℃至70℃之溫度下，進行約2至24小時。

於方法(e)中，與式(XVIII)乙烯基化合物之反應，可合宜地在溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺，及於催化用二氯雙(三苯膦)鈀存在下，於高溫下，例如在約70℃下進行。與式(XIX)化合物之後續加成反應，可在酸性或鹼性條件下進行，例如於醋酸中，在譬如甲醇或異丙醇之溶劑中，於高溫下，例如在約100℃下。

於方法(f)中，式(XVIII)乙烯基化合物之反應，可藉由類似先前段落中關於方法(e)所概述之程序進行。後續氧化反應可在標準條件下進行，例如利用臭氧，接著以硫化二甲烷或三苯膦處理，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，或利用四氧化鐵與過碘酸鈉，在適當溶劑中，譬如1,4-二氧陸園與水。還原胺化步驟可合宜地於還原劑存在下進行，譬如氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化或硼氫化鈉，於極性溶劑中，譬如甲醇、乙醇或二氯甲烷，無論單獨或與醋酸合併。

應明瞭的是，方法(c)、(d)、(e)及(f)可用以製備包含Ar基團之不同異構物形式之其他式(I)化合物，其實例已於前文給予。

式(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)及(XIX)化合物係為無論是市購可得，文獻上已知，或可使用已知技術製成。

式(I)化合物可使用標準程序，被轉化成其他式(I)化合物。例如，式(I)化合物，其中 R^2 表示鹵原子，可被轉化成相應之式(I)化合物，其中 R^2 表示 C_1 - C_6 烷基，其方式是與烷基Grignard試劑(例如溴化甲基鎂)反應，於觸媒存在下，譬如[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]二氯鎳(II)，在譬如四氫呋喃之溶劑中進行。

熟諳此藝者應明瞭的是，於本發明之方法中，在起始試劑或中間化合物內之某些官能基，譬如羥基或胺基，可能必須藉由保護基保護。因此，式(I)化合物之製備，在不同階段下，可涉及加入與移除一或多個保護基。

官能基之保護與去除保護，係描述於"有機化學中之保護基"，由 J.W.F. McOmie 編輯，Plenum 出版社(1973)，與"有機合成中之保護基"，第 2 版，T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 中。

上文式(I)化合物可被轉化成其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，較佳為酸加成鹽，譬如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸酯、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽或鹼金屬鹽，譬如鈉或鉀鹽。

某些式(I)化合物能夠以立體異構物形式存在。應明瞭的是，本發明係涵蓋式(I)化合物之所有幾何與光學異構物，及其混合物，包括外消旋物。互變異構物及其混合物亦構成本發明之一方面。

本發明化合物係為有利的，因其具有藥理學活性。因此，其係顯示作為醫藥，用於治療風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬、過敏性皮膚炎、氣喘、慢性阻塞肺病(COPD)、氣道之高回應性、敗血性休克、絲球體性腎炎、炎症腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、動脈粥瘤硬化、惡性細胞之生長與轉移、肌胚細胞白血病、糖尿病、阿耳滋海默氏疾病、腦膜炎、骨質疏鬆症、灼傷、絕血性心臟疾病、中風、曲張靜脈、結節病、鼻炎、急性與慢性疼痛、多發性硬化、骨髓細胞瘤、與惡性病症有關聯之骨質耗損，及眼睛之炎症與神經變性疾病，譬如鞏膜炎、上鞏膜炎、葡萄膜炎、Sjogrens 徵候簇-角膜結膜炎、鞏膜角膜虹膜炎、視神經炎

、糖尿病患者之視網膜病、色素性視網膜炎、抗瘡藥所引致之視網膜病。

因此，本發明係提供一種如前文定義式之(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，供使用於治療上。

於另一方面，本發明係提供如前文定義式之(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物在用於治療之藥劑製造上之用途。

就本專利說明書而論，"治療"一詞亦包括"預防"，除非有相反之特定指示。"治療的"與"治療上"兩術語應據此解釋。

本發明進一步提供一種達成免疫抑制之方法(例如，在風濕性關節炎、骨關節炎、刺激性腸疾病、動脈粥瘤硬化或牛皮癬之治療上)，其包括對病患投予治療上有效量之如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明亦提供一種治療阻塞氣道疾病(例如氣喘或COPD)之方法，其包括對病患投予治療上有效量之如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

對上述治療用途而言，所投予之劑量當然係隨著所採用之化合物、投藥模式、所要之治療及所顯示之病症而改變。式(I)化合物 / 鹽 / 溶劑合物(活性成份)之日服劑量，可在0.001毫克 / 公斤至30毫克 / 公斤之範圍內。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物可獨自使用，但通常係以醫藥組合物之形式投藥，其中式(I)化合物 / 鹽 / 溶劑合物(活性成份)係伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋

劑或載劑。依投藥模式而定，此醫藥組合物較佳係包含 0.05 至 99 w% (重量百分比)，更佳為 0.10 至 70 w% 之活性成份，及 1 至 99.95 w%，更佳為 30 至 99.90 w% 之藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑，所有重量百分比均以全部組合物為基準。

因此，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明進一步提供一種製備本發明醫藥組合物之方法，其包括使如前文定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

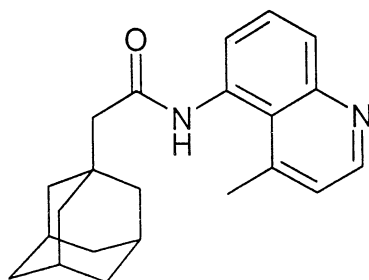
本發明之醫藥組合物可以局部方式 (例如對肺臟及 / 或氣道，或對皮膚) 投藥，呈溶液、懸浮液、七氟基烷氣溶膠及乾粉配方形式；或以系統方式，例如藉口服投藥，呈片劑、膠囊、糖漿、粉末或顆粒形式，或藉非經腸投藥，呈溶液或懸浮液形式，或藉皮下投藥，或以栓劑之形式藉直腸投藥，或經皮方式。

【實施方式】

現在參考下述說明實例進一步解釋本發明。

實例 1

2-(1-金剛烷基)-N-(4-甲基喹啉-5-基)乙醯胺



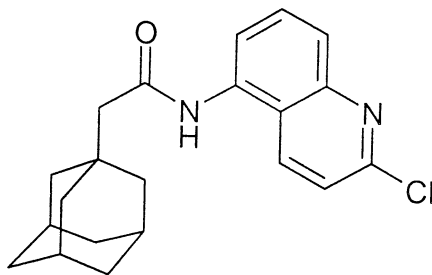
使 1-金鋼烷基醋酸 (233 毫克) 溶於二氯甲烷 (15 毫升) 與二甲基甲醯胺 (50 微升) 中。使溶液冷卻至 0°C，並慢慢添加氯化草醯 (158 微升)。於氮氣下攪拌 10 分鐘後，使反應物慢慢溫熱至室溫，並於氮氣下攪拌 2 小時。在真空下蒸發溶劑，而得油狀殘留物，將其以甲苯 (15 毫升) 研製，然後濃縮成油。重複此項操作一次。使殘留物溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中，並慢慢添加至 5-胺基-4-甲基喹啉 (160 毫克) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之冷溶液內，於冰 / 水浴上進行。將反應物於氮氣下攪拌 10 分鐘。發展出鮮明橘色懸浮液。藉由緩慢添加三乙胺 (420 微升)，處理反應物，獲得土黃色溶液。將此溶液於氮氣下攪拌過夜，然後以飽和碳酸氫鈉水溶液 (30 毫升) 進行分液處理。將二氯甲烷相進一步以水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾並蒸發，而得黃色泡沫物，使其於矽膠上純化，使用二氯甲烷中之 2.5% 甲醇。將管柱以甲醇洗滌，並使所收集之溶離份蒸發，然後以醚研製，直到乳黃色固體結晶為止。將此固體過濾，並乾燥而得 56 毫克標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H); 8.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 7.94 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H); 7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H); 2.80 (s, 3H); 2.14 (s, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.67 (q, $J = 12.3$ Hz, 6H); 1.72 (s, 6H).

MS: APCI(+ve) 335 (M+1).

實例 2

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基喹啉-5-基)乙醯胺



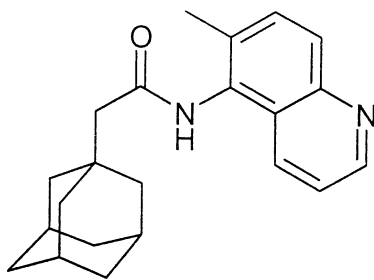
將二氯甲烷(5毫升)中之2-氯基喹啉-5-胺(304毫克)慢慢添加至按照實例1中所述程序製成之氯化1-金鋼烷基乙鹽(330毫克)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內。按照實例1中所述之程序進行處理、單離及純化，獲得222毫克固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H); 8.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 7.86-7.74 (m, 3H); 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 2.24 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.70 (s, 6H); 1.65 (q, $J = 12.9$ Hz, 6H).

MS: APCI(+ve) 355/357 (M+1).

實例3

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺



將6-甲基喹啉-5-胺(0.120克)、氯化1-金鋼烷基乙鹽(0.220克)及三乙胺(0.35毫升)在二氯甲烷(20毫升)中，藉由實例1中所示之程序一起反應，獲得標題化合物，為白色固體(0.071克)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (1H, s); 8.84 (1H, dd); 8.27 (1H, dt); 7.93 (1H, d); 7.60 (1H, d); 7.41 (1H, dd); 2.45 (3H, s); 2.32 (2H, s); 2.02

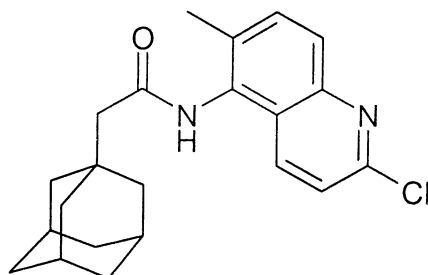
(3H, m) ; 1.84 (6H, m) ; 1.75 (6H, m).

MS : APCI(+ve) 335 (M+1)

熔點 : 204-295°C

實例 4

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺

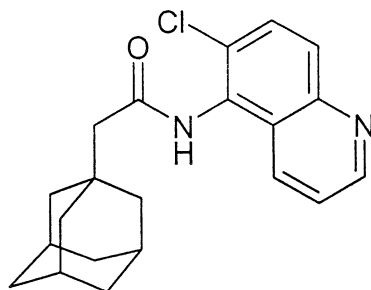


將 2-氯基-6-甲基喹啉-5-胺鹽酸鹽 (0.450 克)、氯化 1-金鋼烷基乙醯 (0.620 克) 及三乙胺 (1 毫升) 在二氯甲烷 (20 毫升) 中，藉由實例 1 中所示之程序一起反應，提供標題化合物，為白色固體 (0.60 克)。

MS : APCI(+ve) 369 (M+1)

實例 5

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基喹啉-5-基)乙醯胺



將二氯甲烷中之氯化 1-金鋼烷基乙醯 (0.120 克) 添加至 6-氯基喹啉-5-胺 (0.089 克) 與氫化鈉 (於油中之 60% 分散液，0.076

克)在二甲基甲醯胺(2毫升)中之經攪拌懸浮液內。將混合物於室溫下攪拌24小時，倒入鹽水(5毫升)中，並萃取於醋酸乙酯(3x20毫升)中。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物，為白色固體(0.039克)。

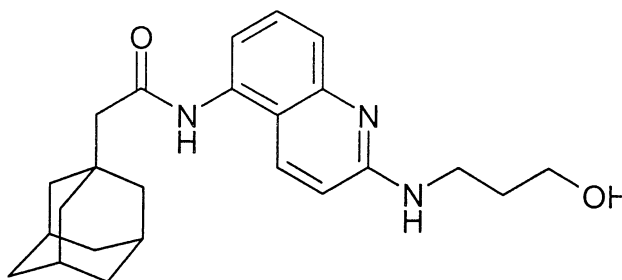
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (1H, s); 9.6 (1H, dd); 8.31 (1H, ddd); 8.05 (1H, d); 7.93 (1H, d); 7.70 (1H, dd); 2.32 (2H, s); 2.04 (3H, m); 1.84-1.59 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 355/357 (M+1)

熔點: 219-220°C

實例 6

2-(1-金剛烷基)-N-{2-[(3-羥丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺



於密封管中，將2-(1-金剛烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例2)(75毫克)、3-胺基丙-1-醇(47毫克)在1-甲基-2-四氫吡咯酮(2毫升)中之溶液，以碳酸鉀(29毫克)處理，並將所形成之懸浮液加熱至130°C，歷經36小時。然後於真空下蒸發溶劑，並使乾燥殘留物於二氯甲烷(10毫升)與水(10毫升)之間作分液處理。將水相進一步以二氯甲烷(10毫升)萃取，並將合併之有機相以鹽水(15毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，蒸發，及使殘留物藉預備之逆相管柱層析純化(Xterra, 乙腈/氨在7N

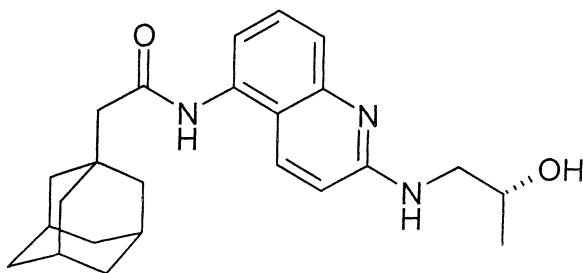
下於甲醇中之0.1%水溶液)，而得15毫克固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H); 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); 7.02 (s, 1H); 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 4.68 (s, 1H); 3.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H); 3.43 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H); 2.17 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.76-1.60 (m, 14H).

MS: APCI(+ve) 394/395 ($M+1$).

實例 7

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[(2R)-2-羥丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺



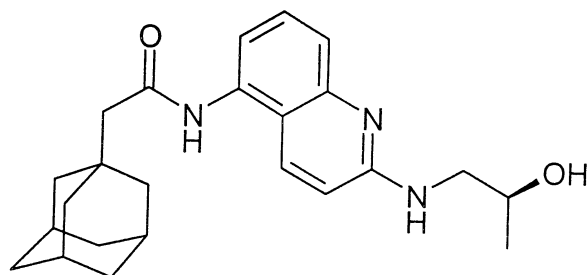
將2-(1-金鋼烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例2)(75毫克)在1-甲基-2-四氫吡咯酮(2毫升)中之溶液，按照實例6中所概述之程序，以(2R)-1-胺基丙-2-醇(47毫克)與碳酸鉀(29毫克)處理，獲得19毫克固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H); 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); 6.99 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 4.98 (s, 1H); 3.84 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H); 3.41-3.27 (m, 2H); 2.16 (s, 2H); 1.94 (s, 3H); 1.67-1.59 (m, 12H); 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

MS: APCI(+ve) 394/395 ($M+1$).

實例 8

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[(2S)-2-羥丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺



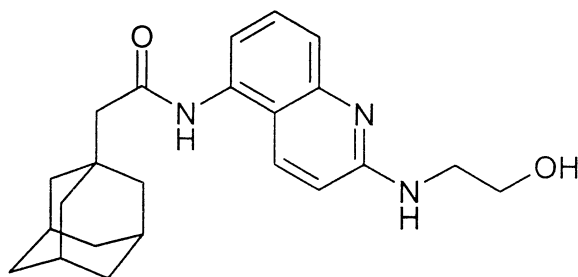
將 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例 2)(75 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮(2 毫升)中之溶液，按照實例 6 中所概述之程序，以 (2S)-1-胺基丙-2-醇(47 毫克)與碳酸鉀(29 毫克)處理，而得 12 毫克固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H); 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); 6.99 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 4.98 (s, 1H); 3.84 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H); 3.41-3.27 (m, 2H); 2.16 (s, 2H); 1.94 (s, 3H); 1.67-1.59 (m, 12H); 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

MS: APCI(+ve) 394/395 ($M+1$).

實例 9

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺



將 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例 2)(75 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮(2 毫升)中之溶液，按照上文實例 6 中所概述之程序，以乙醇胺(38 毫克)與碳酸鉀(29 毫克)處理，

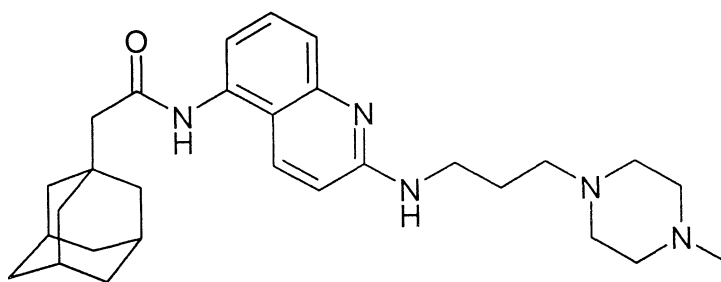
獲得 15 毫克固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H); 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J = 9.0, 8.5$ Hz, 1H); 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 6.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 3.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H); 3.47 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H); 2.17 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.72-1.57 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 380 (M+1).

實例 10

N-(1-金剛烷基)-N-(2-{[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺



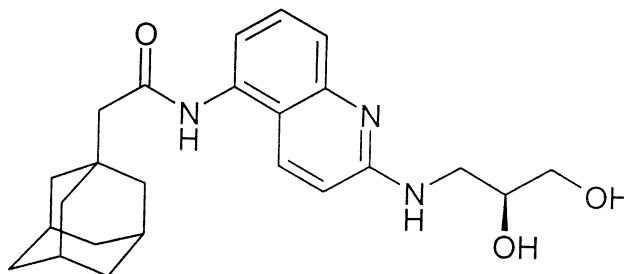
將 2-(1-金剛烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺 (實例 2)(75 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之溶液，按照實例 6 中所概述之程序，以 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙胺 (99 毫克) 與碳酸鉀 (29 毫克) 處理，而得 55 毫克固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H); 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 7.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H); 7.00 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 6.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 3.39 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H); 3.17 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H); 2.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 8H); 2.17 (s, 2H); 2.16 (s, 3H); 1.96 (s, 3H); 1.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 1.71-1.57 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 476/477 (M+1).

實例 11

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺



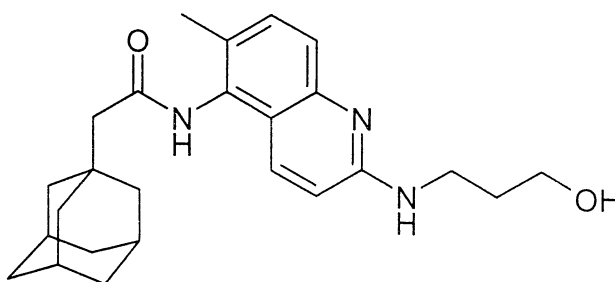
將 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例 2)(75 毫克)在 1-甲基-2-四氫吡咯酮(2 毫升)中之溶液，按照實例 6 中所概述之程序，以 (2S)-3-胺基丙烷-1,2-二醇(57 毫克)與碳酸鉀(29 毫克)處理，獲得 17 毫克固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H); 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 3.67 (五重峰, $J = 5.5$ Hz, 1H); 3.54 (dt, $J = 13.3, 5.3$ Hz, 1H); 3.44-3.26 (m, 5H); 2.18 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.73-1.57 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 410 (M+1).

實例 12

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-羥丙基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺



將 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 4)

(100 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮(2 毫升) 中之溶液，按照實例 6 中所概述之程序，以 1-胺基-丙-3-醇(398 毫克) 與碳酸鉀(250 毫克) 處理，而得 40 毫克固體。

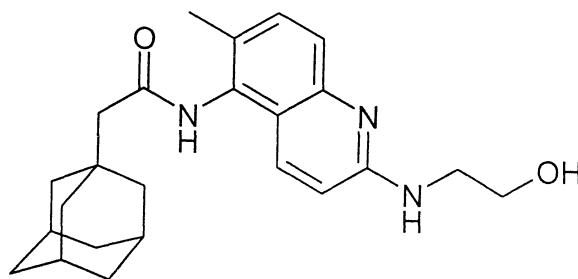
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (1H, s); 7.74 (1H, d); 7.33 (2H, s); 6.92 (1H, brs); 6.74 (1H, d); 4.68 (1H, brs); 3.49 (2H, t); 3.42 (2H, q); 2.22 (3H, s); 2.18 (2H, s); 1.97 (3H, m); 1.75-1.67 (12H, m); 1.57-1.66 (2H, m).

MS: APCI(+ve) 408 (M+1)

熔點: 168-174°C

實例 13

2-(1-金剛烷基)-N-{2-[(2-羥乙基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺



將 2-(1-金剛烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(200 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮(3 毫升) 中之溶液，按照實例 6 中所概述之程序，以 2-胺基乙醇(0.6 毫升) 與三乙胺(0.4 毫升) 處理，藉逆相 HPLC 純化，以甲醇中之 0.1M 三氟醋酸水溶液溶離後，獲得 90 毫克固體，以三氟醋酸鹽單離。

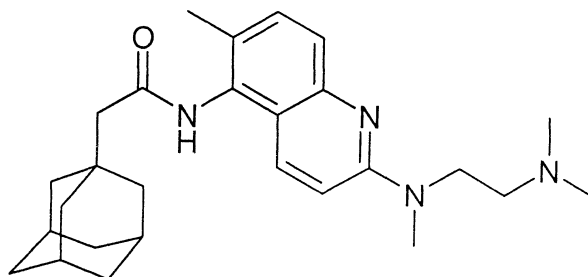
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 於 90°C 下) δ 9.46 (1H, s); 8.08 (1H, d); 7.59-7.69 (2H, m); 7.15 (1H, d); 3.76-3.68 (2H, m); 3.66-3.58 (2H, m); 2.80 (3H, s); 2.23 (2H, s); 1.98 (3H, m); 1.75-1.55 (12H, m).

MS : APCI(+ve) 394 (M+1)

熔點 : 103-107°C

實例 14

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺



將 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 4) (150 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (4 毫升) 中之溶液，按照實例 6 中所概述之程序，以 N,N,N'-三甲基乙基胺二胺 (0.2 毫升) 與碳酸鉀 (0.3 克) 處理，而得 28 毫克固體，藉逆相高壓液相層析法 (hplc) 純化，以甲醇中之 0.1M 三氟醋酸水溶液溶離後，以三氟醋酸鹽單離。

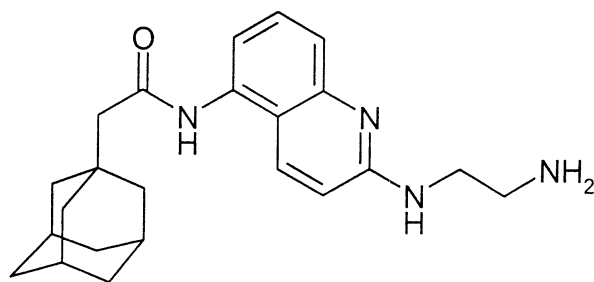
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (1H, s); 8.0 (1H, d); 7.44 (2H, m); 7.10 (1H, d); 4.00 (2H, t); 3.38 (2H, t); 3.16 (3H, s); 2.93 (6H, s); 2.83 (2H, s); 2.27 (3H, s); 1.99-1.90 (3H, m); 1.80-1.60 (12H, m).

MS : APCI(+ve) 435 (M+1)

熔點 : 193-195°C

實例 15

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺



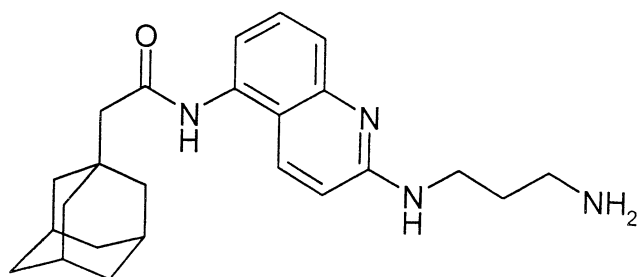
將 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例 2)(71 毫克)在乙二胺(2 毫升)與碳酸鉀(86 毫克)中之溶液，於氮氣下加熱至回流，歷經 2 小時。使溶液於真空下濃縮，並使殘留物於水與二氯甲烷之間作分液處理。將此水溶液進一步以二氯甲烷萃取，並將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮成乳白色殘留物。使此殘留物溶入最少量之二氯甲烷中，並添加醚，直到呈現混濁溶液為止，然後添加己烷，直到形成沉澱物為止。將固體過濾，並在真空中烘箱中乾燥，而得 45 毫克標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H); 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.40 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H); 7.29 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 2H); 6.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H); 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 3.39 (q, J = 5.9 Hz, 2H); 2.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 2.17 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.74-1.55 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 379/380 ($M+1$).

實例 16

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-氨基丙基)氨基]喹啉-5-基}乙醯胺三氟醋酸鹽

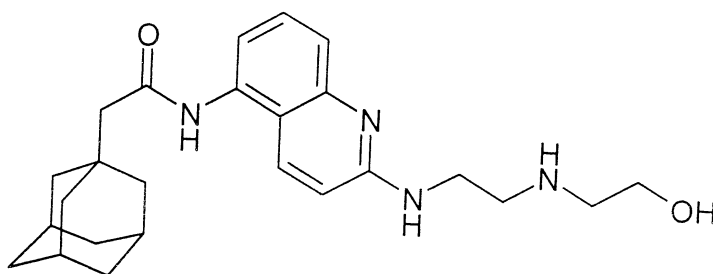


將 2-(1-金剛烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例 2)(75 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮(2 毫升)中之溶液，以丙烷-1,3-二胺(47 毫克)與碳酸鉀(29 毫克)處理，並於氮氣下，在密封管中，加熱至 140°C，歷經 8 小時。將水添加至反應混合物中，並將所形成之懸浮液以二氯甲烷(30 毫升)萃取。將此懸浮液過濾，並使所收集之固體在甲醇(50 毫升)中煮沸，然後熱過濾。使濾液於真空下濃縮，獲得白黃色固體。使此固體在醚中音振，過濾，藉過濾收集，並於真空烘箱中，在 50°C 下乾燥，獲得 30 毫克固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H); 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 11.7, 10.5$ Hz, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 3.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 2.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 2.17 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.79 (五重峰, $J = 6.3$ Hz, 2H); 1.72-1.58 (m, 12H).
MS: APCI(+ve) 393/394 (M+1).

實例 17

2-(1-金剛烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽



將 2-(1-金剛烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺(實例 2)(400 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮(3 毫升)、碳酸鉀(156 毫克)及 2-[(2-胺

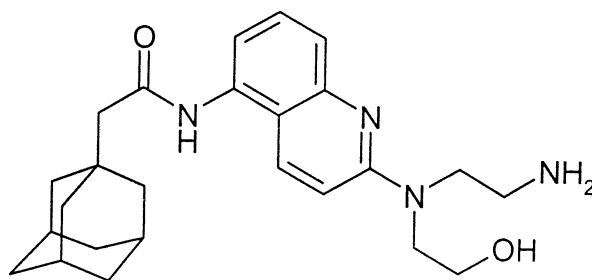
基乙基)胺基]乙醇(500微升)中，加熱至130℃，歷經24小時。使反應物冷卻至室溫，然後以醋酸乙酯(10毫升)與水(10毫升)進行分液處理。將此水相進一步以醋酸乙酯(10毫升)萃取，並將合併之有機相以水(20毫升)，然後以鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發，而得橘色油。使此油狀殘留物溶於二氯甲烷(10毫升)中，添加二碳酸二-(第三-丁基)酯(500毫克)，並將溶液於氮氣下攪拌2小時。使反應物在真空下濃縮成油，使其在矽膠上純化，以甲醇在二氯甲烷中，於0%至10%逐步增量下溶離，獲得白色/米黃色固體。使固體溶於二氯甲烷中，並以1,4-二氧陸園中之4M鹽酸(700微升)去除保護。將此溶液於氮氣下攪拌1小時，蒸發至乾涸，溶於最少熱甲醇中，並添加醋酸乙酯，直到沉澱物開始形成為止。將混濁溶液留置1小時，直到白色粒狀固體形成。收集此固體，而得120毫克標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H); 8.37 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.66 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.21 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); 4.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H); 3.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H); 3.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H); 3.11 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H); 2.24 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.71 (s, 6H); 1.67 (q, $J = 12.6$ Hz, 6H).

MS: APCI(+ve) 423 (M+1).

實例 18

2-(1-金剛烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽



從實例 17 中所述之反應物內，分離出 20 毫克第二種產物，其經特徵鑒定為 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H); 8.55-8.18 (m, 4H); 7.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H); 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H); 4.19 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.20 (s, 2H); 2.25 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.77-1.53 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 423/424 (M+1).

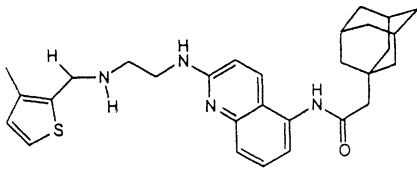
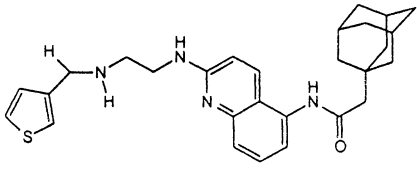
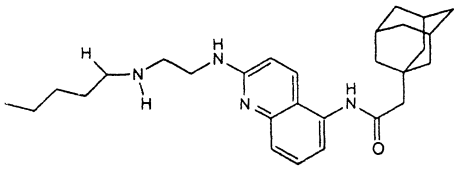
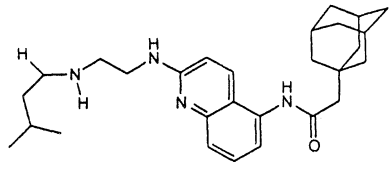
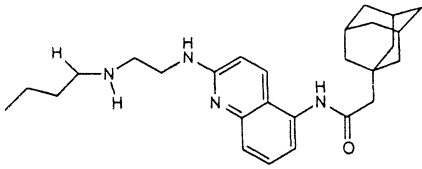
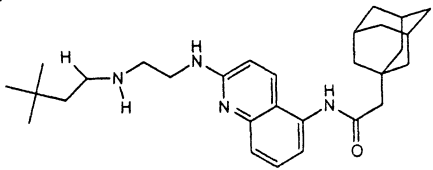
實例 19 至 69

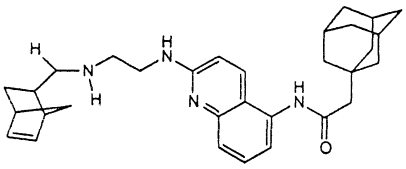
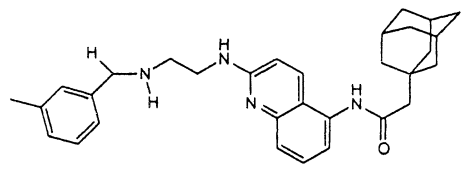
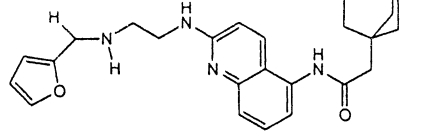
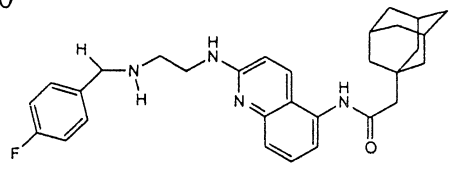
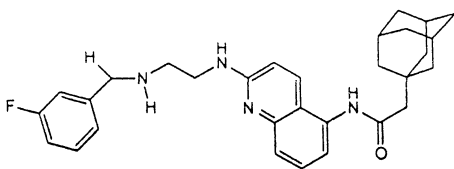
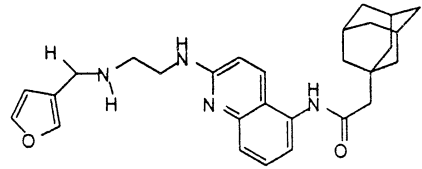
一系列化合物係以如下述之組合化學格式製成。

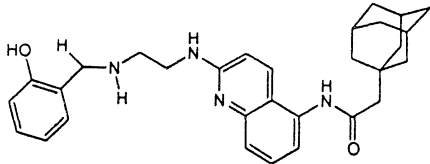
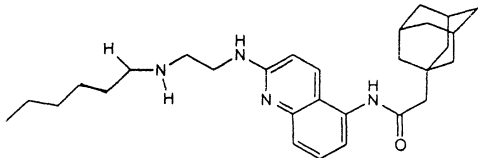
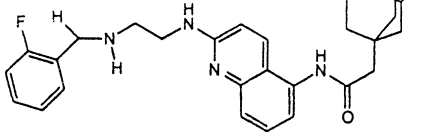
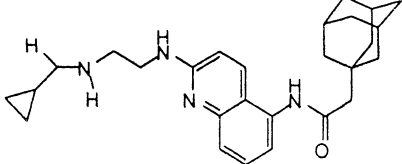
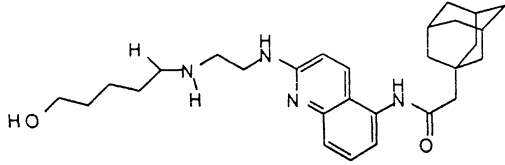
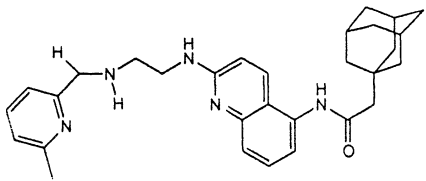
使一方塊之所選定起始醛(0.1 毫莫耳)溶於 1-甲基-2-四氫吡咯酮(1 毫升，於各井中)中。將 55 微升轉移至新方塊，其已預先裝填已溶於 N-甲基四氫吡咯酮(20 微升，於各井中)中之 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺(實例 15)(1.89 毫克，於各井中)。添加醋酸(4 微升，於各井中)，並將方塊溫和振盪兩小時。添加氰基硼氫化鈉(過量)，並將方塊再溫和振盪 12 小時。然後添加異丙胺(100 微升，於各井中)，並於真空中，在 Genevac HT-8 Atlas 蒸發器中，蒸發溶劑。使殘留物溶於二甲亞砜(100 微升，於各井中)中，並藉質量導引純化法純化。

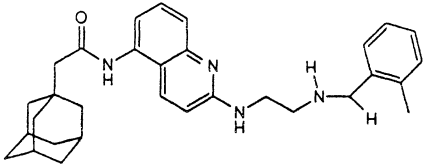
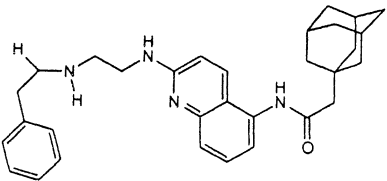
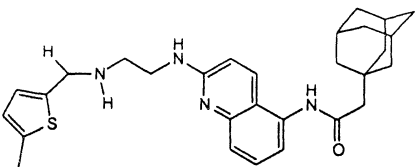
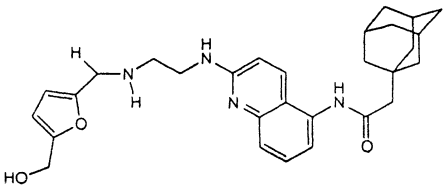
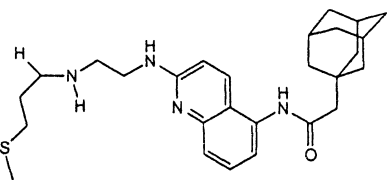
實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
19 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(環己-3-烯-1-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基]乙醯胺	472.3202	473.422
20 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(異丁基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	434.3045	435.441
21 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(4-甲苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	482.3045	483.412
22 	{[2-({5-[(1-金鋼烷基)乙醯基]胺基}喹啉-2-基)胺基)乙基]胺基}醋酸	436.2474	437.37
23 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(苄胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	468.2889	469.4
24 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(己基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	462.3358	463.448

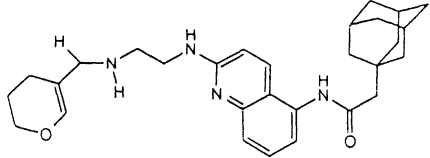
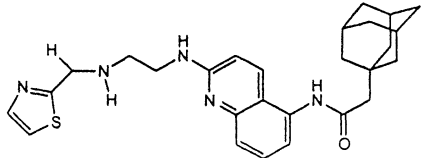
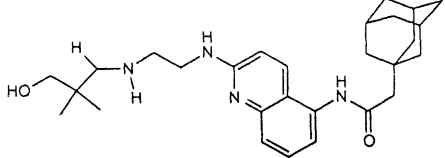
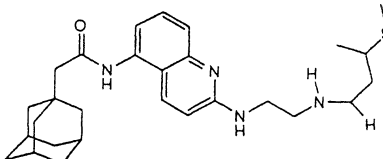
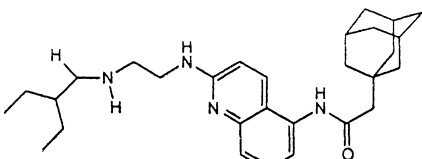
實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
25 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(丙胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	420.2889	421.399
26 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(庚基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	476.3515	477.452
27 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(噻吩-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	474.2453	475.351
28 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(吡啶-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	469.2841	470.4
29 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-羥苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	484.2838	485.232
30 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	472.2838	473.391

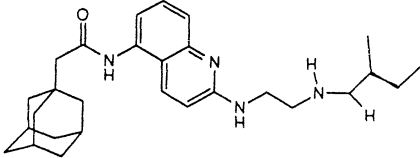
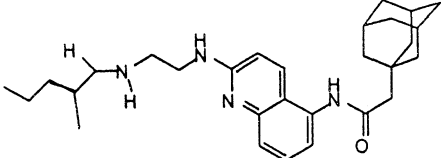
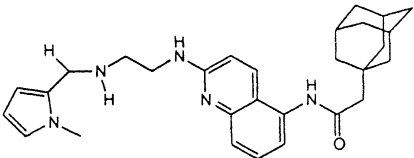
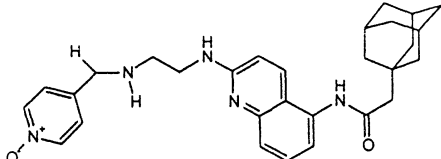
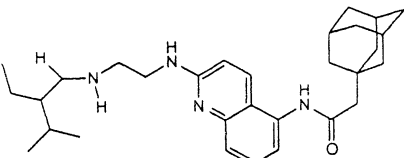
實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
31 	2-(1-金鋼烷基)-N- {2-[(2-[(3-甲基噻 吩-2-基)氨基]胺基 基}乙基)胺基]喹 啉-5-基}乙醯胺	488.261	489.363
32 	2-(1-金鋼烷基)-N- [2-({2-[(噻吩-3-基 甲基)胺基]乙基} 胺基)喹啉-5-基] 乙醯胺	474.2453	475.351
33 	2-(1-金鋼烷基)-N- (2-({2-(戊基胺基) 乙基}胺基)喹啉- 5-基)乙醯胺	448.3202	449.445
34 	2-(1-金鋼烷基)-N- (2-({2-(異戊基胺 基)乙基}胺基)喹 啉-5-基)乙醯胺	448.3202	449.421
35 	2-(1-金鋼烷基)-N- (2-({2-(丁基胺基) 乙基}胺基)喹啉- 5-基)乙醯胺	434.3045	435.426
36 	2-(1-金鋼烷基)-N- [2-({2-[(3,3-二甲 基丁基)胺基]乙基} 胺基)喹啉-5-基] 乙醯胺	462.3358	463.448

實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
37 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(雙環并 [2.2.1]庚-5-烯-2-基 甲基)胺基]乙基} 胺基)喹啉-5-基] 乙醯胺	484.3202	485.419
38 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-甲苄基) 胺基]乙基}胺基) 喹啉-5-基]乙醯胺	482.3045	483.404
39 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2- ({2-[(2-呋喃基甲基) 胺基]乙基}胺基)喹 啉-5-基]乙醯胺	458.2682	459.387
40 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(4-氟基苄基) 胺基]乙基}胺基) 喹啉-5-基]乙醯胺	486.2795	487.38
41 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-氟基苄基) 胺基]乙基}胺基) 喹啉-5-基]乙醯胺	486.2795	487.38
42 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2- ({2-[(3-呋喃基甲基) 胺基]乙基}胺基)喹 啉-5-基]乙醯胺	458.2682	459.387

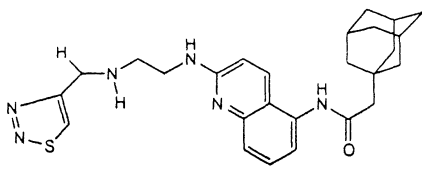
實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
43 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	484.2838	485.372
44 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2E)-己-2-烯基胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	460.3202	461.426
45 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-氟基苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	486.2795	487.387
46 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(環丙基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	432.2889	433.403
47 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(5-羥基戊基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	464.3151	465.424
48 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	483.2998	484.404

實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
49 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-甲苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	482.3045	483.412
50 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-苄基乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	482.3045	483.404
51 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{{(5-甲基噻吩-2-基)甲基}胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	488.261	489.223
52 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-({2-([5-(羥甲基)-2-呋喃基]甲基}胺基)乙基}胺基)喹啉-5-基}乙醯胺	488.2787	489.371
53 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{{3-(甲硫基)丙基}胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	466.2766	467.377

實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
54 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3,4-二氫-2H-吡喃-5-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	474.2994	475.406
55 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	475.2406	476.335
56 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	464.3151	465.432
57 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-({3-(甲硫基)丁基}胺基)乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	480.2923	481.397
58 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-乙基丁基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	462.3358	463.441

實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
59 	2-(1-金鋼烷基)-N- {2-[(2-{{(2E)-2-甲基 丁-2-烯基}胺基} 乙基)胺基]喹啉- 5-基}乙醯胺	446.3045	447.422
60 	2-(1-金鋼烷基)-N- {2-[(2-{{(2E)-2-甲基 戊-2-烯基}胺基} 乙基)胺基]喹啉- 5-基}乙醯胺	460.3202	461.441
61 	2-(1-金鋼烷基)-N- {2-[(2-{{(1-甲基-1H- 吡咯-2-基)甲基} 胺基}乙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	471.2998	472.407
62 	2-(1-金鋼烷基)-N- {2-[(2-{{(1-氧化吡 啶-4-基)甲基}胺 基}乙基)胺基]喹 啉-5-基}乙醯胺	485.2791	486.38
63 	2-(1-金鋼烷基)-N- [2-({2-[(2-乙基-3-甲 基丁基)胺基]乙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	476.3515	477.46

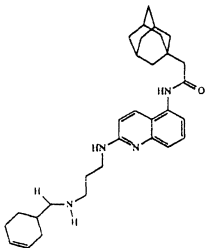
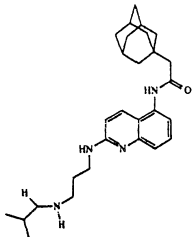
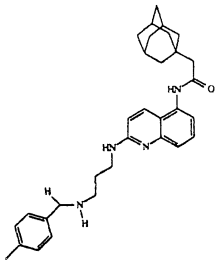
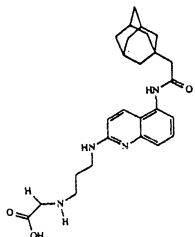
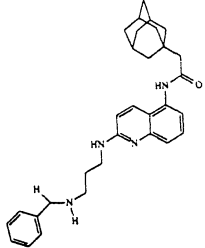
實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
64 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1H-吡唑-3-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	458.2794	459.387
65 	{[2-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)乙基}胺基}醋酸乙酯	464.2787	465.385
66 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2,2-二甲基戊-4-烯基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	474.3358	475.429
67 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{{(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基}胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	472.295	473.407
68 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{{(2-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基}胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	486.3107	487.419

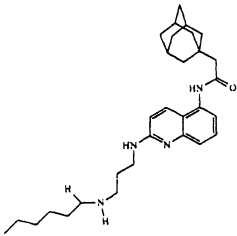
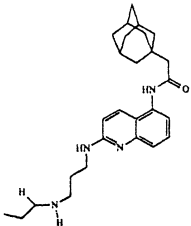
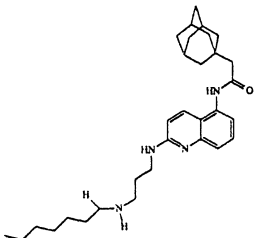
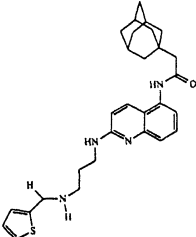
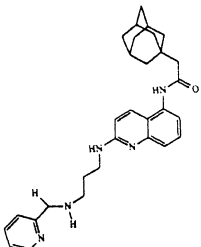
實例編號 / 結構	名稱	理論 分子量	所收集 之(M+H)
69 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	476.2358	477.335

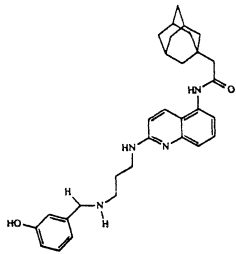
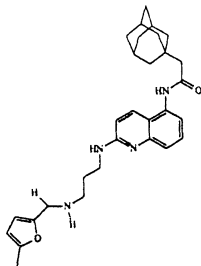
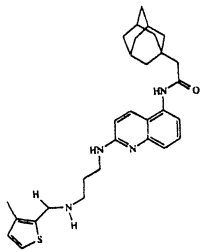
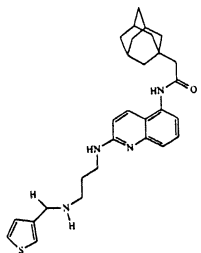
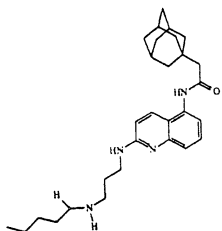
實例 70 至 118

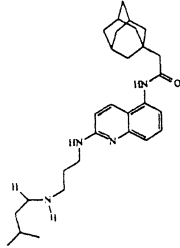
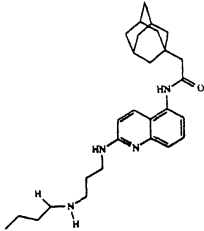
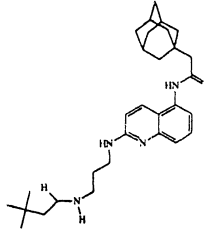
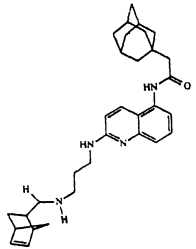
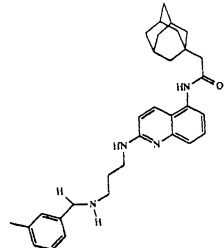
一系列化合物係以如下述之組合化學格式製成。

使一方塊之所選定起始醛(0.1 毫莫耳)溶於 N- 甲基四氫吡咯酮(1 毫升，於各井中)中。將 55 微升轉移至新方塊，其已預先裝填已溶於 N- 甲基四氫吡咯酮(20 微升，於各井中)中之 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-胺基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺(實例 16)(1.96 毫克，於各井中)。添加醋酸(4 微升，於各井中)，並將方塊溫和振盪兩小時。添加氰基硼氫化鈉(過量)，並將方塊再溫和振盪 12 小時。然後添加異丙胺(100 微升，於各井中)，並於真空中，在 Genevac HT-8 Atlas 蒸發器中，蒸發溶劑。使殘留物溶於二甲亞砜(100 微升，於各井中)中，並藉質量導引純化法純化。

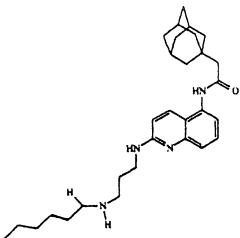
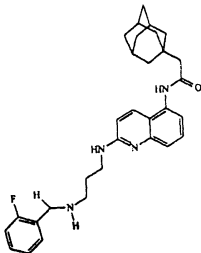
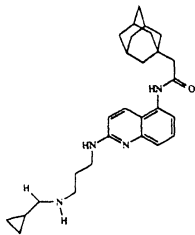
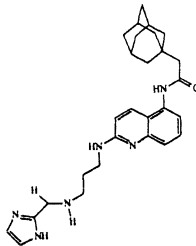
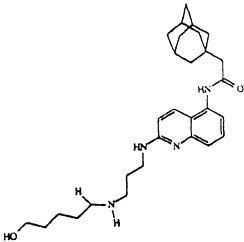
實例編號 / 結構	名稱	理論分子 子量	所收集 之(M+H)
70 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(環己-3- 烯-1-基甲基)胺 基]丙基}胺基)喹 啉-5-基]乙醯胺	486.3358	487.403
71 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-({3-(異丁基 胺基)丙基}胺基) 喹啉-5-基)乙醯胺	448.3202	449.398
72 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(4-甲苄 基)胺基]丙基}胺 基)喹啉-5-基]乙 醯胺	496.3202	497.408
73 	{[3-({5-[(1-金鋼烷 基乙醯基)胺基] 喹啉-2-基}胺基) 丙基]胺基}醋酸	450.2631	451.358
74 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-({3-(苄胺基) 丙基}胺基)喹啉- 5-基)乙醯胺	482.3045	483.388

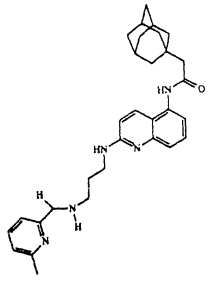
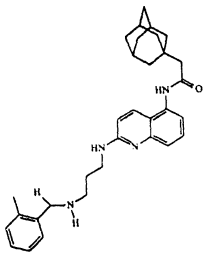
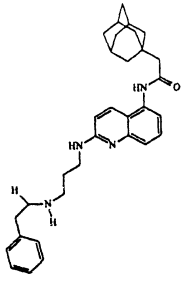
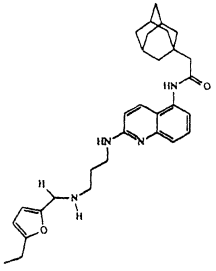
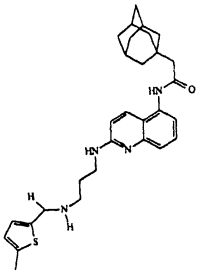
實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之(M+H)
75 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-{[3-(己基胺 基)丙基]胺基}喹 啉-5-基)乙醯胺	476.3515	477.429
76 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-{[3-(丙基胺 基)丙基]胺基}喹 啉-5-基)乙醯胺	434.3045	435.402
77 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-{[3-(庚基胺 基)丙基]胺基}喹 啉-5-基)乙醯胺	490.3671	491.449
78 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(噻吩-2- 基甲基)胺基]丙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	488.261	489.348
79 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(吡啶-2- 基甲基)胺基]丙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	483.2998	484.388

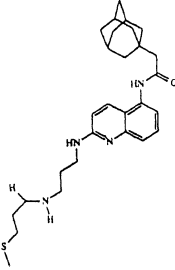
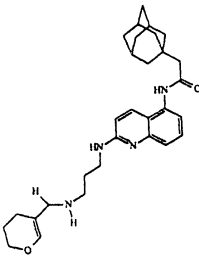
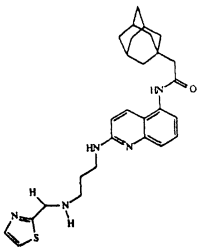
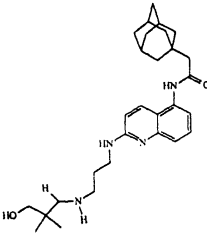
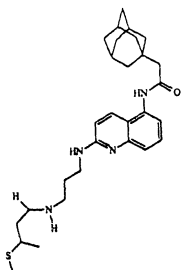
實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之(M+H)
80 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(3-羥苄 基)胺基]丙基}胺 基)喹啉-5-基]乙 醯胺	498.2994	499.369
81 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-[(5-甲基- 2-呋喃基)甲基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯 胺	486.2994	487.387
82 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-[(3-甲基 噻吩-2-基)甲基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	502.2766	503.352
83 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(噻吩-3- 基甲基)胺基]丙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	488.261	489.34
84 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-{3-(戊基胺 基)丙基}胺基}喹 啉-5-基)乙醯胺	462.3358	463.425

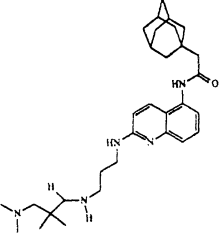
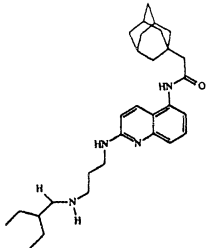
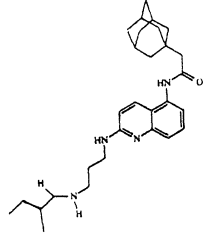
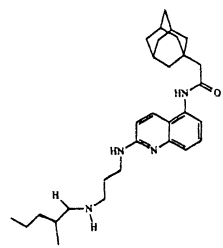
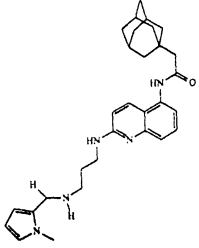
實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之 (M+H)
85 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-{[3-(異戊基 胺基)丙基]胺基} 喹啉-5-基)乙醯胺	462.3358	463.409
86 	2-(1-金鋼烷基)- N-(2-{[3-(丁基胺 基)丙基]胺基}喹 啉-5-基)乙醯胺	448.3202	449.406
87 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(3,3-二 甲基丁基)胺基]丙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	476.3515	477.437
88 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(雙環并 [2.2.1]庚-5-烯-2- 基甲基)胺基]丙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	498.3358	499.416
89 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(3-甲苄 基)胺基]丙基}胺 基)喹啉-5-基]乙 醯胺	496.3202	497.401

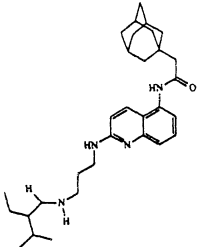
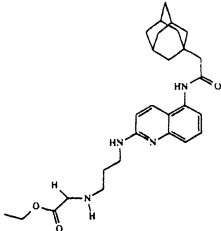
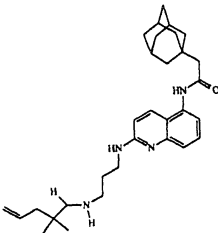
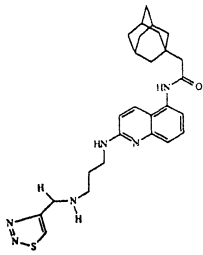
實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之(M+H)
90 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2-呋喃 基甲基)胺基]丙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	472.2838	473.391
91 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(4-氟基 苄基)胺基]丙基} 胺基)喹啉-5-基] 乙醯胺	500.2951	501.376
92 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(3-氟基 苄基)胺基]丙基} 胺基)喹啉-5-基] 乙醯胺	500.2951	501.376
93 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(3-呋喃 基甲基)胺基]丙 基}胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	472.2838	473.36
94 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2-羥苄 基)胺基]丙基}胺 基)喹啉-5-基]乙 醯胺	498.2994	499.353

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之(M+H)
95 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2E)-己- 2-烯基氨基]丙基 }氨基)喹啉-5-基] 乙醯胺	474.3358	477.437
96 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2-氟基 苄基)氨基]丙基} 氨基)喹啉-5-基] 乙醯胺	500.2951	501.361
97 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(環丙基 甲基)氨基]丙基} 氨基)喹啉-5-基] 乙醯胺	446.3045	447.414
98 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(1H-咪唑 -2-基甲基)氨基] 丙基}氨基)喹啉- 5-基]乙醯胺	472.295	473.203
99 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(5-羥基 戊基)氨基]丙基} 氨基)喹啉-5-基] 乙醯胺	478.3307	479.413

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之 (M+H)
100 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[(6-甲基 吡啶-2-基)甲基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	497.3154	498.385
101 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2-甲苄 基)胺基]丙基}胺 基)喹啉-5-基]乙 醯胺	496.3202	497.385
102 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2-苯基 乙基)胺基]丙基} 胺基)喹啉-5-基] 乙醯胺	496.3202	497.393
103 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[(5-乙基- 2-呋喃基)甲基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	500.3151	501.384
104 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[(5-甲基 噻吩-2-基)甲基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	502.2766	503.149

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之(M+H)
105 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[3-(甲硫 基)丙基]胺基}丙 基)胺基]喹啉-5- 基}乙醯胺	480.2923	481.365
106 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-((3-{[3-(3,4-二氫 -2H-吡喃-5-基甲 基)胺基]丙基}胺 基)喹啉-5-基]乙 醯胺	488.3151	489.395
107 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-((3-{[3-(1,3-噻唑 -2-基甲基)胺基] 丙基}胺基)喹啉- 5-基]乙醯胺	489.2562	490.324
108 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-((3-{[3-(3-羥基- 2,2-二甲基丙基) 胺基]丙基}胺基) 喹啉-5-基]乙醯胺	478.3307	479.413
109 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[3-(甲硫 基)丁基]胺基}丙 基)胺基]喹啉-5- 基}乙醯胺	494.3079	495.393

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集 之(M+H)
110 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[3-(二甲 胺基)-2,2-二甲基 丙基]胺基}丙基) 胺基]喹啉-5-基} 乙醯胺	505.378	506.446
111 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2-乙基 丁基)胺基]丙基} 胺基)喹啉-5-基] 乙醯胺	476.3515	477.437
112 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[(2E)-2- 甲基丁-2-烯基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	460.3202	461.41
113 	2-(1-金鋼烷基)- N-{2-[(3-{[(2E)-2- 甲基戊-2-烯基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	474.3358	475.414
114 	2-(1-金鋼烷基)-N- {2-[(3-{[(1-甲基-1H- 吡咯-2-基)甲基] 胺基}丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	485.3154	486.388

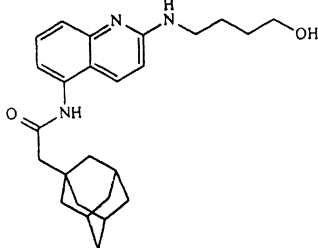
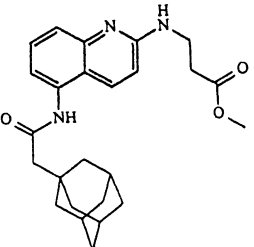
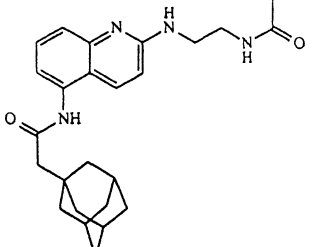
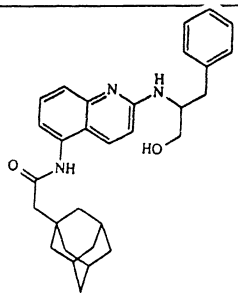
實例編號 / 結構	名稱	理論分子量	所收集之(M+H)
115 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2-乙基- 3-甲基丁基)胺基] 丙基}胺基)喹啉 -5-基]乙醯胺	490.3671	491.457
116 	{[3-({5-[(1-金鋼烷 基乙醯基)胺基] 喹啉-2-基}胺基) 丙基}胺基}醋酸 乙酯	478.2944	479.374
117 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(2,2-二甲 基戊-4-烯基)胺 基]丙基}胺基)喹 啉-5-基]乙醯胺	488.3515	489.223
118 	2-(1-金鋼烷基)- N-[2-({3-[(1,2,3-噻 二唑-4-基甲基) 胺基]丙基}胺基) 喹啉-5-基]乙醯胺	490.2515	491.316

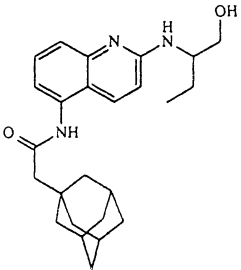
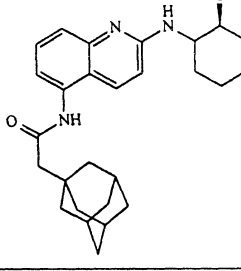
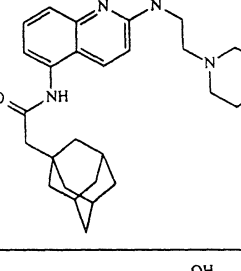
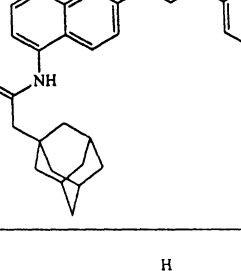
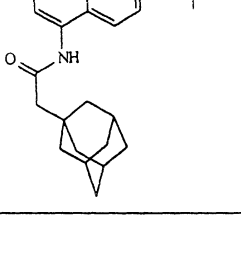
實例 119 至 157

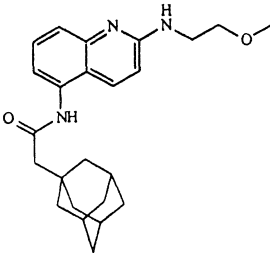
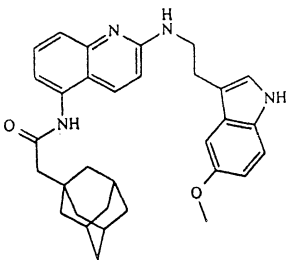
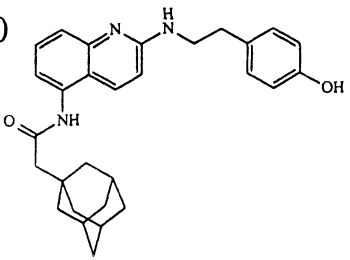
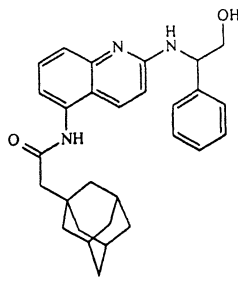
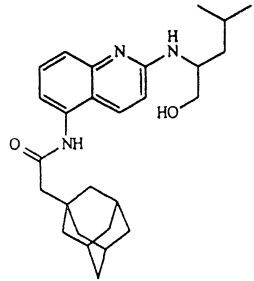
一系列化合物係以如下述之組合化學格式製成。

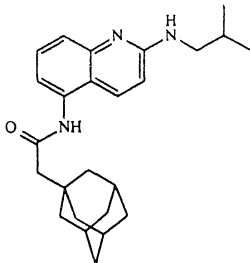
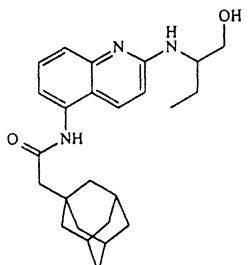
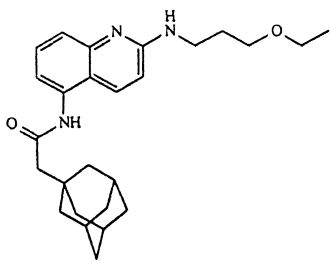
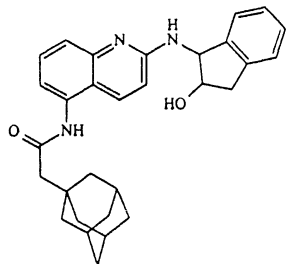
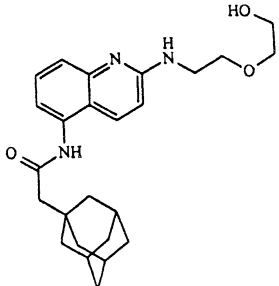
將已溶於 N-甲基四氫吡咯酮(50 微升，於各井中)中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 2)(1.42 毫克，於各井中)，以胺(8.10^{-6} 莫耳，於各井中)，然後以碳酸鉀(8.10^{-6} 莫

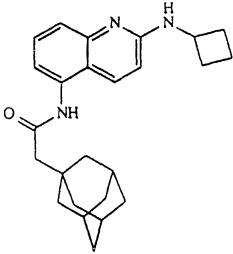
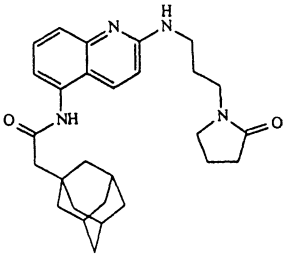
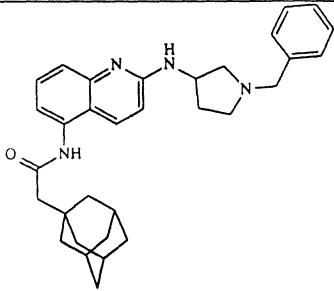
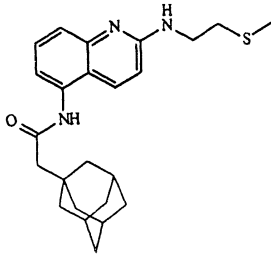
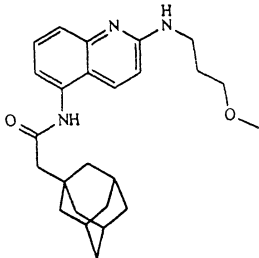
耳，於各井中)及碘化鉀(催化量)處理。將反應混合物加熱至高達120℃，歷經36小時，接著添加另外兩份等量胺，將反應物於120℃下加熱48小時。添加另一份胺(8.10^{-6} 莫耳，於各井中)，並加熱至高達120℃，歷經72小時。使各井之內容物溶於二甲亞砜(200微升)中，振盪，在Porvair箱上過濾，並將所收集之固體以二甲亞砜(200微升)洗滌。使已過濾之內容物藉質量導引純化法純化。

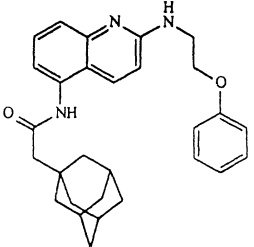
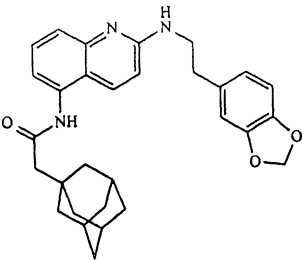
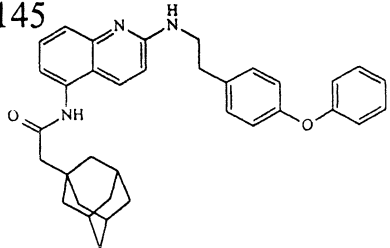
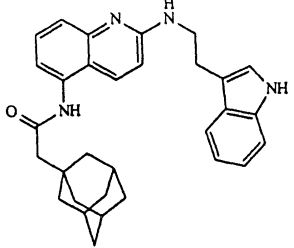
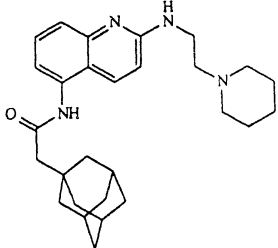
實例編號 / 結構	名稱	理論分子量	所收集之(M+H)
119 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(4-羥丁基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	407.2573	408.295
120 	3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)丙酸甲酯	421.2365	422.297
121 	N-(2-{2-(乙醯胺基)乙基}胺基}喹啉-5-基)-2-(1-金鋼烷基)乙醯胺	420.2525	421.321
122 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(1-苄基-2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	469.2729	470.329

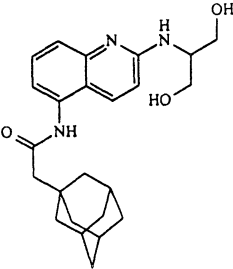
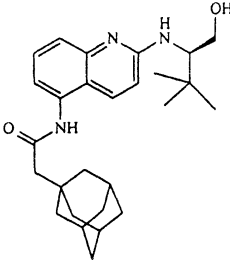
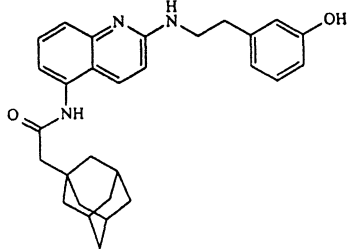
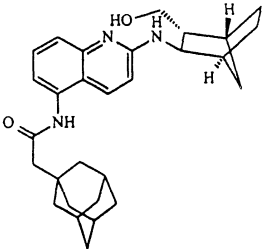
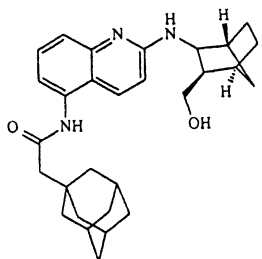
實例編號 / 結構	名稱	理論分子量	所收集之(M+H)
123 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	407.2573	408.349
124 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[[[(2S)-2-羥基環己基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	433.2729	434.348
125 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基}喹啉-5-基}乙醯胺	448.2838	449.21
126 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-2-苯基乙基)胺基}喹啉-5-基}乙醯胺	455.2573	456.31
127 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基}喹啉-5-基}乙醯胺	393.2416	394.324

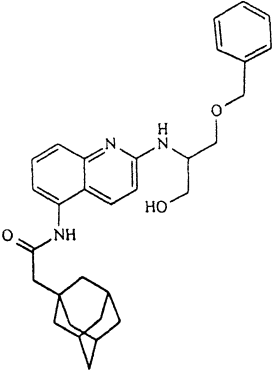
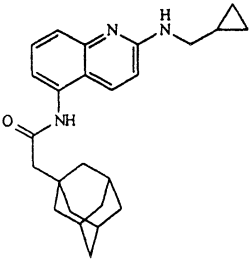
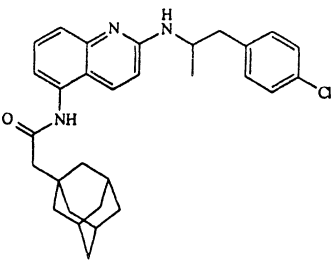
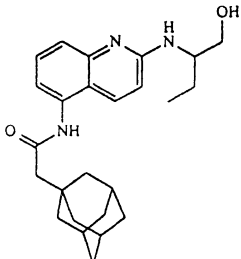
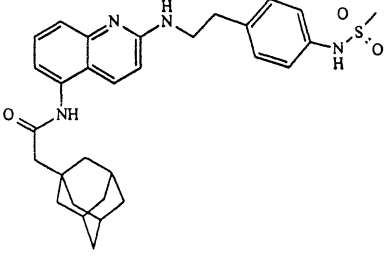
實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集之 (M+H)
128 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2- [(2-甲氧基乙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	393.2416	394.331
129 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[2-(5-甲氧基-1H-吡 啶-3-基)乙基]胺基} 喹啉-5-基)乙醯胺	508.2838	509.32
130 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[2-(4-羥苯基)乙基] 胺基}喹啉-5-基) 乙醯胺	455.2573	456.348
131 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2- [(2-羥基-1-苯基乙基) 胺基]喹啉-5-基} 乙醯胺	455.2573	456.279
132 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[1-(羥甲基)-3-甲基 丁基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	435.2885	436.371

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集之 (M+H)
133 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(異丁基胺基)喹啉-5-基]乙醯胺	391.2624	392.348
134 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	407.2573	408.349
135 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-乙氧基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	421.2729	422.258
136 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	467.2573	468.314
137 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(2-羥乙氧基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	423.2522	424.328

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集之 (M+H)
138 	2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(環丁基胺基)喹啉-5- 基]乙醯胺	389.2467	390.349
139 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[3-(2-酮基四氫吡咯- 1-基)丙基]胺基}喹啉 -5-基)乙醯胺	460.2838	461.347
140 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2- [(1-苄基四氫吡咯-3- 基)胺基]喹啉-5-基} 乙醯胺	494.3045	495.237
141 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[2-(甲硫基)乙基]胺 基}喹啉-5-基)乙醯胺	409.2188	410.278
142 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2- [(3-甲氧基丙基)胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	407.2573	408.342

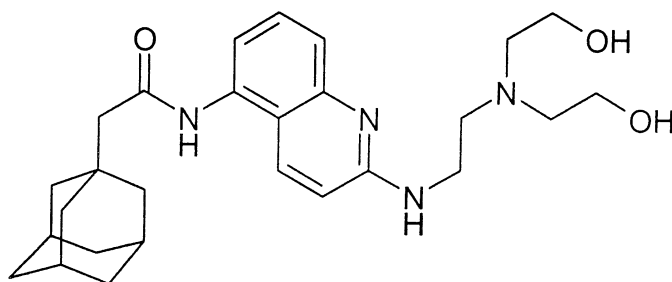
實例編號 / 結構	名稱	理論分子量	所收集之(M+H)
143 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-苯氧基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺	455.2573	456.31
144 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{{2-(1,3-苯并二氧伍園烯-5-基)乙基}胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	483.2522	484.302
145 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{{2-(4-苯氧基苯基)乙基}胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	531.2886	532.339
146 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{{2-(1H-吲哚-3-基)乙基}胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	478.2733	479.327
147 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-六氫吡啶-1-基)乙基]胺基}喹啉-5-基}乙醯胺	446.3045	447.273

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集之 (M+H)
148 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[2-羥基-1-(羥甲基) 乙基]胺基}喹啉-5-基) 乙醯胺	409.2365	410.325
149 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[(1R)-1-(羥甲基)-2,2- 二甲基丙基]胺基}喹 啉-5-基)乙醯胺	435.2885	436.347
150 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[2-(3-羥苯基)乙基] 胺基}喹啉-5-基) 乙醯胺	455.2573	456.31
151 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[(1S,3R,4R)-3-(羥甲基))雙環并[2.2.1]庚-2-基] 胺基}喹啉-5-基) 乙醯胺	459.2885	460.27
152 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[(1R,3R,4S)-3-(羥甲基))雙環并[2.2.1]庚-2-基] 胺基}喹啉-5-基) 乙醯胺	459.2885	460.324

實例編號 / 結構	名稱	理論分子 量	所收集之 (M+H)
153 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[2-(苄氧基)-1-(羥甲 基)乙基]胺基}喹啉- 5-基)乙醯胺	499.2835	500.314
154 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(環丙基甲基)胺基]喹 啉-5-基}乙醯胺	389.2467	390.333
155 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[2-(4-氯苯基)-1-甲基 乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺	487.239	488.278
156 	2-(1-金鋼烷基)-N-(2- {[1-(羥甲基)丙基]胺 基}喹啉-5-基)乙醯胺	407.2573	408.357
157 	2-(1-金鋼烷基)-N-{2- [[2-{4-[(甲磺醯基)胺 基]苯基}乙基]胺基] 喹啉-5-基}乙醯胺	532.2508	533.276

實例 158

2-(1-金剛烷基)-N-[2-({2-[雙(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺



將 2-(1-金剛烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺 (實例 15)(250 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (3 毫升) 與 甲醇 (5 毫升) 中之懸浮液，以 羥基乙醛二聚體 (86 毫克) 處理。將混合物於 氮氣下攪拌 5 分鐘，然後添加 4 滴 醋酸，並將此溶液在 氮氣下再攪拌 30 分鐘。添加 氰基硼氫化鈉 (63 毫克)，並將反應物攪拌 2 小時。將反應物以水與二氯甲烷進行分液處理。將水溶液進一步以二氯甲烷萃取，並將合併之有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸發。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用二氯甲烷中之甲醇，在 0% 下逐漸增加至 30%，然後是 甲醇中之 7N 氨，於 30% 下，在二氯甲烷中。將吾人感興趣之溶離份合併，濃縮至乾涸，並使殘留物溶於最少量之二氯甲烷中，以二氧陸園中之 4M 鹽酸處理。使所獲得之混濁溶液完全溶解在 甲醇中，並於 SCX 管柱上沖洗。將管柱以 甲醇，接著以 甲醇中之 0.07N 氨沖洗。使吾人感興趣之溶離份濃縮，而得 26 毫克 乳黃色固體。

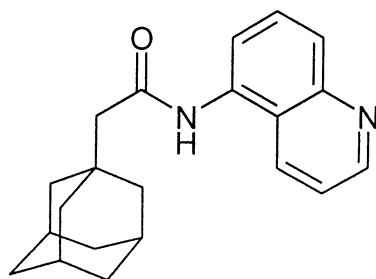
$^1\text{H NMR}$ (399.978 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H); 9.51 (s, 1H); 9.35 (s, 1H)

; 7.72 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H); 7.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); 6.68 (s, 1H); 3.81 (s, 2H)
 ; 3.35 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H); 3.17 (s, 2H); 2.91 (s, 4H); 2.70 (s, 1H); 1.65 (s, 2H)
 ; 1.39 (s, 3H); 1.19-1.01 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 467/468 ($M+1$).

實例 159

2-(1-金鋼烷基)-N-喹啉-5-基乙醯胺



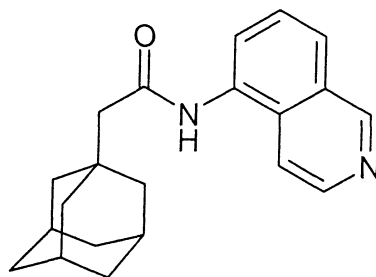
按照實例 1 中所述之相同程序，使 1-金鋼烷基醋酸 (2 克) 在二氯甲烷 (50 毫升) 與二甲基甲醯胺 (50 微升) 中，與氯化草醯 (1.01 毫升) 反應，接著使中間物與已溶於二氯甲烷 (50 毫升) 中之 5-胺基喹啉 (1.8 克) 反應，並將反應混合物以三乙胺 (3 毫升) 處理，獲得 2.38 克米黃色固體。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1H); 8.91 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H)
 ; 8.47 (dq, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H); 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H); 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.58 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H); 2.24 (s, 2H);
 1.97 (s, 3H); 1.71 (s, 6H); 1.66 (dd, $J = 26.8, 12.4$ Hz, 6H).

MS: APCI(+ve) 321/322 ($M+1$).

實例 160

2-(1-金鋼烷基)-N-異喹啉-5-基乙醯胺



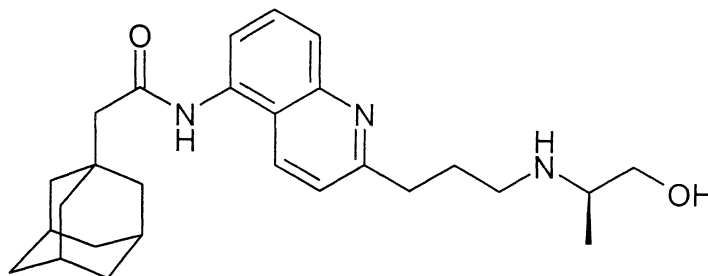
按照實例 1 中所述之相同程序，使 1-金鋼烷基醋酸 (6.94 克) 在二氯甲烷 (70 毫升) 與二甲基甲醯胺 (50 微升) 中，與氯化草醯 (4.68 毫升) 反應，接著使中間物與已溶於二氯甲烷 (50 毫升) 中之 5-胺基異喹啉 (5.15 克) 反應，並將反應混合物以三乙胺 (10 毫升) 處理，單離及純化後，獲得 8.84 克白色固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H); 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.94 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 2.26 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.75-1.57 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 321/322 ($M+1$).

實例 161

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(3-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽



(i) 3-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}丙基 ((1R)-2-[[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-1-甲基乙基)胺基甲酸第三-丁酯

將烯丙基 ((1R)-2-[[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-1-甲基乙基)胺基甲酸第三-丁酯 (728 毫克) 添加至 0.5M 9-硼雙環并 [3.3.1] 壬烷在四氫呋喃 (7 毫升) 中之溶液內，並將此溶液加熱至回流，歷經 12 小時。使反應物冷卻至室溫，並將磷酸鉀 (1 克) 在水 (2 毫升) 中之溶液，在激烈攪拌條件下，慢慢添加至反應物中。然後，添加 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 2) (500 毫克) 在二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溫熱溶液，接著是 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈹 (II) 複合物 (32 毫克)。將溶液加熱至 70°C，歷經 2 小時，使其冷卻至室溫，然後於醋酸乙酯 (20 毫升) 與水 (2x 20 毫升) 之間作分液處理。將水相進一步以醋酸乙酯萃取，並將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空下蒸發。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水 (2x30 毫升)，然後以鹽水 (30 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸發。使黃色油於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷中之甲醇，在 0.5 % 下逐漸增加至 2% 溶離，獲得 522 毫克白色固體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H); 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.78-7.71 (m, 2H); 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 3.96-3.79 (m, 1H); 3.61 (dd, J = 10.4, 7.3 Hz, 1H); 3.50 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H); 3.15 (s, 2H); 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H); 2.25 (s, 2H); 1.97 (s, 4H); 1.72 (s, 6H); 1.67 (dd, J = 21.7, 11.9 Hz, 6H); 1.46-1.30 (m, 9H); 1.08 (s, 3H); 0.82 (s, 9H); 0.00 (s, 6H).

MS: APCI(+ve) 650/651 (M+1).

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(3-[[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基]丙基)喹

啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽

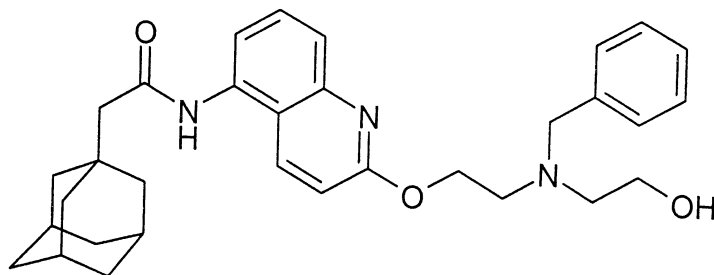
將 3-{5-[(1-金剛烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}丙基 ((1R)-2-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-甲基乙基)胺基甲酸第三-丁酯 (522 毫克) 以 1,4-二氧陸園中之 4M 鹽酸處理，並於氮氣下攪拌 30 分鐘，然後蒸發成黃色泡沫物。使殘留物在回流下，溶於最少量之甲醇中，接著使其冷卻至室溫。將透明溶液以醋酸乙酯處理，直到發展黃色沉澱物為止。將混濁溶液音振，過濾。使所形成之固體於真空烘箱中，在 40°C 下乾燥，而得 220 毫克標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H); 8.91 (d, $J = 26.7$ Hz, 2H); 8.72 (s, 1H); 8.17-7.83 (m, 4H); 3.65 (dd, $J = 11.7, 4.0$ Hz, 1H); 3.51 (dd, $J = 11.8, 5.4$ Hz, 1H); 3.36-3.19 (m, 3H); 3.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 2.30 (s, 2H); 2.28-2.19 (m, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.71 (s, 6H); 1.66 (dd, $J = 28.0, 11.8$ Hz, 6H); 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

MS: APCI(+ve) 436/437 (M+1).

實例 162

2-(1-金剛烷基)-N-(2-{2-[苄基(2-羥乙基)胺基]乙氧基}喹啉-5-基)乙醯胺



將礦油中之 60% 氫化鈉 (72 毫克)，在己烷 (5 毫升) 中激烈攪

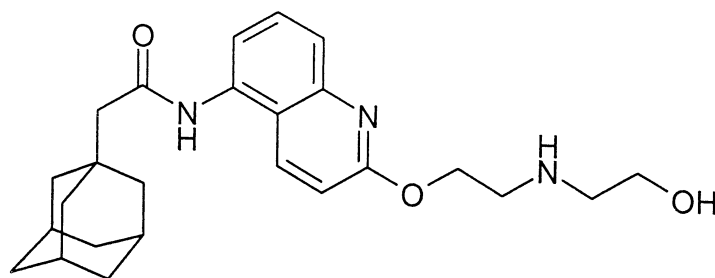
拌3分鐘，留置沉降10分鐘，並傾倒出溶劑。重複此操作，並慢慢添加2-[苄基-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙醇(330毫克)在1-甲基-2-四氫吡咯酮(2毫升)中之溶液，且激烈攪拌10分鐘。分次添加2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基喹啉-5-基)乙醯胺(實例2)(300毫克)，獲得鮮明黃色溶液。使混合物於150°C及300W下，接受微波輻射15分鐘。將醚添加至黑色反應混合物中，並過濾所獲得之沉澱物。將異己烷添加至濾液中，留置5分鐘，以允許較濃稠褐色油形成。使上層清液在真空下濃縮，並使油狀殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用二氯甲烷中之甲醇，從0%至5%，提供234毫克標題產物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H); 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.61-7.53 (m, 3H); 7.35-7.18 (m, 5H); 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 4.50 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H); 4.37 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 3.74 (s, 2H); 3.50 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H); 2.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H); 2.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); 2.21 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H); 1.65 (dd, $J = 26.6, 12.0$ Hz, 6H).

MS: APCI(+ve) 514 (M+1).

實例 163

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基}喹啉-5-基)乙醯胺



將鈀(10%，於炭上，20毫克)以水濕潤，以甲酸在甲醇中

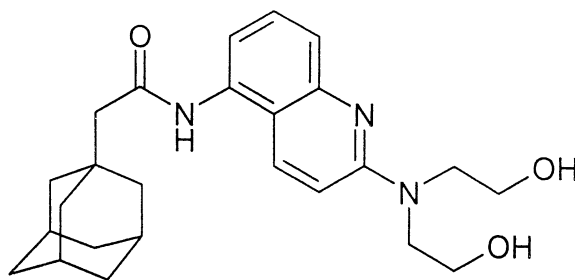
之15毫升20%溶液稀釋，並添加2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[苄基(2-羥乙基)胺基]乙氧基}喹啉-5-基)乙醯胺(實例162)(234毫克)。使混合物接受2.5相對巴之氫處理3小時。將此懸浮液於矽藻土上過濾，以甲醇洗滌，並使濾液濃縮成油。使粗製物於矽膠上純化。使所得之殘留物溶於甲醇與二氯甲烷之1:1混合物中，並以1,4-二氧陸園中之4M鹽酸處理(500微升)。將所獲得之懸浮液過濾，並使固體溶於最少量之甲醇中，且以醋酸乙酯處理，直到固體沉澱析出為止。藉過濾收集此固體，並於真空烘箱中，在60°C下乾燥，而得54毫克標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H); 9.05 (s, 2H); 8.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.68-7.58 (m, 3H); 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 4.80 (s, 1H); 4.71 (t, J = 5.3 Hz, 2H); 3.71 (t, J = 5.3 Hz, 2H); 3.45 (五重峰, J = 5.5 Hz, 2H); 3.12 (五重峰, J = 5.5 Hz, 2H); 2.23 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.70 (s, 6H); 1.65 (dd, J = 28.0, 11.8 Hz, 6H).

MS: APCI(+ve) 424/425 (M+1)

實例 164

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[雙(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺



於上文(實例163)所概述反應中之純化步驟期間，係分離

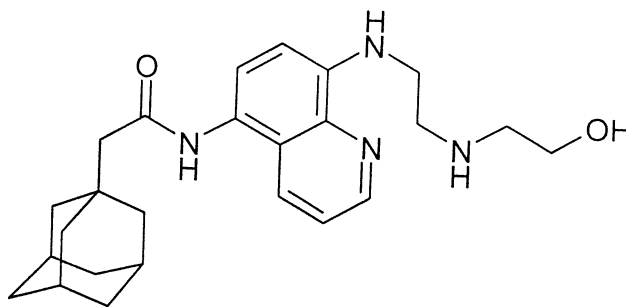
出第二種產物，其特徵是上文所畫出之異構物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); 7.53-7.43 (m, 2H); 7.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H); 7.17-7.07 (m, 1H); 5.43 (d, 1H); 3.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 8H); 2.24 (s, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.83-1.66 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 424/425 ($M+1$).

實例 165

2-(1-金剛烷基)-N-[8-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺



(i) 2-[(第三-丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基]乙基(5-硝基喹啉-8-基)胺基甲酸第三-丁酯

將二碳酸二-(第三-丁基)酯(790 毫克)添加至 2-({2-[(5-硝基喹啉-8-基)胺基]乙基}胺基)乙-1-醇(500 毫克)在二氯甲烷(20 毫升)中之溶液內。將溶液攪拌 10 分鐘，並添加三乙胺(250 微升)。將所獲得之黃色溶液於回流下加熱 14 小時。添加另外 2 當量之二碳酸二-(第三-丁基)酯，並將溶液加熱至回流，歷經 2 小時。添加 4-二甲胺基吡啶(220 毫克)，並使反應物回流 2 小時。使反應物在真空下濃縮，並於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，以二氯甲烷溶離，而得 512 毫克次標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.54

(d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 8.34 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 7.83 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H); 6.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 4.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H); 3.61 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H); 3.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H); 1.38 (s, 18H).

MS: APCI(+ve) 477/478 (M+1).

(ii) 5-胺基喹啉-8-基 {2-[(第三-丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基甲酸第三-丁酯

將 2-[(第三-丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基]乙基 (5-硝基喹啉-8-基) 胺基甲酸第三-丁酯 (160 毫克)、鐵粉 (實例 165 步驟 (i)) (160 毫克) 及氯化銨 (160 毫克) 在乙醇於水中之 1:1 混合物 (20 毫升) 內，於氮氣下，加熱至 60°C ，歷經 1.5 小時。使反應物冷卻至室溫，然後於矽藻土上過濾，以乙醇 (20 毫升)，接著以醋酸乙酯 (30 毫升) 洗滌。蒸發濾液，獲得含水殘留物，將其以二氯甲烷 (20 毫升) 萃取。將此水溶液進一步以二氯甲烷 (20 毫升) 萃取，並將合併之有機物質以鹽水 (30 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得褐色油。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用甲醇與二氯甲烷之混合物，從 0% 逐漸增加至 10%。產量：115 毫克。

MS: APCI(+ve) 447/448 (M+1).

(iii) 5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-8-基 {2-[(第三-丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基甲酸第三-丁酯

將 5-胺基喹啉-8-基 {2-[(第三-丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基]乙基} 胺基甲酸第三-丁酯 (實例 165 步驟 (ii)) (100 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (2 毫升) 中，以 1-金鋼烷基醋酸 (40 毫克)，然後以六氟磷酸溴-參-四氫吡咯基-鎘 (186 毫克) 處理，並將溶液於

氮氣下攪拌 15 分鐘。添加三乙胺 (56 微升)，並將反應物於室溫及氮氣下，再攪拌 16 小時。使此溶液於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將水相進一步以醋酸乙酯萃取，並將合併之有機相以水，接著以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸發成深紅橘色油。使殘留物藉 RPHPLC 純化 (0.2% 7N 甲醇性氨水溶液與乙腈，從 45% 有機至 95%)，而得 83 毫克標題化合物，為黃色固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.22 (s, 1H); 8.70 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H); 8.22 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H); 7.50 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H); 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H); 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H); 3.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H); 3.48-3.40 (m, 4H); 2.15 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.72 (s, 6H); 1.67 (dd, J = 26.0, 11.5 Hz, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.39 (s, 9H).

MS: APCI(+ve) 623/624 (M+1).

(iv) 2-(1-金鋼烷基)-N-[8-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺三鹽酸鹽

將 5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-8-基 {2-[(第三-丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基甲酸第三-丁酯 (實例 165 步驟 (iii)) (55 毫克) 在氯仿 (12 毫升) 中，以二氧陸園中之 4M 鹽酸處理，並於氮氣及室溫下攪拌過夜。使所形成之橘色懸浮液音振，並過濾，以留下紅色固體，將其以醚洗滌，於真空烘箱中，在 40°C 下乾燥，獲得 30 毫克標題化合物，為橘色固體。

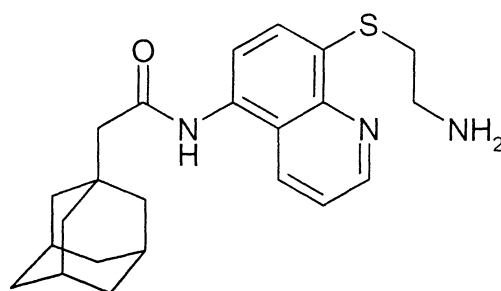
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H); 8.96 (s, 2H); 8.82 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H); 8.34 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H); 7.63 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H);

7.41 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1H); 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 3.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H); 3.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); 3.23 (五重峰, $J = 5.3$ Hz, 2H); 3.06 (五重峰, $J = 5.0$ Hz, 2H); 2.17 (s, 2H); 1.97 (s, 3H); 1.75-1.58 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 423/424 (M+1).

實例 166

2-(1-金鋼烷基)-N-{8-[(2-氨基乙基)硫基]喹啉-5-基}乙醯胺



將已溶於 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之半胱胺 (87 毫克)，在激烈攪拌下，於氮大氣中，以礦油中之 60% 氫化鈉 (45 毫克) 處理，並攪拌 16 小時。添加 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-氯-喹啉-5-基}乙醯胺 (200 毫克)，並使反應物於 150°C 下，接受 300W 微波輻射 15 分鐘。使反應混合物於二氯甲烷 (20 毫升)、鹽水 (10 毫升) 及 2M 鹽酸水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。將二氯甲烷進一步以鹽水 (20 毫升) 及 2M 鹽酸水溶液 (10 毫升) 洗滌。使合併之水相以 2M 氫氧化鈉水溶液 (30 毫升) 鹼化，並以二氯甲烷 (60 毫升) 萃取。使已分離之有機相在真空中濃縮，並使殘留物於醋酸乙酯 (10 毫升) 與飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 毫升) 之間作分液處理。使醋酸乙酯相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸發成黃色油，使其於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，並以甲醇在二氯甲烷中之溶劑混合物溶離，於 0% 下逐漸

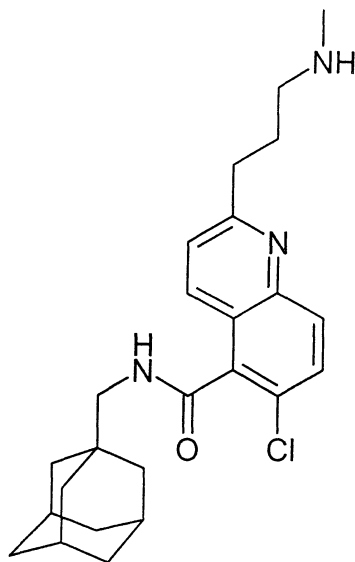
增加至5%，獲得32毫克米黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H); 8.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 7.66 (s, 3H); 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 3.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 3.32 (s, 2H); 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); 2.22 (s, 2H); 1.96 (s, 3H); 1.70-1.60 (m, 12H).

MS: APCI(+ve) 396/397 (M+1).

實例 167

N-(1-金剛烷基甲基)-6-氯基-2-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺倍半鹽酸鹽



(i) 2-氯基-5-[[3-乙氧基丙-2-烯醯基]胺基]苯甲酸

將氯化 3-乙氧基丙-2-烯醯 (1.34 克) 在無水四氫呋喃 (10 毫升) 中之溶液，逐滴添加至 5-胺基-2-氯苯甲酸 (3.79 克) 在無水四氫呋喃 (25 毫升) 中之懸浮液內。將混合物於 40°C 下加熱 6 小時，以醋酸乙酯 (25 毫升) 稀釋，並以 2M 鹽酸水溶液 (25 毫升) 洗滌。使有機相以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得次標題化合物 (2.5 克)，為黃色油。

MS: APCI(+ve) 270/272 (M+1)

(ii) N-(1-金鋼烷基甲基)-2,6-二氯喹啉-5-羧醯胺

將 2-氯基-5-[[3-乙氧基丙-2-烯醯基]胺基]苯甲酸(實例 167 (i)) (2.5 克) 與濃硫酸 (25 毫升) 之混合物，於 60°C 下加熱 3 小時。使混合物冷卻至室溫，傾倒在冰 / 水 (200 毫升) 上，及過濾。藉由添加氫氧化鉀，將濾液之 pH 值調整至 4。藉過濾移除所形成之沉澱物，並藉由添加 2M 鹽酸水溶液使濾液中和。使此溶液濃縮，並使用 1:1 甲苯 / 乙腈混合物，藉由重複共沸移除水，使殘留物乾燥。使殘留物懸浮於氯化磷醯 (50 毫升) 中，並將混合物於回流下加熱 3 小時。使反應混合物濃縮，並使殘留物懸浮於二氯甲烷 (50 毫升) 中，及過濾。將濾液以 1-金鋼烷基甲胺 (1.53 克) 與三乙胺 (2.6 毫升) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液逐滴處理，並攪拌 1 小時。將反應混合物以水 (25 毫升) 洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物以乙醚研製，及過濾。使濾液濃縮，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以異己烷：醋酸乙酯 (6:1 至 3:1) 溶離，獲得次標題化合物 (0.099 克)。

MS: APCI(+ve) 389/391 (M+1).

(iii) N-(1-金鋼烷基甲基)-6-氯基-2-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺倍半鹽酸鹽

將烯丙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯 (0.050 克) 在 9-硼雙環并 [3.3.1] 壬烷 (1.14 毫升，於四氫呋喃中之 0.5M 溶液) 中之溶液，於回流及氮氣下加熱 4 小時。使此溶液冷卻至室溫，並添加磷酸鉀 (0.28 毫升，於水中之 3M 溶液)。將混合物攪拌 15 分鐘，並添加 N-(1-金鋼烷基甲基)-2,6-二氯喹啉-5-羧醯胺 (實例

167 (ii))(0.093 克) 與 肆(三苯膦)鉀(II)(0.005 克) 在無水 N,N- 二甲基甲醯胺(3 毫升) 中之溶液。將混合物於 60°C 下加熱 3 小時，以飽和鹽水(25 毫升) 稀釋，並於醋酸乙酯(3 x 25 毫升) 中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(9：1 至 1：1) 溶離。使已分離之物質溶於氯化氫在二氧陸園中之溶液(10 毫升 4M 溶液) 內，及濃縮；使所形成之固體自醋酸乙酯 / 甲醇再結晶，並藉過濾收集固體，而得標題化合物(0.052 克)，為無色粉末。

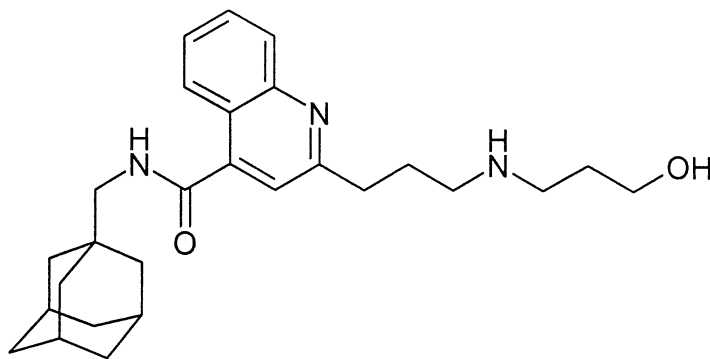
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (2H, 寬廣); 8.67 (1H, t); 8.15 (1H, d); 8.07 (1H, d); 7.84 (1H, d); 7.66 (1H, d); 3.10-2.90 (6H, m); 2.15 (2H, 五重峰); 1.97 (3H, s); 1.75-1.55 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 426/428 (M+1).

熔點：184-185°C。

實例 168

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-4-羧醯胺
苯甲酸鹽



(i) N-(1-金鋼烷基甲基)-2-溴基喹啉-4-羧醯胺

將 2-羥基喹啉-4-羧酸(1.89 克) 添加至溴化磷醯(8.61 克) 與甲

苯(10 毫升)中，並將所形成之懸浮液於 150°C 下攪拌 3 小時，冷卻，及濃縮。使殘留物懸浮於醋酸乙酯(100 毫升)中，並冷卻至 5°C。逐滴添加 1-金鋼烷基甲胺(1.65 克)與三乙胺(2.52 克)在醋酸乙酯(20 毫升)中之溶液，保持反應溫度低於 10°C。在添加完成後，將混合物攪拌 2 小時，倒入 1N 鹽酸中，並於醋酸乙酯(2x50 毫升)中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯 / 異己烷(1/3)溶離，獲得次標題化合物，為白色固體(1.81 克)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (1H, d); 8.06 (1H, d); 7.77 (1H, t); 7.63 (1H, t); 7.55 (1H, s); 6.05 (1H, t); 3.25 (2H, d); 2.04 (3H, s); 1.76 (3H, d); 1.66 (3H, d); 1.59 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 400/401 (M+1)

熔點: 196-197°C (分解)

(ii) N-(1-金鋼烷基甲基)-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-4-羧醯胺苯甲酸鹽

將烯丙基(3-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基甲酸第三-丁酯(0.493 克)在 9-硼雙環并[3.3.1]壬烷(6 毫升，於四氫呋喃中之 0.5M 溶液)中之溶液，於回流及氮氣下加熱 3 小時。使此溶液冷卻至室溫，並添加磷酸鉀(2 毫升，於水中之 3M 溶液)。將混合物攪拌 15 分鐘，並添加 N-(1-金鋼烷基甲基)-2-溴基喹啉-4-羧醯胺(0.400 克)與二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵基]鈹(II)(0.022 克)在無水 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)中之溶液。將混合物攪拌 6 小時，以飽和鹽水(25 毫升)稀釋，

並於醋酸乙酯(3 x 25 毫升)中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(4：1至2：1)溶離。使已分離之物質溶於氯化氫在二氧陸園中之溶液(10 毫升4M 溶液)內，及濃縮；使所形成之吸濕性固體溶於水(10 毫升)中，以1N 氫氧化鈉溶液鹼化，並於醋酸乙酯(3 x 25 毫升)中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯(10 毫升)中，並添加苯甲酸(0.25 克)。將所形成之沉澱物過濾，並自醋酸乙酯再結晶，而得標題化合物，為白色固體(0.083 克)。

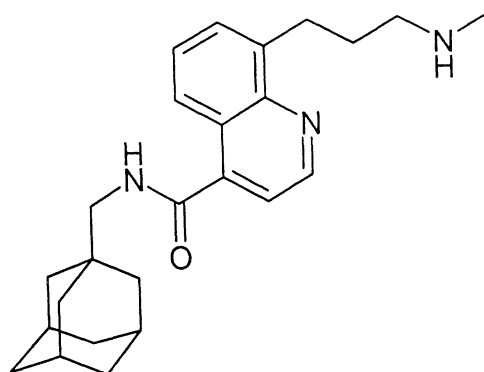
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (1H, d); 8.06 (1H, d); 7.97 (2H, dd); 7.71 (1H, dt); 7.56 (1H, dd); 7.46 (1H, t); 7.42 (1H, s); 7.36 (2H, d); 6.91 (1H, t); 3.74 (2H, t); 3.20 (2H, d); 3.12 (2H, t); 3.05 (2H, t); 2.97 (2H, t); 2.31 (2H, m); 2.04 (3H, s); 1.87 (2H, m); 1.76 (3H, d); 1.66 (3H, d); 1.59 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 436/437 (M+1)

熔點：147-148°C (分解)

實例 169

N-(1-金鋼烷基甲基)-8-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-4-羧醯胺二鹽酸鹽



(i) N-(1-金鋼烷基甲基)-8-溴基喹啉-4-羧醯胺

於8-溴基喹啉-4-羧酸(2.52克)在二氯甲烷(20毫升)中之經攪拌懸浮液內，添加氯化草醯(1.9克)，並將所形成之混合物攪拌5小時，然後濃縮。使殘留物懸浮於醋酸乙酯(100毫升)中，並冷卻至5°C。逐滴添加金鋼烷基甲胺(1.65克)與三乙胺(3.5毫升)在醋酸乙酯(20毫升)中之溶液，保持反應溫度低於10°C。在添加完成後，將混合物攪拌2小時，倒入1N鹽酸中，並將所形成之懸浮液過濾，而得次標題化合物，為褐色固體(2.30克)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (1H, d); 8.69 (1H, t); 8.20 (1H, dd); 8.10 (1H, dd); 7.64 (1H, d); 7.58 (1H, dd); 3.06 (2H, d); 1.97 (3H, s); 1.70 (3H, d); 1.66 (3H, d); 1.56 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 400/401 (M+1)

熔點: 240-242°C (分解)

(ii) N-(1-金鋼烷基甲基)-8-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-4-羧醯胺二鹽酸鹽

藉由實例 161 步驟 (i) 中所概述之方法，將烯丙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯(0.256克)在9-硼雙環并[3.3.1]壬烷(6毫升，於四氫呋喃中之0.5M溶液)中之溶液，於回流及氮氣下加熱3小時。使此溶液冷卻至室溫，並添加磷酸鉀(2毫升，在水中之3M溶液)。將混合物攪拌15分鐘，並添加N-(1-金鋼烷基甲基)-8-溴基喹啉-4-羧醯胺(0.399克)與二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵基]鈹(II)(0.020克)在無水N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之溶液。將混合物加熱至60°C，攪拌2小時，以飽和鹽水(25

毫升)稀釋，並於醋酸乙酯(3 x 25 毫升)中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(4：1至2：1)溶離。使已分離之物質溶於氯化氫在二氧陸園中之溶液(10 毫升4M 溶液)內，及濃縮；使所形成之固體自甲醇-醋酸乙酯再結晶，而得標題化合物，為白色固體(0.183 克)。

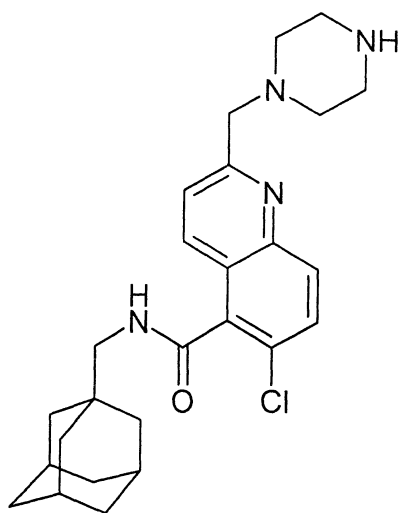
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (1H, d); 8.75 (2H, br); 8.65 (1H, t); 7.98 (1H, dd); 7.71 (1H, dd); 7.62 (1H, dd); 7.56 (1H, d); 3.29 (2H, t); 3.06 (2H, d); 2.95-2.88 (2H, m); 2.54 (3H, s); 2.08-1.97 (2H, m); 1.97 (3H, s); 1.70 (3H, d); 1.66 (3H, d); 1.56 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 392/393 (M+1)

熔點：243-246°C (分解)

實例 170

N-(1-金剛烷基甲基)-6-氯基-2-(六氫吡啶-1-基甲基)喹啉-5-羧醯胺鹽酸鹽



(i) 6-氯基-2-甲基喹啉-5-羧酸

於 95°C 下，在 1 小時期間內，將巴豆醛(1.50 毫升)逐滴添加

至 5-胺基 -2-氯 苯 甲 酸 (1.72 克)、硫 酸 亞 鐵 七 水 合 物 (0.77 克)、間 - 硝 基 苯 磺 酸 鈉 (1.23 克) 及 濃 鹽 酸 (11 毫 升) 之 混 合 物 中。將 反 應 混 合 物 再 加 熱 15 分 鐘，然 後 趁 仍 然 熱 時 過 濾。將 所 收 集 之 固 體 以 沸 騰 之 2M 鹽 酸 水 溶 液 (20 毫 升) 萃 取，並 將 萃 液 與 濾 液 合 併。然 後 添 加 醋 酸 銨，獲 得 pH 4 之 溶 液，使 其 在 冰 中 冷 卻，並 藉 過 濾 收 集 所 形 成 之 沉 澱 物，及 以 水 洗 滌。使 固 體 在 真 空 中 乾 燥，而 得 次 標 題 化 合 物 (0.5 克)，為 褐 色 粉 末。

MS: APCI(+ve) 222/224 (M+1)

(ii) N-(1-金鋼烷基 甲基)-6-氯基 -2-甲 基 喹 啉 -5-羧 醯 胺

將 氯 化 草 醯 (0.30 毫 升) 逐 滴 添 加 至 6-氯 基 -2-甲 基 喹 啉 -5-羧 酸 (0.50 克) 與 N,N- 二 甲 基 甲 醯 胺 (1 滴) 在 二 氯 甲 烷 (15 毫 升) 中 之 懸 浮 液 內。將 反 應 混 合 物 攪 拌 1 小 時，然 後 以 1- 金 鋼 烷 基 甲 胺 (0.37 克) 與 三 乙 胺 (0.63 毫 升) 在 二 氯 甲 烷 (10 毫 升) 中 之 溶 液 逐 滴 處 理。將 混 合 物 攪 拌 16 小 時，並 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 (25 毫 升)、1:1 水: 醋 酸 (25 毫 升) 及 水 (25 毫 升) 洗 滌。使 有 機 層 以 無 水 硫 酸 鈉 脫 水 乾 燥，過 濾，及 濃 縮，而 得 次 標 題 化 合 物 (0.6 克)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (1H, m); 8.49 (1H, d); 8.09 (1H, d); 8.00 (1H, d); 7.80 (1H, d); 3.22 (2H, d); 2.89 (3H, s); 2.03 (3H, s); 1.90-1.62 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 369/371 (M+1)

(iii) N-(1-金鋼烷基 甲基)-6-氯基 -2-(羥 甲 基) 喹 啉 -5-羧 醯 胺

將 間 - 氯 基 過 氧 苯 甲 酸 (0.25 克) 與 N-(1-金鋼烷基 甲基)-6-氯基 -

2-甲基喹啉-5-羧醯胺(實例 170 步驟(ii))(0.37 克)在二氯甲烷(15 毫升)中之溶液攪拌 1 小時。將此溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液(25 毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於醋酸酐(7 毫升)中，並將此溶液於 140°C 及氮氣下，加熱 5 分鐘。使溶液濃縮，並使殘留物懸浮於 1:1 甲醇:2M 氫氧化鈉水溶液(20 毫升)中，並攪拌 2 小時。使溶液濃縮，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，及以水(2 x 25 毫升)洗滌。使有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物(0.41 克)。

MS: APCI(+ve) 385/387 (M+1)

(iv) N-(1-金剛烷基甲基)-6-氯基-2-(六氫吡啶-1-基甲基)喹啉-5-羧醯胺鹽酸鹽

將 N-(1-金剛烷基甲基)-6-氯基-2-(羥甲基)喹啉-5-羧醯胺(實例 170 步驟(iii))(0.38 克)在二氯甲烷(15 毫升)中之溶液，使用活性二氧化錳(0.86 克)，以一份處理。將混合物攪拌 2 小時，並經過矽藻土過濾。於濾液中，添加六氫吡啶(0.101 克)、粉末狀 4A 分子篩(0.20 克)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.25 克)及最後為醋酸(0.030 毫升)。將混合物攪拌 4 小時，過濾，並以 2M 氫氧化鈉水溶液(25 毫升)與飽和鹽水溶液(25 毫升)洗滌。使有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷:甲醇:濃氨水(96:4:1)溶離。使已分離之物質溶於氯化氫在二氧陸園中之溶液(10 毫升 4M 溶液)內，及濃縮；將所形成之固體以乙醚研製，並藉過濾收集固體，而得標題化合物(0.014 克)，為無色粉末。

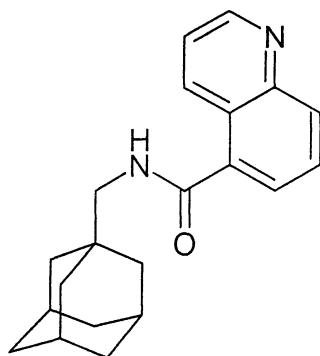
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (1H, m); 8.68 (1H, t); 8.17 (1H, d); 8.07 (1H, d); 7.85 (1H, d); 7.80 (1H, d); 3.59 (4H, m); 3.29 (4H, m); 3.08 (2H, d); 1.97 (3H, s); 1.80-1.55 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 453/455 (M+1)

熔點: 208°C (分解)

實例 171

N-(1-金剛烷基甲基)-喹啉-5-羧醯胺三氟醋酸鹽



在 -78°C 下，於 5-溴基喹啉 (0.30 克) 在無水乙醚 (6 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，添加正-丁基鋰在己烷中之溶液 (2.5M, 0.88 毫升)。將所形成之混合物攪拌 10 分鐘，然後逐滴添加異氰酸金剛烷甲酯 (0.46 克) 在乙醚 (2 毫升) 中之溶液。使反應物達到室溫，然後倒入 1N 鹽酸中，並將所形成之混合物於醋酸乙酯 (3 x 20 毫升) 中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉逆相 HPLC 純化，以甲醇中之 0.1M 三氟醋酸水溶液溶離，而得標題化合物 (0.028 克) 為白色固體，為其三氟醋酸鹽。

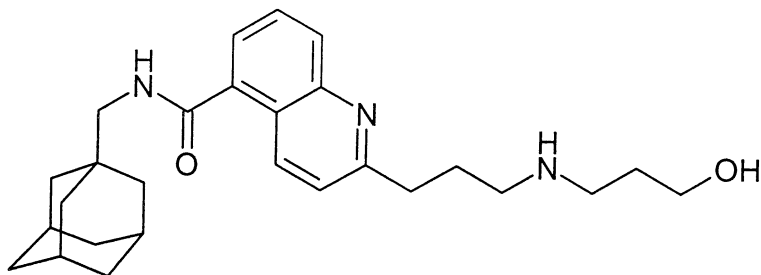
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (1H, brs); 9.04 (1H, dm); 8.77 (1H, d); 8.59 (1H, t); 8.18 (1H, d); 7.90 (1H, t); 7.82 (1H, t); 7.73 (1H, dd), 3.1 (2H, m); 1.97 (3H, m), 1.78-1.50 (12H, m).

MS : APCI(+ve) 321 (M+1)

熔點 : 125-127°C (分解)

實例 172

N-(1-金剛烷基甲基)-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-羧醯胺
二鹽酸鹽



於醋酸中之喹啉-5-羧酸(1.5克)(根據 J. Chem. Soc.413-417, 1943 製成)內，添加過氧化氫溶液(27%，於水中)。使混合物溫熱至 70°C，並將反應物攪拌 10 小時。使混合物冷卻，並蒸發，獲得油狀物，然後將其小心添加至氯化磷鹽(5 毫升)之經攪拌溶液中。使此溶液溫熱至 60°C，將反應物攪拌 3 小時，接著冷卻至室溫。使混合物於減壓下蒸發至濃縮，並使粗製殘留物再溶於二氯甲烷(5 毫升)中，並添加至(1-金剛烷基甲基)胺(2.1 克)、三乙胺(2.8 毫升)在二氯甲烷(10 毫升)中之混合物內。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。分離有機層，並將水層進一步以二氯甲烷萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之 10% 甲醇溶離，而得 N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯喹啉-5-羧醯胺。將烯丙基(3-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基甲酸第三-丁

酯 (0.30 克) 在 9-硼雙環并 [3.3.1]壬烷 (4 毫升，於四氫呋喃中之 0.5M 溶液) 中之溶液，於回流及氮氣下，加熱 3 小時。使此溶液冷卻至室溫，並添加磷酸鉀 (2 毫升，於水中之 3M 溶液)。將混合物攪拌 15 分鐘，並添加 N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯喹啉-5-羧醯胺 (0.300 克) 與 肆三苯膦鉀 (0)(0.020 克) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之溶液。將混合物加熱至 60°C，攪拌 2 小時，以飽和鹽水 (25 毫升) 稀釋，並於醋酸乙酯 (3 x 25 毫升) 中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之 5% 甲醇溶離。使已分離之物質溶於氯化氫在二氧陸園中之溶液 (10 毫升 4M 溶液) 內，及濃縮；使所形成之固體自甲醇-醋酸乙酯再結晶，而得標題化合物，為白色固體 (0.50 克)。

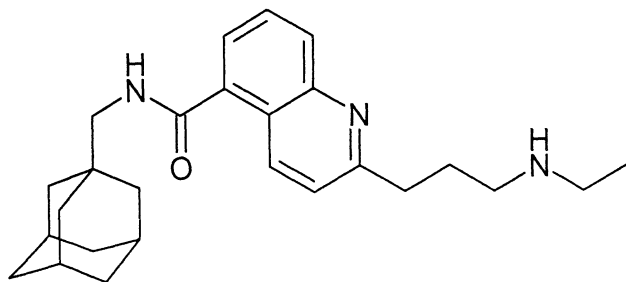
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (2H, m); 8.74 (1H, d); 8.30 (1H, s); 8.19 (1H, d); 7.85 (1H, t); 7.77 (1H, d); 7.65 (1H, d); 3.51 (2H, d); 3.16 (2H, t); 3.08 (2H, d); 3.05-2.95 (4H, m); 2.22 (2H, m), 1.97 (3H, m); 1.81 (2H, m); 1.75-1.55 (14H, m).

MS: APCI(+ve) 436 (M+1)

熔點: 150-152°C

實例 173

N-(1-金剛烷基甲基)-2-[3-(乙胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽



藉由實例 172 中所概述之方法，將烯丙基(乙基)胺基甲酸第三-丁酯(0.185 克)在 9-硼雙環并[3.3.1]壬烷(4 毫升，於四氫呋喃中之 0.5M 溶液)中之溶液，於回流及氮氣下，加熱 3 小時。使此溶液冷卻至室溫，並添加磷酸鉀(2 毫升，於水中之 3M 溶液)。將混合物攪拌 15 分鐘，並添加 N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯喹啉-5-羧醯胺(0.300 克)與肆三苯膦鈀(0)(0.020 克)在無水 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)中之溶液。將混合物加熱至 60°C，攪拌 2 小時，以飽和鹽水(25 毫升)稀釋，並於醋酸乙酯(3 x 25 毫升)中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之 5% 甲醇溶離。使已分離之物質溶於氯化氫在二氧陸園中之溶液(10 毫升 4M 溶液)內，及濃縮；使所形成之固體自甲醇-醋酸乙酯再結晶，而得標題化合物，為白色固體(0.40 克)。

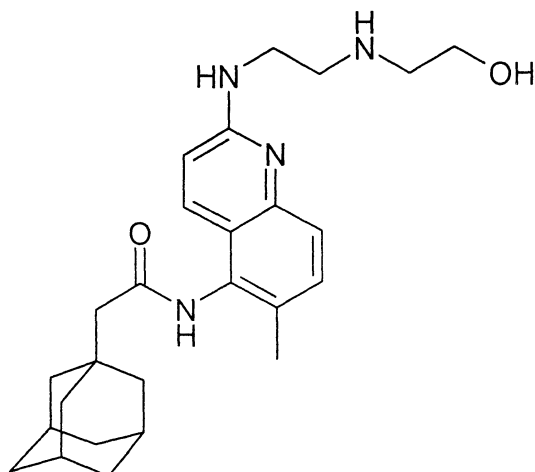
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (2H, m); 8.72 (1H, d); 8.29 (1H, s); 8.17 (1H, d); 7.84 (1H, t); 7.76 (1H, d); 7.64 (1H, d); 3.16 (2H, t); 3.07 (2H, d); 3.05-2.95 (4H, m); 2.20 (2H, 五重峰), 1.97 (3H, m); 1.75-1.55 (12H, m); 1.23 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 406 (M+1)

熔點: 150-155°C

實例 174

2-(1-金剛烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽



(i) [2-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}胺基)乙基
[(2-羥乙基)胺基甲酸第三-丁酯

於N-甲基四氫吡咯酮(4毫升)中之2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例4)(360毫克)與碳酸鉀(270毫克)內，添加2-[(2-胺基乙基)胺基]乙醇(500毫克)。將混合物加熱至140°C，並於氮氣下攪拌18小時。使混合物冷卻至室溫，並傾倒在水(10毫升)中。將所形成之溶液以二氯甲烷(3x10毫升)萃取，並使合併之有機萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物再溶於二氯甲烷(5毫升)中，並添加二碳酸二-第三-丁酯(150毫克)。將混合物攪拌1小時，並倒入水中。將所形成之混合物以二氯甲烷(3x10毫升)萃取，並使合併之有機萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇：二氯甲烷(1：10)中之7M NH₃溶離，而得次標題化合物(230毫克)，為無色油。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (1H, d)； 7.54 (1H, d)； 7.41 (1H, d)； 6.75 (1H, d)； 3.75-3.62 (4H, m)； 3.61-3.52 (2H, m)； 3.44-3.30 (2H, m)； 2.34 (3H, s)； 2.29 (2H, s)； 2.04 (3H, s)； 1.88-1.68 (12H, m)； 1.39 (9H, s).

MS : APCI(+ve) 536.8 (M+1)

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽

使 [2-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}胺基)乙基] (2-羥乙基) 胺基甲酸第三-丁酯 (實例 174 步驟 (i)) (80 毫克) 溶於二氯甲烷 (2 毫升) 中，並添加二氧陸園中之氯化氫 (10 毫升 4M 溶液)。將所形成之混合物攪拌 4 小時，然後蒸發至乾涸。使粗製固體自甲醇 / 醋酸乙酯再結晶。過濾，並於真空及 40°C 下乾燥，產生標題化合物，為白色固體 (148 毫克)。

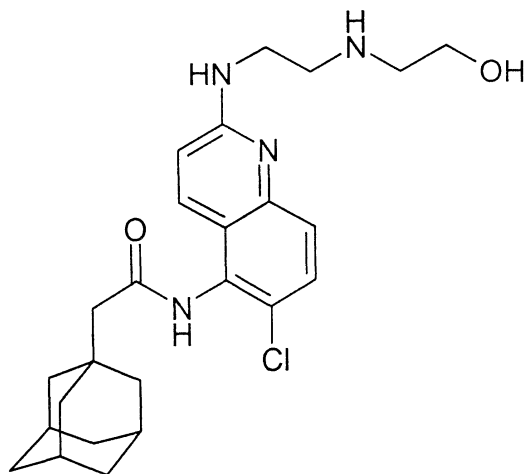
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (1H, s); 9.42-8.90 (2H, m); 8.10 (1H, d); 8.00 (1H, d); 7.60 (1H, d); 7.17 (1H, d); 4.04 (2H, t); 3.74 (2H, m), 3.82 (2H, t); 3.11 (2H, m); 2.30 (3H, s); 2.24 (2H, s); 1.97 (2H, s); 1.77-1.60 (12H, m).

MS : APCI(+ve) 437 (M+1)

熔點 : 227-230°C

實例 175

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-氯基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽



(i) 2,6-二氯喹啉-5-胺

於 0°C 下，將 6-氯基-5-硝基喹啉 1-氧化物 (4 克) 添加至氯化磷醯 (15 毫升) 中。使此溶液溫熱至室溫，並攪拌 12 小時。在真空中蒸發過量氯化磷醯，並使殘留物溶於水 (100 毫升) / 二氯甲烷 (100 毫升) 中。分離液層，並將水層以二氯甲烷 (2x50 毫升) 萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得褐色油。使殘留物溶於乙醇 / 水 (1 : 1, 80 毫升) 中，添加氯化銨 (2.8 克) 與鐵 (2.8 克)。將混合物在 65°C 下攪拌 4 小時，冷卻至室溫，及過濾。使所形成之固體懸浮於二甲亞砜 (50 毫升) 中，添加甲醇 (50 毫升) 與鹽酸水溶液 (2M, 100 毫升)。藉過濾移除所形成之固體，然後以醚 (50 毫升) 與異己烷 (50 毫升) 處理。蒸發混合物，獲得標題化合物，為固體 (1 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (1H, dd); 7.62 (1H, d); 7.51 (1H, d); 7.13 (1H, dd); 6.36 (2H, s).

MS: APCI(+ve) 213.1/214.9 (M+1)

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺

於 2,6-二氯喹啉-5-胺 (實例 175 步驟 (i)) (0.8 克) 在 N-甲基四氫吡咯酮 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 4-N,N-二甲胺基吡啶 (0.927 克)、1-金鋼烷基醋酸 (1.1 克) 及 PyBroP (3.5 克)。將反應混合物加熱至 100°C，歷經 24 小時。使混合物冷卻至室溫，並傾倒於水 (10 毫升) 中。將所形成之溶液以二氯甲烷 (3x10 毫升) 萃取，並使合併之有機萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇：二

氯甲烷(1:10)溶離，而得次標題化合物(500毫克)，為白色固體。

MS: APCI(+ve) 389 (M+1)

(iii) 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-氯基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽

於 2-(1-金鋼烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺(實例 175 步驟(ii))(150 毫克)與碳酸鉀(270 毫克)在 N-甲基四氫吡咯酮(4 毫升)中之溶液，添加 2-[(2-胺基乙基)胺基]乙醇(500 毫克)。將反應混合物進行處理，並使所形成之產物按實例 174 中所述純化，而得標題化合物(0.060 克)，為灰白色固體。

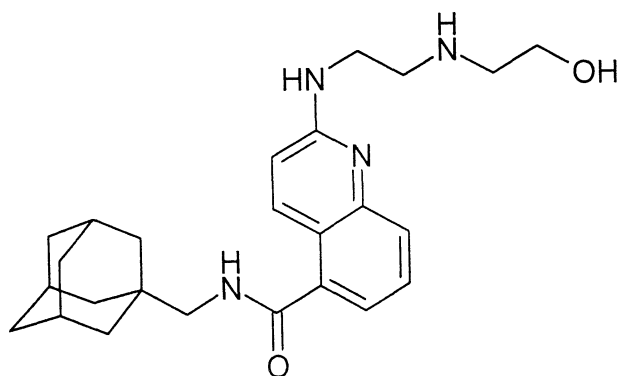
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (1H, s); 7.97 (1H, d); 7.90 (1H, d); 7.70 (1H, d); 7.09 (1H, d); 3.93 (2H, m); 3.73 (2H, t); 3.68 (1H, m); 3.54-3.47 (1H, m); 3.30 (2H, t); 3.10 (2H, t); 2.23 (2H, s); 1.97 (3H, m); 1.80-1.58 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 458 (M+1)

熔點: 219-223°C

實例 176

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-羧乙醯胺二鹽酸鹽



(i) N-(1-金鋼烷基甲基)-2-氯喹啉-5-羧醯胺

將喹啉-5-羧酸(1.5克)與醋酸之混合物以過氧化氫溶液(40體積, 2毫升)處理, 並將混合物加熱至70°C, 歷經10小時。使混合物冷卻, 並濃縮。將殘留物添加至氯化磷醯(5毫升)中, 然後加熱至60°C, 歷經3小時。使反應物冷卻, 並濃縮, 且使殘留物溶於二氯甲烷(20毫升)中, 及逐滴添加1-金鋼烷基甲胺(1克)與三乙胺(3毫升)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液, 保持溫度低於5°C。使混合物濃縮, 並使殘留物於醋酸乙酯(10毫升)與鹽酸水溶液(1N, 25毫升)之間作分液處理。將混合物迅速攪拌10分鐘, 濾出產物, 並真空乾燥, 獲得次標題產物, 為白色固體(0.75克)。

MS: APCI(+ve) 355 (M+1)

(iii) N-(1-金鋼烷基甲基)-2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽

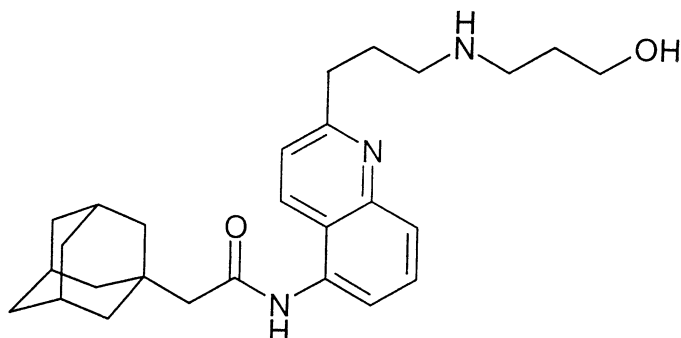
於N-(1-金鋼烷基甲基)-2-氯喹啉-5-羧醯胺(250毫克)與碳酸鉀(270毫克)在N-甲基四氫吡咯酮(4毫升)中之溶液內, 添加2-[(2-胺基乙基)胺基]乙醇(500毫克)。將反應混合物進行處理, 並使所形成之產物按實例174中所述純化, 而得標題化合物(0.060克), 為灰白色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (2H, m); 8.46 (1H, d); 8.34-8.14 (2H, m); 7.72 (1H, t); 7.53 (1H, d); 7.16 (1H, d); 4.01 (2H, m); 3.73 (2H, t); 3.32 (2H, t); 3.11 (2H, t); 3.05 (2H, d); 1.96 (3H, m); 1.80-1.50 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 423 (M+1)

熔點: 220-225°C

實例 177

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-基)乙醯胺
二鹽酸鹽

(i) 3-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}丙-2-炔基(3-羥丙基)胺基甲酸第三-丁酯

將 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 2)(0.25 克)、3-羥丙基(丙-2-炔基)胺基甲酸第三-丁酯(0.216 克)在無水乙腈(2 毫升)與三乙胺(2 毫升)中之懸浮液，以氮滌氣 5 分鐘，然後添加碘化銅(I)(0.003 克)與二氯化雙-三苯膦鉀(0.010 克)。將混合物於氮氣下攪拌 2 小時。使混合物濃縮，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(1：1)溶離，而得次標題化合物(0.20 克)，為黃色膠質。

MS：APCI(+ve) 531.8 (M+1)

(ii) 3-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}丙基(3-羥丙基)胺基甲酸第三-丁酯

於 3-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}丙-2-炔基(3-羥丙基)胺基甲酸第三-丁酯(實例 177 步驟(i))(0.20 克)在乙醇(8 毫升)中之經攪拌溶液內，添加 10% 鉀 / 碳(0.020 克)，並將所形成之混合物於室溫及 2 巴氫大氣下攪拌。將混合物過濾，並濃

縮，而得次標題化合物(0.150克)，為油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, s); 8.37 (1H, d); 7.81-7.60 (3H, m); 7.48 (1H, d); 4.42 (1H, brs); 3.38 (2H, m); 3.28-3.13 (4H, m); 2.89 (2H, t); 2.23 (2H, s); 1.97 (5H, m); 1.76-1.55 (14H, m); 1.35 (9H, s).

MS: APCI(+ve) 536 (M+1)

(iii) 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-基)乙醯胺

於3-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}丙基(3-羥丙基)胺基甲酸第三-丁酯(實例177步驟(ii))(0.107克)在1,4-二氧陸園(1毫升)中之經攪拌溶液內，添加無水氯化氫在1,4-二氧陸園中之溶液(4N, 3毫升)，並將混合物於室溫下攪拌2小時。使混合物濃縮，並將殘留物以醋酸乙酯研製，及過濾，而得標題化合物(0.060克)，為固體。

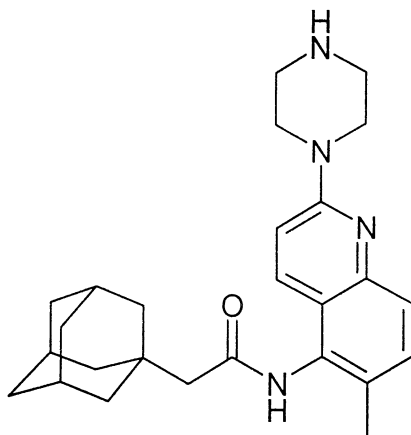
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (1H, s); 8.84 (2H, m); 8.64 (1H, d); 7.92 (1H, d); 7.85-7.74 (2H, m); 7.62 (1H, d); 3.52 (3H, m); 3.17 (2H, t); 3.07-2.90 (5H, m); 2.27 (2H, s); 2.26-2.17 (2H, m); 1.97 (3H, m); 1.87-1.77 (2H, m); 1.75-1.60 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 436 (M+1)

熔點: 130-135°C

實例178

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-六氫吡啶-1-基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



於 N- 甲基四氫吡咯酮 (8 毫升) 中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 4)(300 毫克) 與碳酸鉀 (600 毫克) 內，添加六氫吡啶 (500 毫克)。將混合物加熱至 140°C，並於氮氣下攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入水 (50 毫升) 中。將所形成之溶液以醋酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取，並將合併之有機萃液以鹽水 (3x50 毫升) 洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水 (19：1：0.1) 溶離。使所形成之油溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中，並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液 (5 毫升)。將所形成之固體濾出，並於真空下乾燥，而得標題化合物 (0.27 克)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 8.09-8.06 (1H, d); 7.66-7.63 (1H, d); 7.52-7.49 (1H, d); 7.32-7.29 (1H, d); 4.01-3.99 (4H, m); 3.24 (4H, m); 2.29 (3H, s); 2.23 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.75-1.64 (12H, m).

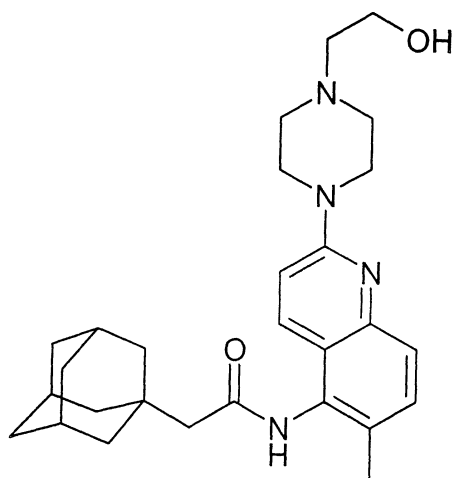
MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

熔點：276°C

實例 179

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]-6-甲基喹啉-5-

基}乙醯胺二鹽酸鹽



將 2-(1-金剛烷基)-N-(6-甲基-2-六氫吡啶-1-基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 178)(104 毫克) 與 (第三-丁基二甲基矽烷基氧基)乙醛 (87 毫克)，在二氯甲烷 (10 毫升) 中一起攪拌。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (106 毫克)，並將混合物於氮氣下攪拌 20 小時。將混合物倒入碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升) 中，於二氯甲烷 (3x50 毫升) 中萃取，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於甲醇 (5 毫升) 中，並添加無水氯化氫在 1,4-二氧陸園中之溶液 (4N, 5 毫升)。將混合物於室溫下攪拌 20 小時。使混合物濃縮，並將殘留物以醋酸乙酯研製，及過濾，而得標題化合物 (0.046 克)，為固體。

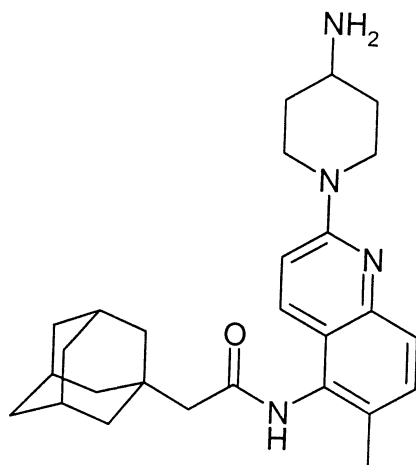
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.33 (1H, s); 8.07-8.04 (1H, d); 7.59-7.56 (1H, d); 7.49-7.47 (1H, d); 7.32-7.28 (1H, d); 4.00-3.73 (10H, m); 3.25-3.22 (2H, t); 2.28 (3H, s); 2.23 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.76-1.63 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 463 (M+1)

熔點: 224°C

實例 180

**2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(4-氨基六氫吡啶-1-基)-6-甲基喹啉-5-基]乙
醯胺二鹽酸鹽**



**(i) 1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}六氫吡啶-4-
基胺基甲酸第三-丁酯**

於 N-甲基四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 4)(200 毫克) 與碳酸鉀 (400 毫克) 內，添加六氫吡啶-4-基胺基甲酸第三-丁酯 (1 克)。將混合物於密封管中加熱至 140°C，並攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入水 (50 毫升) 中。將所形成之溶液以醋酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取，並將合併之有機萃液以鹽水 (3x50 毫升) 洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯溶離，而得次標題化合物，為膠質 (0.202 克)。

MS: APCI(+ve) 533 (M+1)

**(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(4-氨基六氫吡啶-1-基)-6-甲基喹啉-5-基]
乙醯胺二鹽酸鹽**

於 1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}六氫吡啶-

4-基胺基甲酸第三-丁酯(實例 180 步驟(i))(0.20 克)在甲醇(5 毫升)中之經攪拌溶液內，添加無水氯化氫在 1,4-二氧陸園中之溶液(4N，5 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 4 小時。將混合物倒入 2N 氫氧化鈉溶液(50 毫升)中，以二氯甲烷(3x50 毫升)萃取，並使合併之有機萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水(9：1：0.1)溶離。使所形成之油溶於二氯甲烷(5 毫升)中，並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液(5 毫升)。將所形成之固體濾出，及在真空下乾燥，而得標題化合物(0.051 克)。

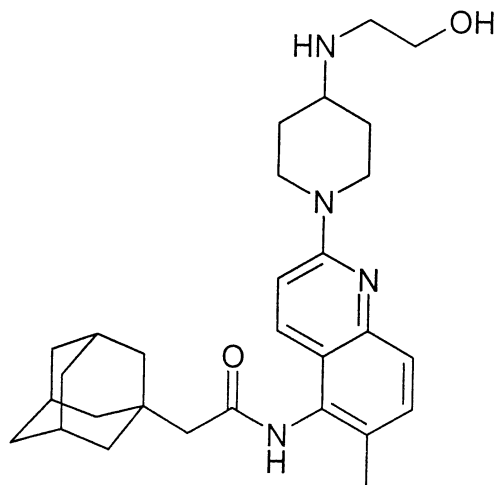
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.40 (1H, s); 8.08-8.05 (1H, d); 7.53-7.51 (1H, d); 7.37-7.34 (1H, d); 4.55-4.52 (2H, d); 3.53-3.26 (5H, m); 2.28 (3H, s); 2.24 (2H, s); 2.10-2.07 (2H, d); 1.98 (3H, s); 1.75-1.67 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 433 (M+1)

熔點： 295°C

實例 181

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{4-[(2-羥乙基)胺基]六氫吡啶-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



(i) 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{4-[(2-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)胺基]六氫吡啶-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺

將 2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺(實例 180)(110 毫克)與(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)乙醛(42 毫克)在二氯甲烷(10 毫升)中一起攪拌。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(108 毫克)，並將混合物於氮氣下攪拌 20 小時。將混合物倒入碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)中，於二氯甲烷(3x50 毫升)中萃取，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇(9：1)溶離，而得次標題化合物(0.052 克)。

MS：APCI(+ve) 591 (M+1)

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{4-[(2-羥乙基)胺基]六氫吡啶-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽

於 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{4-[(2-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)胺基]六氫吡啶-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 181 步驟(i))(0.052 克)在甲醇(2 毫升)中之經攪拌溶液內，添加無水氯化氫在 1,4-二氧陸園中之溶液(4N，2 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 4 小時。使混合物濃縮，並將殘留物以醋酸乙酯研製，及過濾，而得標題化合物(0.036 克)，為固體。

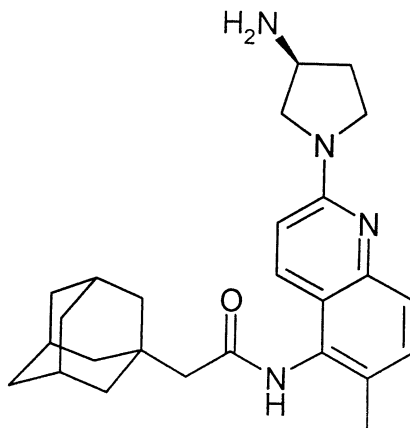
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 8.07-8.05 (1H, d); 7.69 (1H, s); 7.53-7.50 (1H, d); 7.37-7.34 (1H, d); 4.61-4.58 (2H, d); 3.73-3.68 (2H, m); 3.57-3.22 (5H, m); 3.20-3.10 (2H, t); 3.06 (2H, s); 2.28 (2H, s); 2.23-2.18 (3H, d); 1.97 (3H, s); 1.75-1.64 (12H, m).

MS：APCI(+ve) 477 (M+1)

熔點：306°C

實例 182

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3S)-3-胺基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽



(i) (3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯

於 N-甲基四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 4)(200 毫克) 與碳酸鉀 (400 毫克) 內，添加 (3S)-四氫吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯 (1 克)。將混合物於密封管中加熱至 140°C，並攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入水 (50 毫升) 中。將所形成之溶液以醋酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取，並將合併之有機萃液以鹽水 (3x50 毫升) 洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以醋酸乙酯溶離，而得次標題化合物，為膠質 (0.077 克)。

MS: APCI(+ve) 519 (M+1)

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3S)-3-胺基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-

基}乙醯胺二鹽酸鹽

於 (3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯(實例 182 步驟 (i))(0.077 克)在甲醇(5 毫升)中之經攪拌溶液內，添加無水氯化氫在 1,4-二氧陸園中之溶液(4N，5 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 3 小時。將混合物倒入 2N 氫氧化鈉溶液(50 毫升)中，以二氯甲烷(3x50 毫升)萃取，並將合併之有機萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水(19：1：0.1)溶離。使所形成之油溶於二氯甲烷(5 毫升)中，並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液(5 毫升)。將所形成之固體濾出，以醋酸乙酯洗滌，及在真空下乾燥，而得標題化合物(0.058 克)。

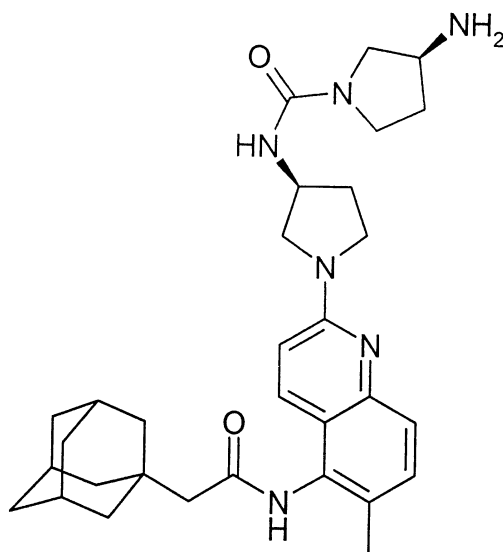
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 8.41 (1H, s); 8.15-8.12 (1H, d); 7.87 (1H, s); 7.60-7.58 (1H, d); 7.15-7.13 (1H, d); 4.05-3.81 (5H, m); 3.42-3.26 (2H, m); 2.30 (3H, s); 2.25 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.75-1.58 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 419 (M+1)

熔點：291°C

實例 183

(3S)-N-((3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基)-3-胺基四氫吡咯-1-羧醯胺二鹽酸鹽



(i) (3S)-1-[[[(3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙鹽基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基)胺基]羰基}四氫吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯

於 N-甲基四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙鹽胺 (實例 4)(200 毫克) 與碳酸鉀 (400 毫克) 內，添加 (3S)-四氫吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁酯 (1 克)。將混合物於密封管中加熱至 140°C，並攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入水 (50 毫升) 中。將所形成之溶液以醋酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取，並將合併之有機萃液以鹽水 (3x50 毫升) 洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇 (9：1) 溶離，而得次標題化合物，為膠質 (0.102 克)。

MS：APCI(+ve) 631 (M+1)

(ii) (3S)-N-((3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙鹽基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基)-3-胺基四氫吡咯-1-羧鹽胺二鹽酸鹽

於 (3S)-1-[[[(3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙鹽基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基)胺基]羰基}四氫吡咯-3-基胺基甲酸第三-丁

酯(實例 183 步驟 (i))(102 毫克)在甲醇(5 毫升)中之經攪拌溶液內，添加無水氯化氫在 1,4-二氧陸園中之溶液(4N，5 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 3 小時。將混合物倒入 2N 氫氧化鈉溶液(50 毫升)中，以二氯甲烷(3x50 毫升)萃取，並將合併之有機萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉 MCX 樹脂純化。並使所形成之油溶於二氯甲烷(5 毫升)中，及添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液(5 毫升)。於真空中移除溶劑，並將固體以醋酸乙酯洗滌，及在真空中乾燥，而得標題化合物(0.081 克)。

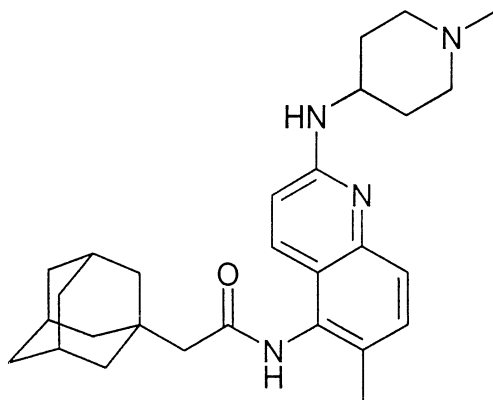
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 8.25 (1H, brs); 8.15-8.13 (1H, d); 7.97 (1H, br s); 7.64-7.61 (1H, d); 7.21-7.18 (1H, d); 6.35 (1H, br s); 4.42 (1H, br s); 3.97-3.32 (12H, m); 2.30 (3H, s); 2.25 (2H, s); 2.21-2.14 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.74-1.64 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 531 (M+1)

熔點: 270°C

實例 184

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-甲基-2-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽



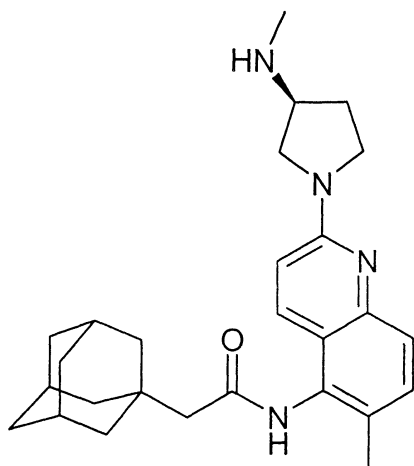
於 N- 甲基四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 4)(200 毫克) 與碳酸鉀 (400 毫克) 內，添加 1-甲基六氫吡啶-4-胺 (1 克)。將混合物於密封管中加熱至 140°C，並攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入鹽水 (50 毫升) 中。將所形成之溶液以醋酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取，並將合併之有機萃液以鹽水 (3x50 毫升) 洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水 (9：1：0.1) 溶離，然後藉逆相 HPLC，使用 0.1% 氨水：乙腈 (95：5 至 5：95，歷經 10 分鐘，Xterra 管柱)，接著以異氰酸酯樹脂處理。使所形成之油溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中，並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液 (5 毫升)。於真空中移除溶劑，並使固體在真空中乾燥，而得標題化合物 (0.027 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (1H, br m); 7.83 (1H, br m); 7.66-7.64 (1H, d); 6.99 (1H, br m); 4.28 (1H, br m); 3.60-3.58 (2H, brd); 2.86 (3H, s); 2.31 (5H, m); 2.22 (2H, s); 1.93-1.89 (5H, m); 1.72-1.62 (14H, m).

MS: APCI(+ve) 447 (M+1)

實例 185

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)四氫吡咯-1-基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽



(i) 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3R)-3-羥基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺

於 N-甲基四氫吡咯酮(10 毫升)中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 4)(950 毫克)與碳酸鉀(2 克)內，添加 (3R)-四氫吡咯-3-醇(3 克)。將混合物加熱至 140°C，並於氮氣下攪拌 19 小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入鹽水(150 毫升)中。將所形成之溶液以醋酸乙酯(3x150 毫升)萃取，並將合併之有機萃液以鹽水(3x150 毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇(19：1)溶離，而得次標題化合物，為膠質(0.949 克)。

MS：ESI(+ve) 420 (M+1)

(ii) (3R)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基-甲烷磺酸鹽

將 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3R)-3-羥基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺(實例 185 步驟(i))(949 毫克)與三乙胺(1 毫升)在二氯甲烷(30 毫升)中，於氮氣下攪拌，並冷卻至 5°C。將氯化甲烷磺鹽(0.5 毫升)逐滴添加至其中，並將混合物於 5°C 下攪

拌 30 分鐘，倒入飽和碳酸氫鈉溶液(150 毫升)中，以醋酸乙酯(3x150 毫升)萃取，以鹽水(1x150 毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得次標題化合物(1.1 克)。

MS: ESI(+ve) 498 (M+1)

(iii) 2-(1-金鋼烷基)-N-{6-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)四氫吡咯-1-基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽

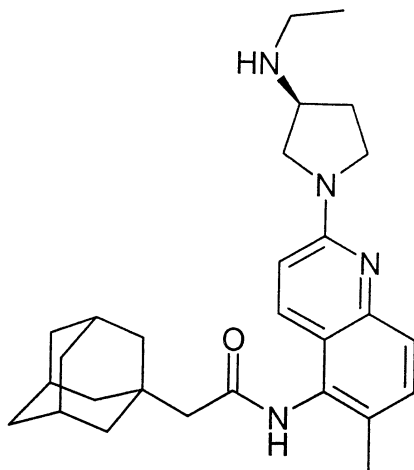
於 N-甲基四氫吡咯酮(5 毫升)中之(3R)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基甲烷磺酸鹽(實例 185 步驟(ii))(280 毫克)內，添加甲胺(於水中之 40% 溶液，5 毫升)。將混合物於密封管中加熱至 80°C，並攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入 2N 氫氧化鈉溶液(50 毫升)中。將所形成之溶液以醋酸乙酯(3x50 毫升)萃取，並將合併之有機萃液以鹽水(3x50 毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水(19：1：0.1)溶離，然後藉逆相 HPLC，使用 0.1% 三氟醋酸水溶液：乙腈(95：5 至 50：50，歷經 10 分鐘，Xterra 管柱)。使所形成之油溶於二氯甲烷(5 毫升)中，並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液(5 毫升)。於真空中移除溶劑，並使固體在真空中乾燥，而得標題化合物(0.120 克)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ 9.82 (1H, brs); 9.67 (1H, s); 8.22-8.15 (2H, dd); 7.66-7.64 (1H, d); 7.24-7.22 (1H, d); 4.24-4.21 (1H, m); 4.15-4.07 (2H, m); 3.99 (1H, m); 3.90-3.88 (1H, m); 3.42-3.37 (2H, m); 2.66 (3H, s); 2.31 (3H, s); 2.27 (2H, s); 1.98 (3H, br s); 1.75-1.64 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 433 (M+1)

實例 186

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3S)-3-(乙胺基)四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽



於N-甲基四氫吡咯酮(5毫升)中之(3R)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基甲烷磺酸鹽(實例185步驟(ii))(280毫克)內，添加乙胺(於水中之70%溶液，5毫升)。將混合物於密封管中加熱至80℃，並攪拌20小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入2N氫氧化鈉溶液(50毫升)中。將所形成之溶液以醋酸乙酯(3x50毫升)萃取，並將合併之有機萃液以鹽水(3x50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水(19：1：0.1)溶離，然後藉逆相HPLC，使用0.1%三氟醋酸水溶液：乙腈(95：5至50：50，歷經10分鐘，Xterra管柱)。使所形成之油溶於二氯甲烷(5毫升)中，並添加氯化氫在乙醚中之1M溶液(5毫升)。於真空中移除溶劑，並使固體在真空下乾燥，而得標題化合物(0.110克)。

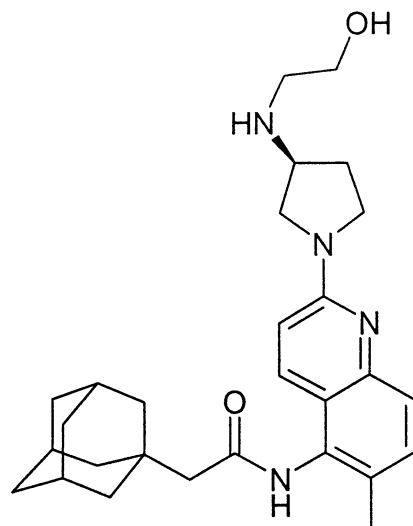
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 90℃) δ 9.80 (1H, br s); 9.66 (1H, s); 8.21-

8.14 (2H, dd); 7.66-7.64 (1H, d); 7.23-7.21 (1H, d); 4.23-4.19 (1H, m); 4.16-4.07 (2H, m); 4.02 (1H, m); 3.88-3.86 (1H, m); 3.36 (2H, m); 3.06-3.04 (2H, d); 2.31 (3H, s); 2.26 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.74-1.59 (12H, m); 1.34-1.29 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 447 (M+1)

實例 187

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-[(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



於N-甲基四氫吡咯酮(5毫升)中之(3R)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基甲烷磺酸鹽(實例185步驟(ii))(280毫克)內，添加乙醇胺(2毫升)。將混合物於密封管中加熱至80°C，並攪拌20小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入2N氫氧化鈉溶液(50毫升)中。將所形成之溶液以醋酸乙酯(3x50毫升)萃取，並將合併之有機萃液以鹽水(3x50毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉逆相HPLC純化，使用0.1%三氟醋酸水溶液：乙腈(95：5至

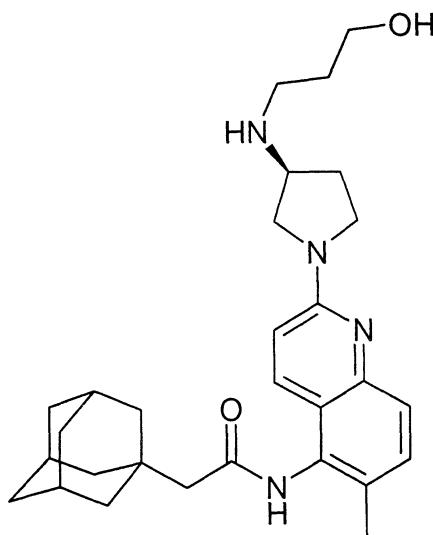
50 : 50 , 歷經 10 分鐘 , Xterra 管柱) 。使所形成之油溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中 , 並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液 (5 毫升) 。於真空中移除溶劑 , 並使固體在真空下乾燥 , 而得標題化合物 (0.080 克) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.62 (1H, s); 8.20-8.18 (1H, d); 8.10-8.08 (1H, d); 7.65-7.63 (1H, d); 7.22-7.19 (1H, d); 4.19-4.09 (4H, m); 3.86-3.83 (1H, m); 3.79-3.76 (2H, m); 3.33 (2H, m); 3.13 (2H, s); 2.31 (3H, s); 2.26 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.74-1.64 (12H, m).

MS : APCI(+ve) 463 (M+1)

實例 188

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{(3S)-3-[(3-羥丙基)胺基]四氫吡咯-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



於 N-甲基四氫吡咯酮 (5 毫升) 中之 (3R)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基甲烷磺酸鹽 (實例 185 步驟 (ii)) (280 毫克) 內 , 添加丙醇胺 (2 毫升) 。將混合物於密封管中加熱至 80°C , 並攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫 , 並

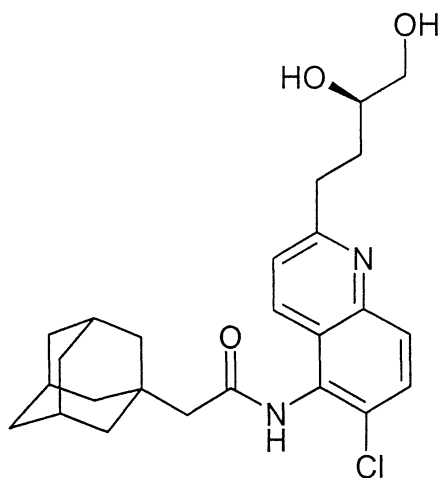
倒入 2N 氫氧化鈉溶液 (50 毫升) 中。將所形成之溶液以醋酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取，並將合併之有機萃液以鹽水 (3x50 毫升) 洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉逆相 HPLC 純化，使用 0.1% 三氟醋酸水溶液：乙腈 (95：5 至 50：50，歷經 10 分鐘，Xterra 管柱)。使所形成之油溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中，並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液 (5 毫升)。於真空中移除溶劑，並使固體在真空中乾燥，而得標題化合物 (0.150 克)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.73-9.59 (2H, m); 8.21-8.19 (1H, d); 8.13-8.10 (1H, d); 7.67-7.65 (1H, d); 7.25-7.22 (1H, d); 4.21-4.06 (4H, m); 3.88 (1H, m); 3.56 (2H, m); 3.27 (2H, m); 3.08 (2H, m); 2.31 (3H, s); 2.26 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.92-1.90 (2H, m); 1.75-1.64 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 477 (M+1)

實例 189

2-(1-金剛烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3,4-二羥基丁基]喹啉-5-基}乙醯胺鹽酸鹽



(i) (5R)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-5-乙烯基-4,7-二氧-3,8-二矽癸烷

將第三-丁基(氯基)二甲基矽烷(6.84克)添加至(2R)-丁-3-烯-1,2-二醇(4克)在二甲基甲醯胺(100毫升)中而在0°C下經冷卻之溶液內，接著添加咪唑(6.12克)。於0°C下一小時後，使反應物溫熱至室溫，並再攪拌2小時。使反應物於醚與水之間作分液處理。將水相進一步以醚萃取，並將合併之有機物質以水(3 x 250毫升)，然後以鹽水(250毫升)洗滌。使醚相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸發至乾涸，獲得11.15克標題化合物，為透明油。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (ddd, 1H), 5.25 (dt, 1H), 5.09 (dt, 1H), 4.14 (q, 1H), 3.48 (ddd, 2H), 0.88 (d, 18H), 0.05 (d, 6H), 0.03 (s, 6H)

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3,4-二羥基丁基]喹啉-5-基}乙醯胺鹽酸鹽

藉由實例 161 中所概述之方法，將(5R)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-5-乙烯基-4,7-二氧-3,8-二矽癸烷(實例 189 步驟(i))(1.62克)在9-硼雙環并并[3.3.1]壬烷(20.6毫升，於四氫呋喃中之0.5M溶液)中之溶液，於回流及氮氣下加熱10小時。使此溶液冷卻至室溫，並添加正磷酸三鉀單水合物之溶液(2.94克，在10毫升水中)。將混合物攪拌5分鐘，並添加2-(1-金鋼烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺(實例 175 步驟(ii))(1克)在無水1-甲基-2-四氫吡咯酮(10毫升)中之溫溶液，接著是肆三苯膦鉀(0)(200毫克)。將混合物加熱至80°C，歷經3小時，冷卻至室溫，經過矽藻土過濾。使濾液濃縮至其原先體積之一半，以水(25毫升)稀釋，並於醋酸乙酯(3 x 25毫升)中萃取。將合併之萃液進一步以水(3x25毫升)、鹽水(25毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫

水乾燥，過濾，及濃縮。將暗色殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，以純二氯甲烷溶離。使124毫克經純化之中間物溶於二氯甲烷中，並以4M氯化氫在二氧陸園中之溶液(1毫升)處理，且將反應物於氮氣下攪拌14小時。藉過濾收集沉澱物，並在真空烘箱中，於45°C下乾燥14小時，而得80毫克標題化合物。

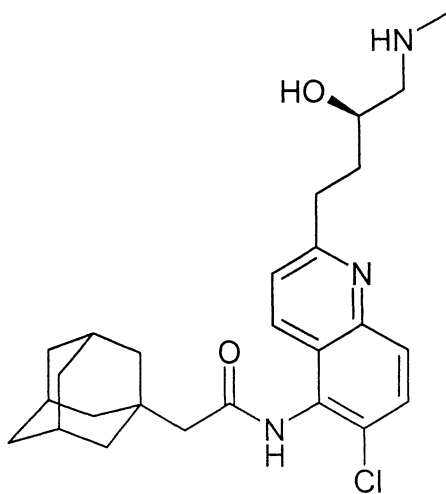
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.79 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 3.54 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 2H), 3.22 (ddd, 1H), 3.13 (ddd, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.76 (d, 7H), 1.69 (dd, 6H)

MS: APCI(+ve) 443 (M+1)

熔點: 147-150°C

實例 190

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3-羥基-4-(甲胺基)丁基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽



將2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3,4-二羥基丁基]喹啉-5-基}乙醯胺(實例189)(229毫克)與三乙胺(0.1毫升)在二氯甲烷(2毫

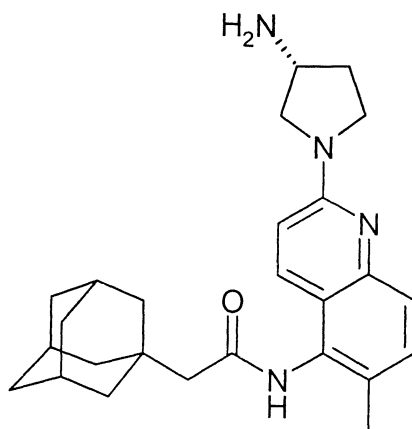
升)與四氫呋喃(6毫升)中，於氮氣下攪拌，並冷卻至5°C。將氯化甲烷磺鹽(0.038毫升)添加至其中，並將混合物攪拌於5°C下30分鐘，倒入飽和碳酸氫鈉溶液(50毫升)中，以醋酸乙酯(3x50毫升)萃取，以鹽水(3x50毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得甲烷磺酸鹽(0.253克)。於其中添加甲胺(於水中之40%溶液，5毫升)與四氫呋喃(10毫升)。將混合物加熱至70°C，並於氮氣下攪拌20小時。使混合物冷卻，並在真空中移除溶劑。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水(9：1：0.1)溶離。使所形成之油溶於二氯甲烷(5毫升)中，並添加氯化氫在乙醚中之1M溶液(4毫升)。在真空中移除溶劑，並使固體自二氯甲烷：甲醇：乙醚：異己烷(1：0.1：2：1)再結晶，而得標題化合物(0.037克)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (1H, s); 8.60-8.51 (2H, br d); 8.30-8.28 (1H, d); 8.01-7.99 (1H, d); 7.92-7.90 (1H, d); 7.69-7.67 (1H, d); 3.84-3.82 (1H, br m); 3.18-3.02 (3H, m); 2.89-2.83 (1H, m); 2.57-2.51 (2H, m); 2.26 (3H, s); 1.98 (3H, br s); 1.93-1.83 (2H, m); 1.74 (6H, br s); 1.69-1.58 (6H, br AB).

MS: APCI(+ve) 456 (M+1)

實例 191

2-(1-金剛烷基)-N-{2-[(3R)-3-胺基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽



(i) (3R)-3-氨基四氫吡咯-1-羧甲醛

將(3R)-四氫吡咯-3-胺(1克)在甲醇(2毫升)中之溶液，於氮氣下，冷卻至 -65°C ，並添加甲酸甲酯(0.8毫升)。使混合物溫熱至 -40°C ，歷經0.5小時，並於 -40°C 及氮氣下攪拌5小時。然後使混合物溫熱至室溫，及濃縮，而得次標題化合物(1.3克)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (1H, s); 3.80-2.99 (5H, m); 2.17-2.05 (1H, m); 1.76-1.68 (1H, m); 1.58 (2H, br s).

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3R)-3-氨基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽

於N-甲基四氫吡咯酮(2毫升)中之2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例4)(200毫克)與碳酸鉀(400毫克)內，添加(3R)-3-氨基四氫吡咯-1-羧甲醛(實例191步驟(i))(1克)。將混合物於密封管中加熱至 140°C ，並攪拌20小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入鹽水(50毫升)中，以醋酸乙酯(3x50毫升)萃取，並將合併之有機萃液以鹽水(3x50毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨水(19：1：0.1)溶離，然後藉逆相HPLC，使用0.1%三氟醋酸水溶液：乙腈(95：5

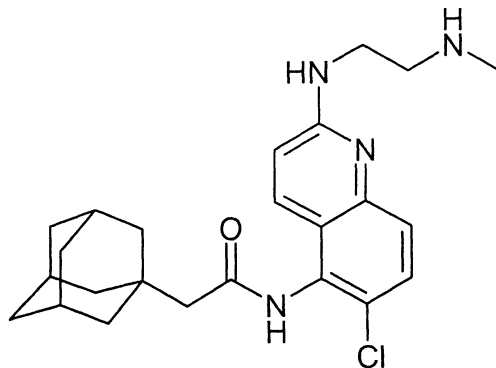
至 50 : 50 , 歷經 20 分鐘 , Xterra 管柱) 。使所形成之油溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中 , 並添加氯化氫在乙醚中之 1M 溶液 (5 毫升) 。於真空中移除溶劑 , 並使固體在真空下乾燥 , 而得標題化合物 (0.075 克) 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 50°C) δ 8.36 (1H, br s); 7.95 (1H, br s); 7.78 (1H, br s); 7.31 (1H, br s); 4.28-4.06 (4H, m); 3.32 (2H, br s); 2.70 (1H, br s); 2.43 (3H, s); 2.35 (2H, s); 2.04 (3H, s); 1.84-1.73 (12H, m).

MS : APCI(+ve) 419 (M+1)

實例 192

2-(1-金剛烷基)-N-(6-氯基-2-{[2-(甲胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



將 2-(1-金剛烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 175 步驟 (ii))(200 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之溶液 , 按照實例 6 中所概述之程序 , 以 2-胺基乙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯 (495 毫克) 與碳酸鉀 (80 毫克) 處理。使所形成之固體溶於最少量之甲醇中 , 並添加醋酸乙酯 , 直到已形成白色沉澱物為止。藉過濾收集固體 , 並在真空烘箱中 , 於 100°C 下乾燥 3 小時 , 獲得 55 毫克標題化合物 , 為固體。

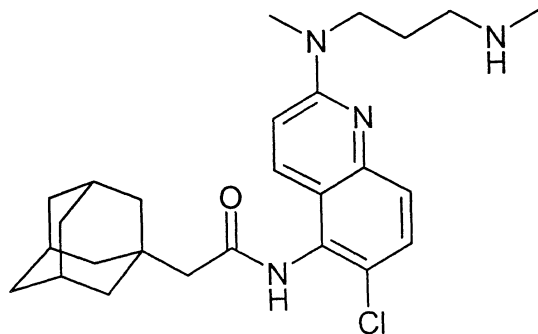
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.64 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (d, 6H), 1.68 (dd, 6H)

MS: APCI(+ve) 427 (M+1).

熔點: 232-234°C

實例 193

2-(1-金剛烷基)-N-(6-氯基-2-{甲基[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



將 2-(1-金剛烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺 (200 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之溶液，按照實例 6 中所概述之程序，以 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺 (1.23 克) 與碳酸鉀 (70 毫克) 處理。使所獲得之固體於矽膠上純化，以 7N 甲醇性氨、甲醇及二氯甲烷，以個別比例 0.2: 0.8: 99 增加至 0.6: 2.4: 97 之混合物溶離。於蒸發吾人感興趣之溶離份後，使所得之殘留物溶於二氯甲烷中，並以 4M 氯化氫在 1,4-二氧陸園中之溶液處理。在真空下蒸發溶劑，使殘留物溶於最少量之熱甲醇中，並添加醋酸乙酯，直到已形成白色沉澱物為止。藉過濾收集固體，並進一步藉逆相 HPLC 純化，使用 0.1% 三氟醋酸水溶液中之 5% 至 40% 乙腈。將吾人感興趣之溶離份

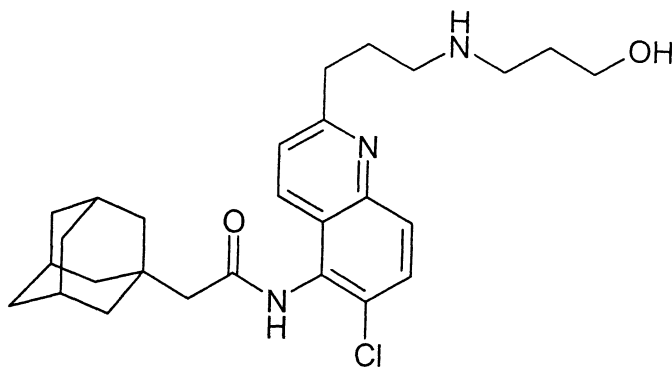
合併，蒸發，溶於甲醇中，以4M氯化氫在1,4-二氧陸園中之溶液處理，於真空中濃縮，並在真空烘箱中，於50°C下乾燥3小時，而得70毫克標題化合物，為白色固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.64 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.05 (五重峰, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.68 (dd, 6H)

MS: APCI(+ve) 455 (M+1).

實例 194

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{3-[3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



藉由實例 161 中所概述之方法，將烯丙基(3-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基甲酸第三-丁酯(446毫克)在9-硼雙環并[3.3.1]壬烷(5毫升，於四氫呋喃中之0.5M溶液)中之溶液，於回流及氮氣下，加熱10小時。使溶液冷卻至室溫，並添加正磷酸三鉀單水合物之溶液(700毫克，於1毫升水中)。將混合物攪拌5分鐘，並添加2-(1-金鋼烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺(實例 175 步驟(ii))(350毫克)與肆三苯膦鉍(0)(50

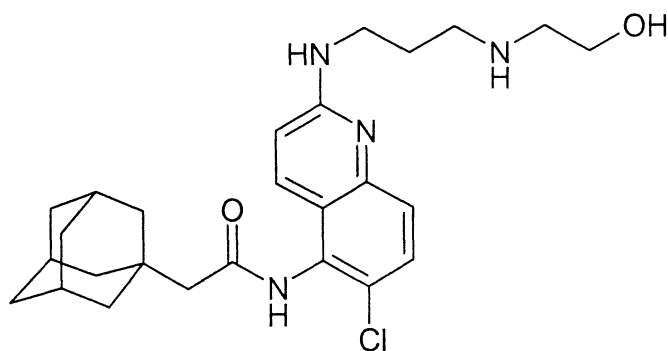
毫克)在無水N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之溫溶液。將混合物加熱至80°C，攪拌3小時，以水(25毫升)稀釋，並於醋酸乙酯(3 x 25毫升)中萃取。將合併之萃液進一步以鹽水(25毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以在二氯甲烷中之純二氯甲烷7N甲醇性氮，從0.5%至10%，然後以二氯甲烷中之5%甲醇溶離。使已分離之物質溶於二氯甲烷中，並以氯化氫在二氧陸園中之溶液(10毫升，4M溶液)處理，並於氮氣下攪拌四小時。藉真空過濾收集沉澱物，溶於最少量之熱甲醇中，並慢慢添加醋酸乙酯，直到白色沉澱物開始形成為止。使固體慢慢結晶，然後藉真空過濾收集，並在真空烘箱中，於45°C下乾燥四小時，而得標題化合物，為白色固體(267毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.30 (s, 2H), 2.23 (五重峰, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (dt, 2H), 1.75 (d, 6H), 1.67 (dd, 6H).

MS: APCI(+ve) 470 (M+1)

實例 195

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-({3-[(2-羥乙基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽



藉由實例 174 中所概述之方法，使用 2-(1-金鋼烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺(實例 175 步驟(ii))(200 毫克)、碳酸鉀(150 毫克)及 2-[(3-胺基丙基)胺基]乙醇(365 毫克)，獲得標題化合物(45 毫克)，為白色固體。

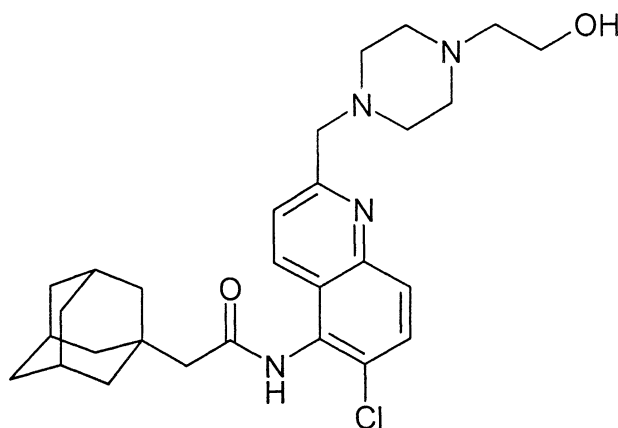
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.67 (1H, s); 8.06 (1H, s); 8.00 (1H, d); 7.76 (1H, d); 7.20 (1H, d); 3.78 (2H, t); 3.71 (2H, t); 3.11 (2H, t); 3.02 (2H, t); 2.23 (2H, s); 2.08 (2H, 五重峰); 1.97 (3H, s); 1.74 (6H, d); 1.67 (6H, dd)

MS: APCI(+ve) 471 (M+1)

熔點: $264-266^\circ\text{C}$

實例 196

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-[[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]甲基]喹啉-5-基)乙醯胺



(i) 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-乙基喹啉-5-基)乙醯胺

將 2-(1-金鋼烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 175 步驟 (ii))(1 克) 在二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中之懸浮液，以三丁基(乙基)錫 (2.25 毫升)、2,6-二-第三-丁基-4-甲基酚 (50 毫克) 及二氯雙(三苯膦)鈀 (54 毫克) 處理。將反應物於 80°C 及氮氣下攪拌 16 小時，冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並經過矽藻土過濾，然後以水充分洗滌。將此水溶液進一步以醋酸乙酯萃取，並將合併之有機層以鹽水洗滌 (2x)，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，以在二氯甲烷中之 0.1% 甲醇混合物，增加至 0.25%，進行溶離，獲得 850 毫克標題化合物。

MS: APCI(+ve) 381 (M+1).

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-甲醯基喹啉-5-基)乙醯胺

使臭氣起泡經過 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-乙基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 196 步驟 (i)) 在二氯甲烷 (50 毫升) 與醋酸 (1 毫升) 中之溶液，於 -78°C 下，歷經 2 小時。添加硫化二甲烷 (0.5 毫升)，並使溶液溫熱過夜至室溫。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應物中，然後激烈攪拌。分離水相，及進一步以二氯甲烷萃取。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，以二氯甲烷，然後以二氯甲烷中之 1% 甲醇溶離，而得 700 毫克標題產物。

MS: APCI(+ve) 383 (M+1).

(iii) 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]甲基)

喹啉-5-基)乙醯胺

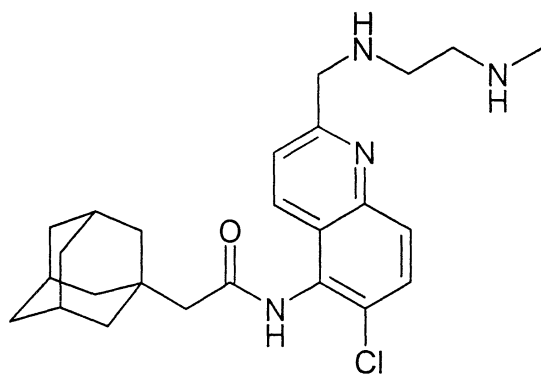
將 1-(2-羥乙基)六氫吡啶 (100 微升) 添加至 2-(1-金剛烷基)-N-(6-氯基-2-甲醯基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 196 步驟 (ii))(150 毫克) 在甲醇 (5 毫升) 與醋酸 (200 微升) 中之溶液內。於攪拌溶液 5 分鐘後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (165 毫克)，並將反應物攪拌過夜。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉 (330 毫克)，並將反應物攪拌 80 小時。使反應物在真空中濃縮，並於矽膠上純化，以甲醇在二氯甲烷中之混合物，從 3% 至 5%，接著為在二氯甲烷中之 5% 7N 甲醇性氨進行溶離，而得 25 毫克標題化合物，為淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.61 (s, 8H), 2.55 (t, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (d, 6H), 1.77 (dd, 6H)

MS: APCI(+ve) 497 (M+1)

實例 197

2-(1-金剛烷基)-N-[6-氯基-2-([2-(甲胺基)乙基]胺基)甲基]喹啉-5-基]乙醯胺



將 2-胺基乙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯 (136 毫克) 添加至 2-

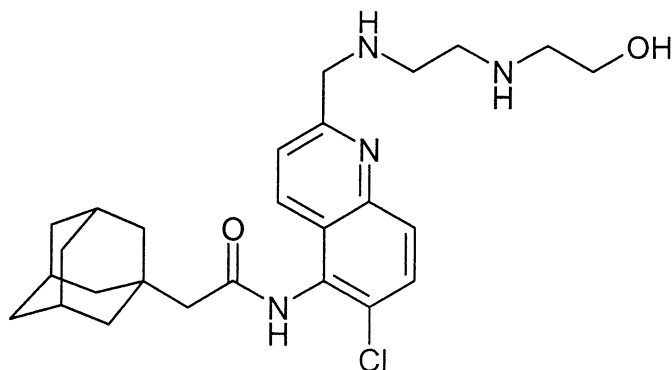
(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-甲醯基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 196 步驟(ii))(150 毫克)在甲醇(5 毫升)與醋酸(100 微升)中之溶液內。在將此溶液攪拌 5 分鐘後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(165 毫克)，並將反應物攪拌過夜。使反應物在真空中濃縮，並使殘留物溶於二氯甲烷中，以水，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使殘留物於矽膠上純化，以 7N 甲醇性氨、甲醇及二氯甲烷，以個別比例 0.2：0.8：99 增加至 0.6：2.4：97 之混合物溶離。使所獲得之固體溶於甲醇(20 毫升)中，並以鹽酸水溶液(20 毫升，2M)處理，攪拌過夜，然後以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。使反應混合物濃縮，接著以醚(3 x 30 毫升)萃取。將合併之有機物質以水、鹽水洗滌，以碳酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，以二氯甲烷中之甲醇，從 0% 至 15%，接著為在二氯甲烷中之 7N 甲醇性氨，從 1% 逐漸增加至 10% 進行溶離，獲得標題化合物(25 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (d, 6H), 1.77 (dd, 6H).

MS: APCI(+ve) 441 (M+1)

實例 198

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(2-[(2-羥乙基)胺基]乙基)胺基]甲基}喹啉-5-基}乙醯胺



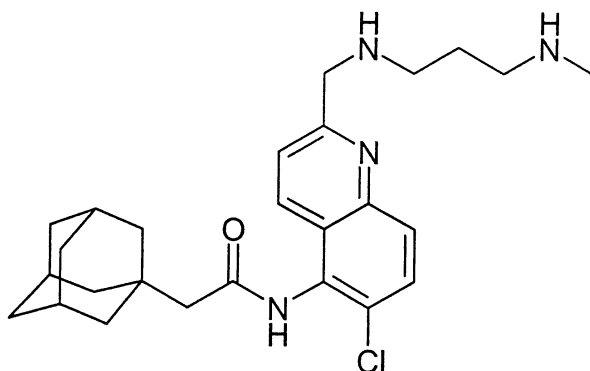
將 2-氨基乙基 (2-羥乙基) 胺基甲酸第三-丁酯 (267 毫克) 添加至 2-(1-金剛烷基)-N-(6-氯基-2-甲噠基喹啉-5-基) 乙噠胺 (實例 196 步驟 (ii)) (250 毫克) 在甲醇 (8 毫升) 與醋酸 (150 微升) 中之溶液內。在將此溶液過夜攪拌後，添加三乙噠氧基硼氫化鈉 (277 毫克)，並將反應物攪拌 1.5 小時。使此溶液沖洗經過矽膠，然後以甲醇充分洗滌。將甲醇性溶液以鹽酸水溶液 (20 毫升，2M) 處理，並攪拌 24 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液使此溶液中中和，並以二氯甲烷 (2 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機物質以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮，並使殘留物藉逆相 HPLC 純化，使用乙腈與 0.1% 三氟醋酸水溶液，其中有機液相中之梯度液為 5% 至 40%。使已純化之產物中和，並以二氯甲烷萃取。使有機相以碳酸鈉脫水乾燥，過濾，蒸發，並在真空烘箱中乾燥，而得 126 毫克標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.72 (dd, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.76 (d, 6H), 1.68 (dd, 6H).

MS: APCI(+ve) 471 (M+1)

實例 199

2-(1-金剛烷基)-N-[6-氯基-2-({[3-(甲胺基)丙基]胺基}甲基)喹啉-5-基]乙醯胺雙(三氟醋酸鹽)



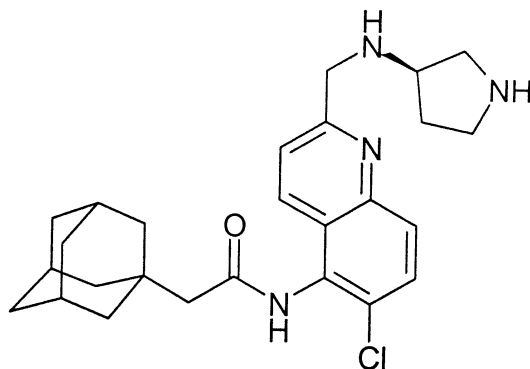
將3-胺基丙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯(246毫克)添加至2-(1-金剛烷基)-N-(6-氯基-2-甲醯基喹啉-5-基)乙醯胺(實例196步驟(i))(250毫克)在甲醇(8毫升)與醋酸(150微升)中之溶液內。在將此溶液攪拌過夜後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(277毫克)，並將反應物攪拌1.5小時。使溶液沖洗經過矽膠，然後以甲醇充分洗滌。將甲醇性溶液以鹽酸水溶液(20毫升，2M)處理，並攪拌24小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液使此溶液中和，並以二氯甲烷(2 x 20毫升)萃取。使合併之有機物質以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮，並使殘留物藉逆相HPLC純化，使用乙腈與0.1%三氟醋酸水溶液，其中於有機液相中之梯度液為5%至40%。使已純化之產物濃縮，並在真空烘箱中，於60°C下乾燥，而得標題化合物(105毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.70 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.06 (五重峰, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.69 (dd, 6H)

MS: APCI(+ve) 455 (M+1)

實例 200

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]甲基}喹啉-5-基)乙醯胺參(三氟醋酸鹽)



將 (3R)-3-胺基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (244 毫克) 添加至 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-甲醯基喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 196 步驟 (ii)) (250 毫克) 在甲醇 (8 毫升) 與醋酸 (150 微升) 中之溶液內。在將此溶液攪拌過夜後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (277 毫克)，並將反應物攪拌 1.5 小時。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉 (831 毫克)，並將反應物攪拌 3 小時。使溶液沖洗經過矽膠，然後以甲醇充分洗滌。將甲醇性溶液以鹽酸水溶液 (20 毫升，2M) 處理，並攪拌 48 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液使此溶液中和，並以二氯甲烷 (2 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機物質以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在真空中濃縮，並使殘留物藉逆相 HPLC 純化，使用乙腈與 0.1% 三氟醋酸水溶液，其中於有機液相中之梯度液為 5% 至 40%。使已純化之產物濃縮，並在真空烘箱中，於 60°C 下乾燥，而得標題化合物 (65 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 9.66 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.97 (d,

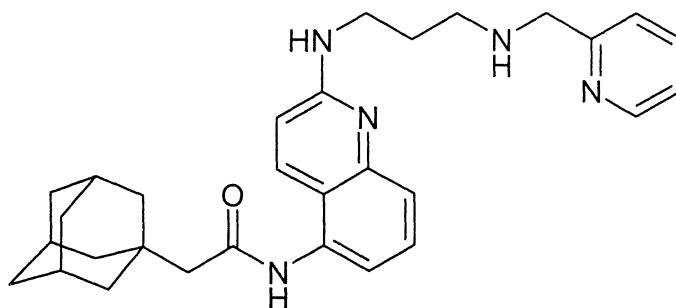
1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (五重峰, 1H), 3.54-3.21 (m, 4H), 2.27 (s, 2H), 2.15 (五重峰, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (d, 6H), 1.69 (dd, 6H)

MS: APCI(+ve) 453 (M+1)

熔點: 90-91°C

實例 201

2-(1-金剛烷基)-N-[2-({3-[(吡啶-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺



將吡啶-2-羧甲醛(39毫克)添加至2-(1-金剛烷基)-N-{2-[(3-胺基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺(實例16)(50毫克)在甲醇(5毫升)與醋酸(10微升)中之溶液內。在攪拌2小時後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(127毫克)，並將反應物攪拌過夜。添加另外之三乙醯氧基硼氫化鈉(170毫克)，並將反應物攪拌24小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 20毫升)萃取。使合併之有機萃液在真空中濃縮，並藉SCX樹脂純化。藉急驟式管柱層析進行進一步純化，以二氯甲烷中之0.1N甲醇性氨，從1%逐漸增加至100%溶離，獲得標題化合物(25毫克)。

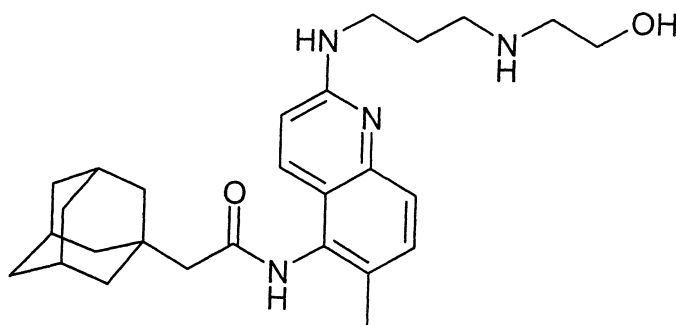
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.91 (s,

2H), 3.61 (q, 2H), 2.81 (t, 2H) 2.20 (s, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.87 (q, 2H), 1.78-1.63 (m, 12H).

MS : APCI(+ve) 484 (M+1)

實例 202

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]丙基}胺基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺鹽酸鹽



藉由實例 174 步驟 (i)/(ii) 之方法，使用 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 4)(238 毫克)與 2-[(3-胺基丙基)胺基]乙醇(2 毫升)製成，獲得標題化合物(7 毫克)。

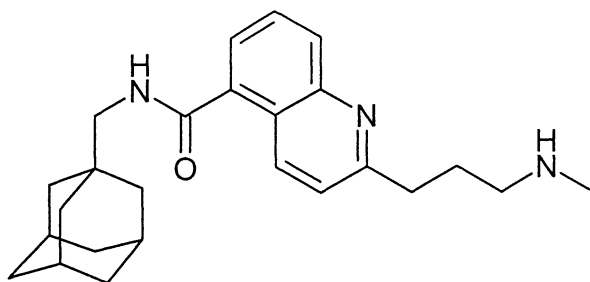
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.71 (dd, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.09 (q, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 12H).

MS : APCI(+ve) 451.2 (M+1)

熔點 : 217-222°C

實例 203

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽



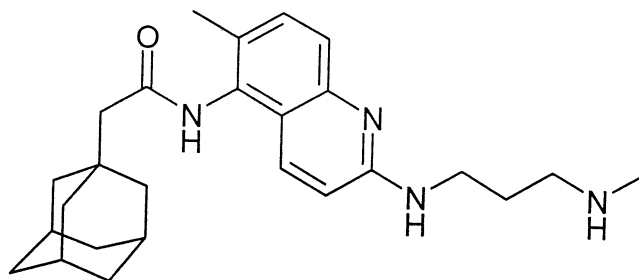
藉由實例 172 中所概述之方法，將烯丙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯(0.2 克)在 9-硼雙環并并[3.3.1]壬烷(4 毫升，於四氫呋喃中之 0.5M 溶液)中之溶液，於回流及氮氣下，加熱 2 小時。使此溶液冷卻至室溫，並添加磷酸鉀(1 毫升，於水中之 2.5M 溶液)。將混合物攪拌 15 分鐘，並添加 N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯喹啉-5-羧醯胺(0.300 克)與肆三苯膦鉀(0)(0.015 克)在無水 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 毫升)中之溶液。將混合物加熱至 60°C，攪拌 2 小時，以飽和鹽水(25 毫升)稀釋，並於醋酸乙酯(3 x 25 毫升)中萃取。使合併之萃液以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之 5% 甲醇溶離。使已分離之物質溶於氯化氫在二氧陸園中之溶液(10 毫升 4M 溶液)內，及濃縮；使所形成之固體自甲醇-醋酸乙酯再結晶，而得標題化合物，為白色固體(60 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (2H, m); 8.73 (1H, d); 8.30 (1H, m); 8.17 (1H, d); 7.84 (1H, t); 7.78 (1H, d); 7.64 (1H, d); 3.15 (2H, d); 3.08 (2H, d); 3.00 (2H, m); 2.56 (3H, m); 2.19 (2H, m), 1.97 (3H, m); 1.75-1.61 (6H, m); 1.59 (6H, m).

MS: APCI(+ve) 392.3 (M+1)

熔點: 158-160°C

實例 204

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2--[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙
 醯胺



(i) [3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}胺基)丙基]
 胺基甲酸甲第三-丁酯

於 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 4)
 (200 毫克) 在 1-甲基-2-四氫吡咯酮中之溶液內，添加 2-胺基丙
 基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯(500 毫克) 與碳酸鉀(290 毫克)。
 將混合物加熱至 120°C，歷經 18 小時。使已冷卻之反應混合
 物於水與二氯甲烷之間作分液處理，並分離有機層。將水
 層進一步以二氯甲烷萃取，並使合併之有機層以無水硫酸
 鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純
 化，以甲醇 / 二氯甲烷(1/20)，然後以醋酸乙酯 / 異己烷(3/10)
 溶離，而得標題化合物，為固體(120 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (1H, s); 7.74 (1H, d); 7.33 (2H, s)
 ; 6.88 (1H, t); 6.72 (1H, d), 3.38-3.22 (4H, m); 2.80 (3H, s); 2.22 (3H, s);
 2.18 (2H, s); 1.97 (3H, s); 1.80-1.60 (14H, m); 1.38 (9H, s).

MS: APCI(+ve) 521 (M+1).

熔點: 232-234°C

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-{[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺

於 [3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}胺基)丙基]甲胺基甲酸第三-丁酯在甲醇(1毫升)與二氯甲烷(3毫升)中之溶液內，添加鹽酸(4M在二氧陸園中，2毫升)。將所形成之混合物攪拌3小時，然後蒸發至乾涸。使粗產物自甲醇/醋酸乙酯再結晶，而得標題化合物(100毫克)。

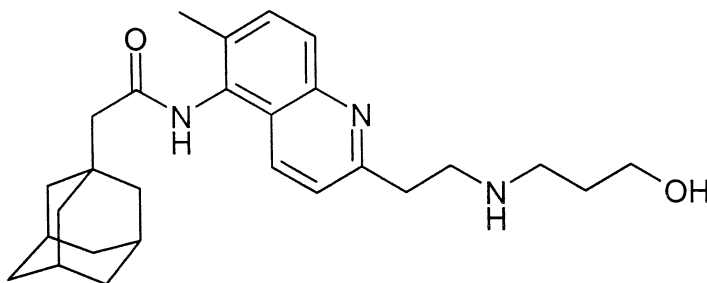
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (1H, s); 9.10 (2H, s); 8.08 (1H, d); 8.04 (1H, s); 7.61 (1H, d); 7.20 (1H, d); 3.32 (2H, t); 3.07 (2H, t); 2.56 (3H, s); 2.29 (3H, s); 2.25 (2H, s); 2.06 (2H, 五重峰); 1.98 (3H, s); 1.82-1.62 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 421.3 (M+1).

熔點: 217-224°C

實例 205

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[(3-羥丙基)胺基]乙基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽



(i) 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-乙基喹啉-5-基)乙醯胺

藉由實例 196 步驟 (i) 之方法，使用 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 4)製成，獲得標題化合物(100毫

克)。

MS: APCI(+ve) 361 (M+1).

(ii) 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[(3-羥丙基)胺基]乙基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽

於 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-乙基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 205 步驟 (i))(100 毫克)在醋酸(3 毫升)中之溶液內，添加 3-胺基丙-1-醇(500 毫克)。將混合物加熱至 90°C，歷經 4 小時，並冷卻至室溫。將混合物倒入二氯甲烷與碳酸氫鈉水溶液中，並分離液層。將水層進一步以二氯甲烷萃取，並使合併之有機層以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以甲醇 / 二氯甲烷 / 氨水(10/90/1)溶離。使所形成之油溶於甲醇中，並添加鹽酸(4M，在 1,4-二氧陸園中，1 毫升)。將混合物攪拌 1 小時，然後蒸發至乾涸。使殘留物自乙醇 / 醋酸乙酯再結晶，而得標題化合物，為固體(22 毫克)。

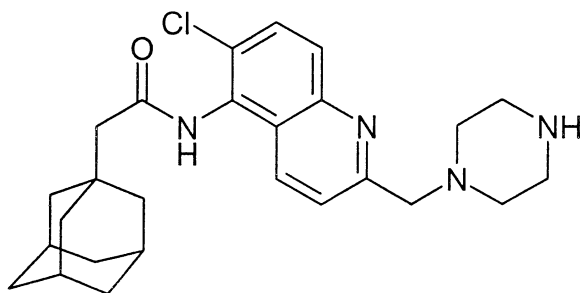
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (1H, s); 9.06 (2H, m); 8.45 (1H, d); 8.05 (1H, s); 7.82 (1H, d); 7.73 (1H, d); 3.56-3.45 (6H, m); 3.07 (2H, m); 2.39 (3H, s); 2.28 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.82 (2H, 五重峰); 1.74 (6H, d); 1.72-1.60 (6H, m).

MS: APCI(+ve) 436 (M+1).

熔點: 175-178°C

實例 206

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-(六氫吡啶-1-基甲基)喹啉-5-基]乙醯胺三氟醋酸鹽



於甲醇(5 毫升)與醋酸(100 微升)中之 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-甲醯基喹啉-5-基)乙醯胺(實例 196 步驟(ii))(300 毫克)內，添加六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(290 毫克)。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，並添加三乙醯氧基硼氫化(600 毫克)。將混合物攪拌過夜，然後倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。分離有機層，並將水層以二氯甲烷萃取。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於甲醇中，並添加 2M 鹽酸(10 毫升)。將所形成之溶液攪拌 24 小時，並蒸發，而得粗製殘留物，使其藉逆相 HPLC 純化，以水中之 0.1M 三氟醋酸水溶液 / 乙腈溶離，而得標題化合物(130 毫克)，白色固體，為其三氟醋酸鹽。

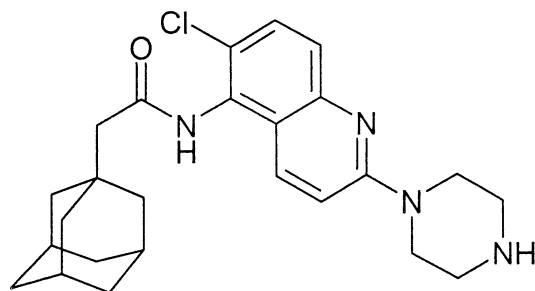
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, s); 8.83 (2H, s); 8.26 (1H, d); 7.99 (1H, d); 7.89 (1H, d); 7.72 (1H, d); 4.10 (2H, s); 3.23 (4H, m); 2.95 (4H, m); 2.26 (2H, s); 1.98 (3H, s); 1.74 (6H, m); 1.74-1.60 (6H, m).

MS: APCI(+ve) 453.1 (M+1).

熔點: 132-136°C

實例 207

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-六氫吡啶-1-基喹啉-5-基)乙醯胺



於 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (2 毫升) 中之 2-(1-金剛烷基)-N-(2,6-二氯喹啉-5-基)乙醯胺 (實例 175 步驟 (ii))(150 毫克) 與碳酸鉀 (300 毫克) 內，添加六氫吡啶 (0.88 克)。將混合物於 130°C 下加熱 4 小時，然後使其冷卻，並倒入水中。以二氯甲烷萃取混合物，並使合併之萃液蒸發，獲得殘留物，接著使其在水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離有機層，並將水層進一步以醋酸乙酯萃取。使合併之有機萃液濃縮，而得殘留物，使其在矽膠上藉層析純化，以甲醇 / 二氯甲烷 / 氫氧化銨溶液 (19/80/1) 溶離，並使所形成產物經由以鹽酸 (4M，在二氧陸園中) 處理，轉化成其鹽酸鹽。自甲醇 / 醋酸乙酯再結晶，獲得標題化合物，為固體 (100 毫克)。

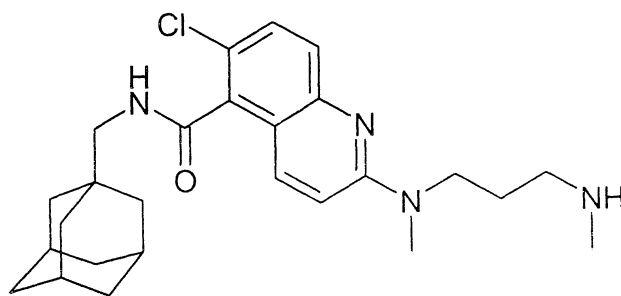
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (1H, s); 9.53 (2H, s); 8.09 (1H, d); 7.91 (1H, s); 7.76 (1H, d); 7.51 (1H, d); 4.10 (4H, s); 3.27 (4H, s); 2.24 (2H, s); 1.97 (3H, s); 1.79-1.58 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 439.1 (M+1).

熔點: 280-283°C

實例 208

N-(1-金剛烷基甲基)-6-氯基-2-{甲基 [3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-羧醯胺



藉由實例 6 之方法製成，使用 N-(1-金剛烷基甲基)-2,6-二氯喹啉-5-羧醯胺 (100 毫克) 與 N,N'-二甲基丙烷-1,3-二胺 (500 毫克) 獲得產物，使其於矽膠上藉層析純化，以甲醇 / 二氯甲烷 / 氫氧化銨溶液 (9/90/1) 溶離，然後藉逆相 HPLC，以水中之 0.05M 醋酸銨 / 乙腈溶離，而得標題化合物 (20 毫克)，為白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TFA) δ 8.87 (2H, s); 8.75 (1H, t); 8.35 (1H, m); 7.98 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.63 (1H, m); 3.95 (2H, m); 3.41 (3H, s); 3.07 (2H, d); 3.02 (2H, m); 2.56 (3H, t); 2.02 (2H, m); 1.97 (3H, m); 1.74-1.55 (12H, m).

MS: APCI(+ve) 455.3 (M+1).

熔點: 195-200°C

藥理學分析

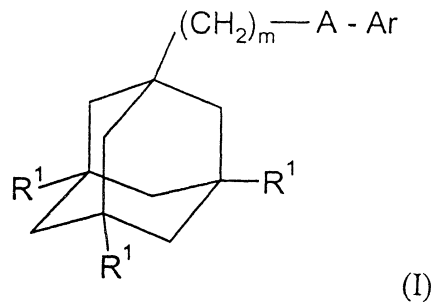
已知某些化合物，譬如苯甲醯基苯甲醯基腺苷三磷酸 (bbATP) 係為 P2X_7 受體之催動劑，會達成孔隙在漿膜中之形成 (藥物發展研究 (1996), 37(3), 第 126 頁)。因此，當使用 bbATP，於溴化乙錠 (螢光 DNA 探測物) 存在下，使該受體活化時，在胞內 DNA-結合溴化乙錠之螢光上，發現有所增加。於螢光之增加，可作為 P2X_7 受體活化作用之一種度量方式使用，因此可定量一種化合物對 P2X_7 受體之作用。

依此方式，測試各實例之標題化合物在 P2X₇ 受體上之拮抗劑活性。因此，試驗係在 96-井平底微滴定板中進行，將諸井充填 250 微升測試溶液，其包括含有 10^{-4} M 溴化乙錠之 200 微升 THP-1 細胞懸浮液 (2.5×10^6 個細胞 / 毫升)，含有 10^{-5} M bbATP 之 25 微升高鉀緩衝溶液，及含有 3×10^{-5} M 待測化合物之 25 微升高鉀緩衝溶液。將此板以塑膠薄片覆蓋，並在 37°C 下培養一小時。然後，將此板於 Perkin-Elmer 螢光板讀取器中讀取，其激發為 520 毫微米，發射為 595 毫微米，狹縫寬度：Ex 15 毫微米，Em 20 毫微米。為達比較之目的，在此項試驗中係個別使用 bbATP (P2X₇ 受體催動劑) 與吡哆醛 5-磷酸鹽 (P2X₇ 受體拮抗劑) 作為對照組。自所獲得之讀數，對各待測化合物計算 pIC₅₀ 數字，此數字是為降低 bbATP 催動劑活性達 50 % 所必須待測化合物濃度之負對數。各實例化合物証實拮抗劑活性，具有 pIC₅₀ 數字 >4.50。例如，下表顯示化合物之代表性選擇例之 pIC₅₀ 數字：

實例編號如下 之化合物	pIC ₅₀
6	8.05
17	8.00
160	7.10
167	8.30
168	7.60
170	7.58
196	7.73
205	7.75
208	7.45

伍、中文發明摘要：

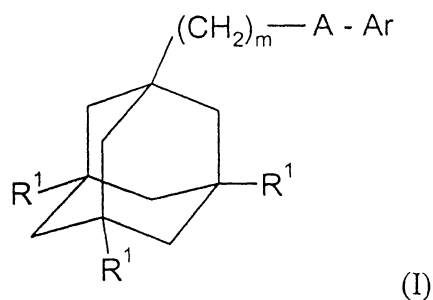
本發明係提供下式化合物



其中 m 、 A 、 R^1 及 Ar 均具有本專利說明書中所定義之意義；其製法；含有彼等之醫藥組合物；製備醫藥組合物之方法；及其在治療上之用途。

陸、英文發明摘要：

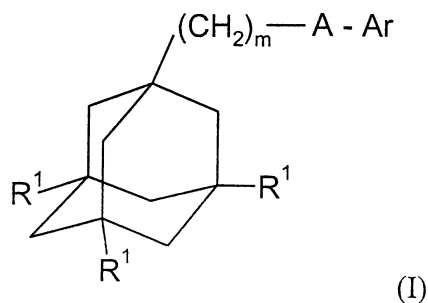
The invention provides compounds of formula



in which m , A , R^1 and Ar have the meanings defined in the specification; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy.

拾、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物

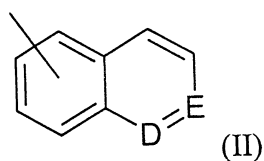


其中 m 表示 1、2 或 3；

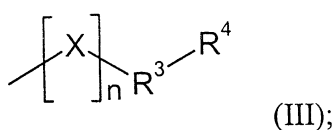
各 R^1 係獨立表示氫或鹵原子；

A 表示 $C(O)NH$ 或 $NHC(O)$ ；

Ar 表示下式基團



其中 D 與 E 之一表示氮原子，而 D 與 E 之另一個表示 CH ，
式 (II) 基團係視情況被一或多個取代基 R^2 取代，取代基獨立選自鹵素， C_1 - C_6 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷氧基，或
下式基團

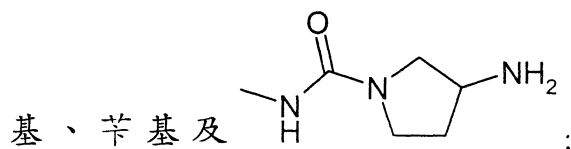


X 表示氧或硫原子或基團 $>N-R^5$ ；

n 為 0 或 1；

R^3 表示一個鍵結或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 羥烷基氧基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_3 - C_8 環烷基、苯基(視情況被至少一個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基及 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基)、苄基、吡啶基(視情況被至少一個選自 C_1 - C_6 烷氧基之取代基取代)、酮基四氫吡咯基、苯氧基、苯并二氧伍圓烯基、苯氧基苯基、六氫吡啶基及苄氧基；

R^4 表示氫、羥基或基團 $-NR^6R^7$ ，惟當 R^3 表示一個鍵結時，則 R^4 表示飽和或不飽和 4-至 9-員環系統，其可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子，此環系統係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、胺基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷胺基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 羥烷



R^5 表示氫原子或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷氧基；

R^6 與 R^7 各獨立表示氫、四氫吡咯基、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_2 - C_7 烯基，或 C_1 - C_7 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羧基、羥基、胺基、 C_1 - C_6 烷胺基、二- C_1 - C_6 烷胺基、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷氧羰基，及飽和或不飽和 3-至 10-員環系統，其可包含至少一個選自氮、氧及與硫之環雜原子，此環系統係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、酮

基、羧基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_rNR^{10}R^{11}$ 及 $-CONR^{12}R^{13}$ ；

或 R^6 與 R^7 可和彼等所連接之氮原子一起形成飽和六員雜環，其可包含選自氮與氧之第二個環雜原子，此環係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 羥烷基；

r 為1, 2, 3, 4, 5或6；

R^8 與 R^9 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環；

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環；及

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{12} 與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環；

其附帶條件是，式(I)化合物不為

N-(三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-2-喹啉羧醯胺，或
2-(2-噻吩基)-N-(三環并[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-4-喹啉羧醯胺；
或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

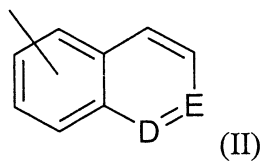
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

m 表示1、2或3；

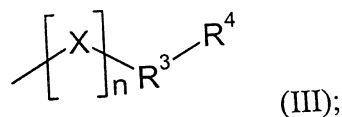
各 R^1 係獨立表示氫或鹵原子；

A表示 $C(O)NH$ 或 $NHC(O)$ ；

Ar 表示下式基團



其中 D 與 E 之一表示氮原子，而 D 與 E 之另一個表示 CH，式 (II) 基團係視情況被一或多個取代基 R^2 取代，取代基獨立選自鹵素， C_1 - C_6 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷氧基，或下式基團



X 表示氧或硫原子或基團 $>N-R^5$ ；

n 為 0 或 1；

R^3 表示一個鍵結或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 羥烷基氧基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_3 - C_8 環烷基、苯基(視情況被至少一個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基及 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基)、苄基、吡啶基(視情況被至少一個選自 C_1 - C_6 烷氧基之取代基取代)、酮基四氫吡咯基、苯氧基、苯并二氧伍園烯基、苯氧基苯基、六氫吡啶基及苄氧基；

R^4 表示氫、羥基或基團 $-NR^6R^7$ ，惟當 R^3 表示一個鍵結時，則 R^4 表示飽和或不飽和 4-至 9-員環系統，其可包含至少一

個選自氮、氧及硫之環雜原子，此環系統係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、 C_1 - C_6 羥烷基及苄基；

R^5 表示氫原子或 C_1 - C_5 烷基，其可視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷氧基；

R^6 與 R^7 各獨立表示氫、 C_1 - C_6 烷羰基、 C_2 - C_7 烯基，或 C_1 - C_7 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羧基、羥基、胺基、 C_1 - C_6 烷胺基、二- C_1 - C_6 烷胺基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷氧羰基，及飽和或不飽和3-至10-員環系統，其可包含至少一個選自氮、氧及與硫之環雜原子，此環系統係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、酮基、羧基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-(CH_2)_rNR^{10}R^{11}$ 及 $-CONR^{12}R^{13}$ ，或 R^6 與 R^7 可和彼等所連接之氮原子一起形成飽和六員雜環，其可包含選自氮與氧之第二個環雜原子，此環係視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1 - C_6 烷基；

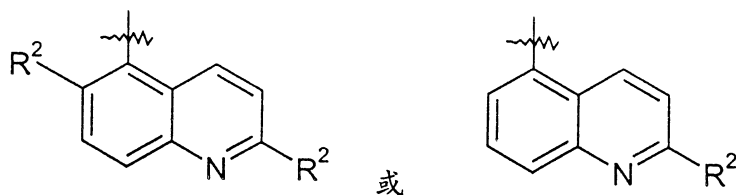
r 為1, 2, 3, 4, 5或6；

R^8 與 R^9 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^8 與 R^9 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環；

R^{10} 與 R^{11} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{10} 與 R^{11} 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環；及

R^{12} 與 R^{13} 各獨立表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基或 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{12} 與 R^{13} 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員飽和雜環。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中A表示 $C(O)NH$ 。
4. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中式(II)基團帶有取代基 R^2 。
5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中 R^2 表示式(III)基團。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中n為1，且X表示基團 $>N-R^5$ 。
7. 根據申請專利範圍第5或6項之化合物，其中 R^4 表示基團 $-NR^6R^7$ 。
8. 根據上述申請專利範圍任一項之化合物，其中Ar表示



9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：
 - 2-(1-金鋼烷基)-N-(4-甲基喹啉-5-基)乙醯胺，
 - 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基喹啉-5-基)乙醯胺，
 - 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺，
 - 2-(1-金鋼烷基)-N-(2-氯基-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺，
 - 2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基喹啉-5-基)乙醯胺，
 - 2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-羥丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(2R)-2-羥丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，
N-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(4-甲基六氫吡咩-1-基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-羥丙基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥乙基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-胺基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺
三氟醋酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-胺基乙基)(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(環己-3-烯-1-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(異丁基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(4-甲苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

{[2-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)乙基]胺基}醋酸，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(苄胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(己基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(丙胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(庚基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(噻吩-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(吡啶-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-羥苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(噻吩-3-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(戊基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(異戊基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(丁基胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3,3-二甲基丁基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-甲苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-呋喃基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(4-氟基苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-氟基苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-呋喃基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥苄基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2E)-己-2-烯基氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-氟基苄基)氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(環丙基甲基)氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(5-羥基戊基)氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]氨基}乙基)氨基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-甲苄基)氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-苯基乙基)氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]氨基}乙基)氨基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-([5-(羥甲基)-2-呋喃基]甲基}氨基)乙基}氨基)喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-([3-(甲硫基)丙基]氨基}乙基)氨基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3,4-二氫-2H-呋喃-5-基甲基)氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]乙基}氨基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[3-(甲硫基)丁基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-乙基丁基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(2E)-2-甲基丁-2-烯基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(2E)-2-甲基戊-2-烯基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(1-氧化吡啶-4-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-乙基-3-甲基丁基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1H-吡唑-3-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

{[2-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)乙基]胺基}醋酸乙酯，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2,2-二甲基戊-4-烯基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{[(2-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(環己-3-烯-1-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(異丁基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(4-甲苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

{[3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)丙基]胺基}醋酸，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(苄胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(己基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(丙胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(庚基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(噻吩-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(吡啶-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-羥苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(噻吩-3-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(戊基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(異戊基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(丁基胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3,3-二甲基丁基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(雙環并[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-甲苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-呋喃基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(4-氟基苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-氟基苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-呋喃基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-羥基苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2E)-己-2-烯基胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-氟基苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(環丙基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(1H-咪唑-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(5-羥基戊基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-甲苄基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-苯基乙基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(5-乙基-2-呋喃基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{3-(甲硫基)丙基}胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3,4-二氫-2H-呋喃-5-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(1,3-噁唑-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{3-(甲硫基)丁基}胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-{3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基}胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-乙基丁基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(2E)-2-甲基丁-2-烯基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(2E)-2-甲基戊-2-烯基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]胺基}丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2-乙基-3-甲基丁基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

{[3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)丙基]胺基}醋酸乙酯，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(2,2-二甲基戊-4-烯基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(4-羥丁基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

3-({5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]喹啉-2-基}胺基)丙酸甲酯，

N-(2-{[2-(乙醯胺基)乙基]胺基}喹啉-5-基)-2-(1-金鋼烷基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(1-苄基-2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(2S)-2-羥基環己基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-2-苯基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-甲氧基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(4-羥苯基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-1-苯基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)-3-甲基丁基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(異丁基胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-乙氧基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(2-羥乙氧基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(環丁基胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[3-(2-酮基四氫吡咯-1-基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(1-苄基四氫吡咯-3-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(甲硫基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3-甲氧基丙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-苯氧基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(4-苯氧基苯基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-六氫吡啶-1-基乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(1R)-1-(羥甲基)-2,2-二甲基丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(3-羥苯基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(1S,3R,4R)-3-(羥甲基)雙環并[2.2.1]庚-2-基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[(1R,3R,4S)-3-(羥甲基)雙環并[2.2.1]庚-2-基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(苄氧基)-1-(羥甲基)乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(環丙基甲基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[2-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{[1-(羥甲基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(2-{4-[(甲磺醯基)胺基]苯基}乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[雙(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-喹啉-5-基乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-異喹啉-5-基乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(3-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[苄基(2-羥乙基)胺基]乙氧基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[雙(2-羥乙基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[8-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺三鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{8-[(2-胺基乙基)硫基]喹啉-5-基}乙醯胺，

N-(1-金鋼烷基甲基)-6-氯基-2-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺倍半鹽酸鹽二水合物，

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-4-羧

醯胺苯甲酸鹽，

N-(1-金鋼烷基甲基)-8-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-4-羧醯胺二鹽酸鹽，

N-(1-金鋼烷基甲基)-6-氯基-2-(六氫吡咩-1-基甲基)喹啉-5-羧醯胺鹽酸鹽，

N-(1-金鋼烷基甲基)-喹啉-5-羧醯胺三氟醋酸鹽，

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽，

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-[3-(乙胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)-6-氯基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-六氫吡咩-1-基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[4-(2-羥乙基)六氫吡咩-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-(4-胺基六氫吡咩-1-基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{4-[(2-羥乙基)胺基]六氫吡啶-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3S)-3-胺基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

(3S)-N-((3S)-1-{5-[(1-金鋼烷基乙醯基)胺基]-6-甲基喹啉-2-基}四氫吡咯-3-基)-3-胺基吡咯啉,四氫吡咯-1-羧醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-甲基-2-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-甲基-2-[(3S)-3-(甲胺基)四氫吡咯-1-基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3S)-3-(乙胺基)四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]四氫吡咯-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{(3S)-3-[(3-羥丙基)胺基]四氫吡咯-1-基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3,4-二羥基丁基]喹啉-5-基}乙醯胺鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(3R)-3-羥基-4-(甲胺基)丁基]喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-{2-[(3R)-3-胺基四氫吡咯-1-基]-6-甲基喹啉-5-基}乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{[2-(甲胺基)乙基]胺基}喹啉-5-

基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{甲基[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{3-[(3-羥丙基)胺基]丙基}喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-({3-[(2-羥乙基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{[4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-基]甲基}喹啉-5-基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-({[2-(甲胺基)乙基]胺基}甲基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-{6-氯基-2-[(2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基)甲基]喹啉-5-基}乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-({[3-(甲胺基)丙基]胺基}甲基)喹啉-5-基]乙醯胺雙(三氟醋酸鹽)，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-{[(3R)-四氫吡咯-3-基胺基]甲基}喹啉-5-基)乙醯胺參(三氟醋酸鹽)，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({3-[(吡啶-2-基甲基)胺基]丙基}胺基)喹啉-5-基]乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-[2-({2-[(2-羥乙基)胺基]丙基}胺基)-6-甲基喹啉-5-基]乙醯胺鹽酸鹽，

N-(1-金鋼烷基甲基)-2-[3-(甲胺基)丙基]喹啉-5-羧醯胺二鹽酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-甲基-2-{[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-

基)乙醯胺，

2-(1-金鋼烷基)-N-(2-{2-[(3-羥丙基)胺基]乙基}-6-甲基喹啉-5-基)乙醯胺二鹽酸鹽，

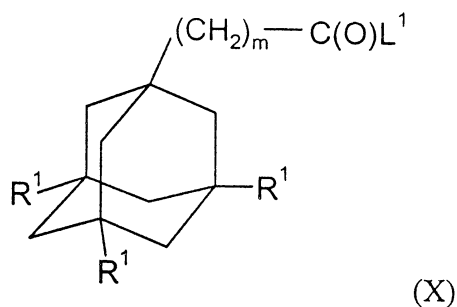
2-(1-金鋼烷基)-N-[6-氯基-2-(六氫吡啶-1-基甲基)喹啉-5-基]乙醯胺三氟醋酸鹽，

2-(1-金鋼烷基)-N-(6-氯基-2-六氫吡啶-1-基喹啉-5-基)乙醯胺，及

N-(1-金鋼烷基甲基)-6-氯基-2-{甲基[3-(甲胺基)丙基]胺基}喹啉-5-羧醯胺。

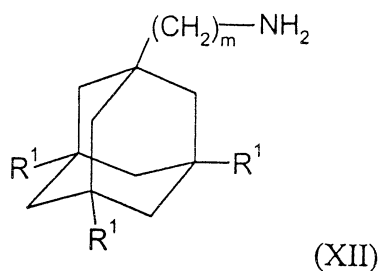
10. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物之方法，其包括：

(a) 使下式化合物

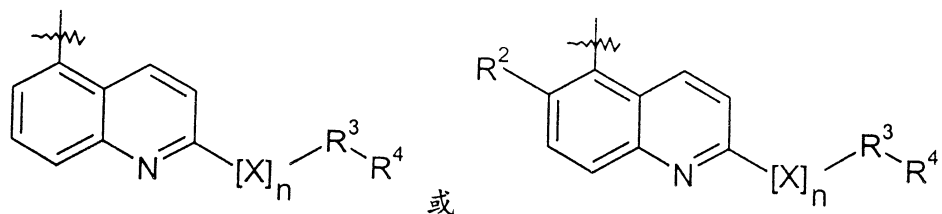


其中 L^1 表示脫離基，且 m 與 R^1 均如式(I)中之定義，與式(XI)化合物 $Ar-NH_2$ 反應，其中 Ar 係如式(I)中之定義；或

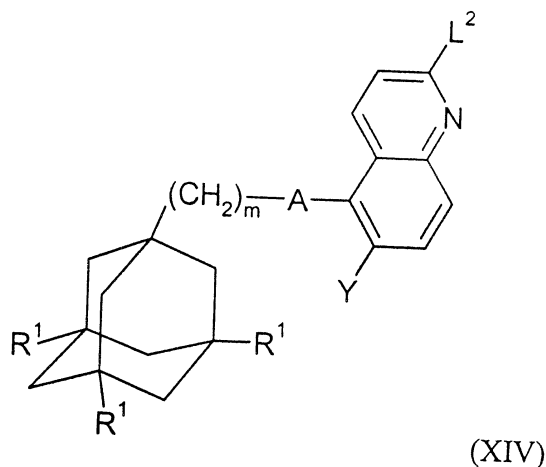
(b) 使下式化合物



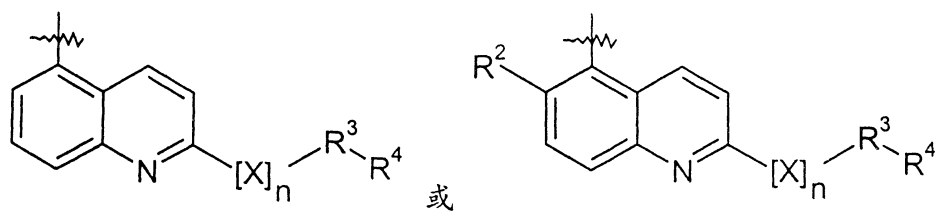
其中 m 與 R^1 均如式 (I) 中之定義，與式 (XIII) 化合物 $Ar-C(O)-L^2$ 反應，其中 L^2 表示脫離基，且 Ar 係如式 (I) 中之定義；或
(c) 當 Ar 表示以下基團時



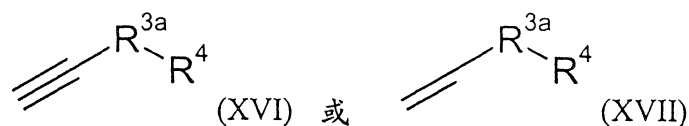
其中 n 為 1， X 為 $>N-R^5$ ，且 R^2 不為式 (III) 基團，
使下式化合物



其中 L^2 為脫離基， Y 為氫或基團 R^{2a} ，其表示鹵素或 C_1-C_6 烷基，視情況被至少一個取代基取代，取代基選自羥基、鹵素及 C_1-C_6 烷氧基，且 m 、 A 及 R^1 均如式 (I) 中之定義，與式 (XV) 化合物 $H-N(R^5)-R^3-R^4$ 反應，其中 R^3 、 R^4 及 R^5 均如式 (I) 中之定義；或
(d) 當 Ar 表示以下基團時

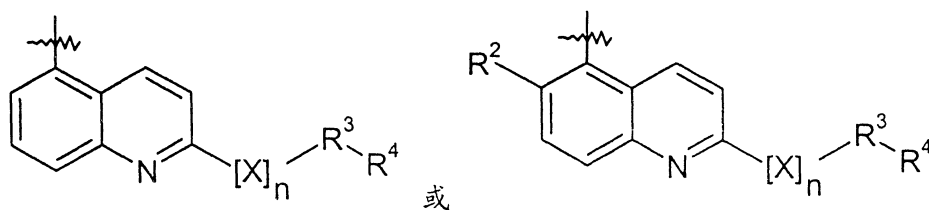


其中 n 為 0， R^2 不為式 (III) 基團，且 R^3 為視情況經取代之 C_3 - C_5 烷基，使如上文 (c) 中定義之式 (XIV) 化合物與下式化合物反應

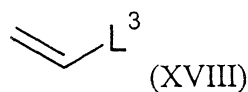


其中 R^{3a} 表示 C_1 - C_3 烷基，視情況經取代，如關於式 (I) 中之 R^3 所定義者，且 R^4 係如式 (I) 中之定義，視情況接著為氫化反應；或

(e) 當 Ar 表示以下基團時

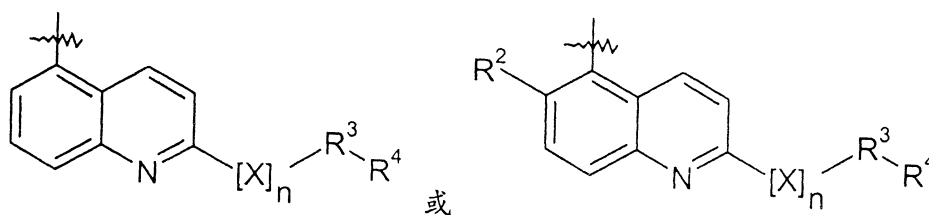


其中 n 為 0， R^2 不為式 (III) 基團， R^3 為 $(CH_2)_2$ ，且 R^4 為 $-NR^6R^7$ ，使如上文 (c) 中定義之式 (XIV) 化合物與下式化合物反應



其中 L^3 為脫離基，接著與式 (XIX) 化合物 HNR^6R^7 反應，其中 R^6 與 R^7 均如式 (I) 中之定義；或

(f) 當 Ar 表示以下基團時



其中 n 為 0， R^2 不為式 (III) 基團， R^3 為 CH_2 ，且 R^4 為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，使如上文 (c) 中定義之式 (XIV) 化合物，與如上文 (e) 中定義之式 (XVIII) 化合物反應，接著為氧化反應，然後與如上文 (e) 中定義之式 (XIX) 化合物，在還原胺化條件下反應；且視情況在 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 或 (f) 後，進行一或多個下列步驟：

- 使所獲得之式 (I) 化合物轉化成另一種式 (I) 化合物
 - 形成式 (I) 化合物之藥學上可接受鹽或溶劑合物。
11. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。
 12. 一種製備根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組合物之方法，其包括使如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項所定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。
 13. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療。
 14. 一種根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物於藥劑製造上之用途

- ，該藥劑係用於治療風濕性關節炎。
15. 一種根據申請專利範圍第1至9項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療阻塞氣道疾病。
 16. 根據申請專利範圍第15項之用途，其中阻塞氣道疾病為氣喘或慢性阻塞肺病。
 17. 一種根據申請專利範圍第1至9項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療骨關節炎。
 18. 一種根據申請專利範圍第1至9項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療動脈粥瘤硬化。
 19. 一種治療風濕性關節炎或骨關節炎之方法，其包括對病患投予治療上有效量之根據申請專利範圍第1至9項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
 20. 一種治療阻塞氣道疾病之方法，其包括對病患投予治療上有效量之根據申請專利範圍第1至9項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

